

Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации

И.С. Бакулин, И.В. Закройщикова, Н.А. Супонева, М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Илья Сергеевич Бакулин bakulin@neurology.ru

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является клинически и патогенетически гетерогенным заболеванием. Клиническая гетерогенность определяется первоначальной локализацией патологического процесса, вариабельностью сочетания признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов, возрастом дебюта, темпом прогрессирования, наследственной предрасположенностью, а также наличием немоторных проявлений. Описано большое количество форм болезни (первичный боковой склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, прогрессирующий бульбарный паралич, синдром «свисающих рук» и др.), которые в ряде случаев рассматривались как самостоятельные нозологические формы из-за особенностей локализации патологического процесса, течения и прогноза болезни. В последние годы получены доказательства генетической и патогенетической гетерогенности БАС. Значительная гетерогенность обуславливает сложности построения единой классификации БАС. Общепринятые классификации, используемые в диагностических критериях El Escorial или Международной классификации болезней 10-го пересмотра, не учитывают важные в практической деятельности особенности болезни. В статье обсуждается клиническая гетерогенность БАС, сравниваются имеющиеся сегодня варианты классификации. Описана новая классификационная система, учитывающая разные особенности болезни и позволяющая улучшить понимание многообразия БАС на современном этапе изучения болезни.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, болезнь двигательного нейрона, первичный боковой склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, прогрессирующий бульбарный паралич, клиническая гетерогенность, классификация

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20

Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical heterogeneity and approaches to classification

I.S. Bakulin, I.V. Zakroyschikova, N.A. Suponeva, M.N. Zakharova

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a clinically and pathogenetically heterogenic disease. Clinical heterogeneity refers to the initial localization of the pathological process, the variability of the combination of signs of upper and lower motor neuronal damage, the age of the onset, the rate of progression, hereditary predisposition, and the presence of non-motor clinical manifestations. A large number of forms of the disease are described (primary lateral sclerosis, progressive muscular atrophy, progressive bulbar palsy, flail-arm syndrome, and others), which in some cases can be considered as independent diseases due to the localization of the pathological process, disease course and prognosis. In recent years, convincing evidences of the genetic and pathogenetic heterogeneity of ALS have also been obtained. Large heterogeneity makes it difficult to create a unified classification of ALS. Formal classifications used, for example, in the diagnostic criteria of El Escorial or the International Classification of Diseases of the 10th revision, do not take into account many of the important features of the disease. The article describes the clinical heterogeneity of ALS. The proposed classifications are compared. A new classification system that taking into account various features of the disease and can improve understanding of the diversity of ALS is described.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, primary lateral sclerosis, progressive muscular atrophy, progressive bulbar palsy, clinical heterogeneity, classification

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — нейродегенеративное заболевание, протекающее в типичных случаях с поражением моторной коры, кортикоспинальных и кортиконуклеарных путей и периферических мотонейронов ствола и спинного мозга. Заболеваемость составляет в среднем 2–3 случая на 100 тыс. населения в год, распространенность — 1,1–8,2 на 100 тыс. населения [1, 2].

Клиническая и морфологическая особенность БАС — сочетание поражения верхнего и нижнего мотонейронов — была рассмотрена основоположником современной неврологии Ж.М. Шаркот в период 1869–1875 гг., что нашло отражение в названии болезни, оставшимся неизменным и сегодня [3]. В XIX веке в качестве самостоятельных клинических синдромов были описаны прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА) (F. Aran, 1848), первичный боковой склероз (ПБС)

(W. Erb, 1875) и прогрессирующий бульбарный паралич (ПБП) (A. Duchenne, 1860) [3, 4].

В течение длительного времени взаимосвязь между БАС, ПБС и ПМА оставалась неизвестной. Так, J.M. Charcot рассматривал перечисленные состояния как отдельные синдромы, в то время как J. Dejerine и W. Gowers считали их проявлениями одной болезни [4]. В статье «Проблема первичного бокового склероза», опубликованной в 1946 г., I.S. Wechsler и S. Brody отмечают, что клиника и течение ПБС, ПМА и БАС отличаются, что позволяет рассматривать их как отдельные дегенеративные состояния («склерозы») [5].

В 1933 г. W.R. Brain предложил термин «болезнь двигательного нейрона» (БДН) для объединения клинически разных вариантов в одну общую диагностическую категорию [6]. В рамках БДН наиболее часто рассматриваются 4 основные формы: БАС, ПМА, ПБС и ПБП. Такой подход используется в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в которой БДН кодируется в рубрике G 12.2, включающей помимо БАС также ПМА, ПБС и ПБП [7]. Сегодня использование этих терминов отличается в разных странах: в одних ПМА и ПБС включают в состав БАС, в других — рассматривают в качестве самостоятельных форм БДН [8, 9]. В России ПМА и ПБС традиционно рассматриваются как подтипы БАС, в качестве его перднероговой и высокой форм соответственно [10, 11].

Разными авторами предложены и другие термины для редких клинических вариантов, при этом одни и те же определения могут использоваться при описании синдрома, клинической формы или отдельного нозологического варианта [8, 12–14].

В последние годы в связи с активным развитием молекулярной генетики, нейрофизиологических и нейровизуализационных методов исследования ситуация еще более усложнилась. Так, одна и та же мутация может приводить к развитию состояний, трактуемых как разные формы или даже нозологические категории [15, 16]. Появляется все больше данных о мультисистемности поражения нервной системы при БАС, наличии большого числа перекрестных форм и значительного генетического разнообразия [17]. Таким образом, выраженная клиническая гетерогенность и различие взглядов на нозологическую самостоятельность клинических вариантов болезни у представителей разных школ осложняют построение единой классификационной системы БАС.

По данным отечественных и зарубежных источников в статье проанализирована клиническая гетерогенность БАС, являющаяся основой для построения разных классификаций у представителей различных школ.

Клиническая гетерогенность бокового амиотрофического склероза

БАС является крайне гетерогенным с клинической точки зрения заболеванием. Гетерогенность касается

первоначальной локализации патологического процесса, варибельности сочетания признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов, возраста дебюта, наследственной предрасположенности и темпа прогрессирования, а также наличия немоторных клинических проявлений.

Локализация патологического процесса в дебюте болезни. В зависимости от первоначальной локализации патологического процесса в англоязычной литературе принято выделять 2 основные формы БАС: спинальную и бульбарную [9]. *Спинальная форма* болезни в классических случаях дебютирует асимметричной слабостью и гипотрофией мышц рук или ног, которые сопровождаются признаками поражения верхнего мотонейрона: спастичностью, сухожильной гиперрефлексией, патологическими рефлексми, клонусами. В отечественной классификации в рамках спинальной формы отдельно выделяют пояснично-крестцовую и шейно-грудную формы [10, 11]. Степень вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов может быть разной, однако в большинстве случаев формируется практически патогномичный для БАС синдром смешанного (спастико-атрофического) пареза. Мужчины заболевают несколько чаще женщин [18]. Распространение патологического процесса часто (но не всегда) происходит в соответствии с принципами нейроанатомии (например, у пациента с пояснично-крестцовой формой на следующем этапе происходит поражение мышц рук, а не бульбарной мускулатуры) [19].

В отечественной литературе в рамках формы со спинальным дебютом отдельно выделяют *шейную форму* болезни [20]. Этот вариант является крайне редким, и связан он с первичным поражением мотонейронов шейных сегментов (C_{III}–C_V) спинного мозга; в англоязычной литературе ему соответствует так называемая «форма с респираторным началом» [21]. Клинически шейная форма проявляется прогрессирующим парезом диафрагмы с развитием нейрогенной дыхательной недостаточности, иногда одновременно с этим может появляться парез мышц кистей с гипотрофией. В ряде случаев в качестве продромального синдрома описано значительное снижение массы тела за несколько месяцев до появления дыхательной недостаточности. Эта форма чаще встречается у мужчин. Медиана выживаемости составляет 1,4 года [18].

Для *бульбарной формы* болезни характерно развитие прогрессирующего бульбарного синдрома (дисартрия, дисфагия, парез мягкого нёба, атрофический парез языка с фибрилляциями) в сочетании с признаками поражения кортиконуклеарных волокон (оживление нижнечелюстного рефлекса, оживление рефлексов с мягкого нёба и задней стенки глотки, рефлекссы орального автоматизма). Нередко уже в дебюте болезни выявляется распространенная сухожильная гиперрефлексия, свидетельствующая о генерализованном патологическом процессе. Данная форма встречается несколько чаще

у женщин. Характерно более частое развитие когнитивных нарушений и деменции, чем при других формах БАС, а также начало в более позднем возрасте. Прогноз хуже, чем при спинальной форме (медиана выживаемости составляет около 2 лет) в связи с ранним развитием дисфагии и нутритивной недостаточности [9, 18].

Степень вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов. Для классических случаев БАС характерно наличие признаков сочетанного поражения верхнего и нижнего мотонейронов. Этот признак закреплен как основополагающий в критериях диагностики БАС El Escorial [22]. В ежедневной клинической практике существует, однако, значительная гетерогенность степени поражения верхнего и нижнего мотонейронов у больных, включая крайние формы — с изолированным поражением только нижнего или только верхнего мотонейрона.

Формы с преимущественным поражением нижнего мотонейрона. ПМА представляет собой форму с изолированным поражением нижнего мотонейрона. Клинически ПМА сходна со спинальными амиотрофиями с дебютом во взрослом возрасте, однако отличается асимметрией симптоматики в дебюте и несколько более быстрым прогрессированием. Крайне редко описаны случаи начала болезни с бульбарного паралича с последующим развитием вялого атрофического пареза мышц конечностей. ПМА составляет около 5 % всех случаев БДН. Характерен более благоприятный прогноз, чем при классических случаях БАС. До настоящего времени нозологическая самостоятельность ПМА остается дискуссионным вопросом, так как у части (до 60 %) пациентов признаки поражения верхнего мотонейрона могут быть выявлены при использовании современных нейрофизиологических и невровизуализационных методов, а также при аутопсии [23–26]. Кроме того, по данным J. Visser и соавт., у 30 % пациентов с ПМА симптомы поражения верхнего мотонейрона появляются уже в течение 18 мес после начала болезни [27]. F. Agosta и соавт. предлагают в клинической практике устанавливать диагноз БАС при изолированном поражении нижнего мотонейрона без признаков вовлечения верхнего мотонейрона в случае характерного для БАС прогрессирования болезни [28].

В рамках варианта с изолированным поражением нижнего мотонейрона описано еще несколько форм, название которых основано на локализации патологического процесса, определяющей своеобразие клинических проявлений. *Синдром «свисающих рук»* (ССР) (flail arm syndrome) характеризуется относительно медленным развитием верхней, преимущественно проксимальной амиотрофической параплегии [29]. В литературе имеется много определений для данного варианта болезни — плечелопаточная форма БАС, синдром Вюльпиана–Барнгарта, синдром «разболтанных рук», синд-

ром «человека в бочке», плечевая амиотрофическая диплегия [9, 13, 14]. Характерен своеобразный внешний вид пациентов со свисающими руками, сохранность некоторых движений в кистях при отсутствии моторных нарушений в ногах. В отечественной литературе данный синдром описан в рамках шейно-грудной формы БАС с преимущественным поражением проксимальных мышц; при этом также наблюдается минимальная выраженность пирамидной симптоматики [10]. Отмечается значительное преобладание заболевания у мужчин (около 4–9 против 1) [30, 31].

Некоторые авторы термин ССР используют более широко — для обозначения случаев изолированного поражения нижнего мотонейрона на шейно-грудном уровне с первичным поражением как проксимальных, так и дистальных мышц. Преимущественно дистальное распределение мышечной слабости в дебюте отмечается у 40 % пациентов, несмотря на формирование классического фенотипа болезни по мере прогрессирования [29]. Симметричное распределение слабости и гипотрофий наблюдается примерно у четверти пациентов, однако в дебюте практически всегда отмечается асимметрия. Данная форма БДН часто вызывает диагностические сложности. По данным A. Hübers и соавт., неправильный диагноз изначально устанавливается у 54,8 % пациентов. Чаще всего ошибочно диагностируют моторную мультифокальную нейропатию (26,0 %), синдром карпального канала (17,0 %), спинальную мышечную атрофию (17,0 %) и грыжу диска на шейном уровне (17,0 %) [29].

У большинства пациентов в среднем через 20 мес после дебюта наблюдается генерализация симптоматики с вовлечением пояснично-крестцового и бульбарного уровней, при этом нередко появляются признаки поражения верхнего мотонейрона, обычно более выраженные в ногах [18]. Признаки поражения моторной коры могут быть также выявлены уже в дебюте при проведении транскраниальной магнитной стимуляции [32]. Медиана выживаемости составляет 66 мес (при классическом БАС — 27–31 мес) [30].

Более редкой формой является *синдром «свисающих ног»* (ССН), характеризующийся преимущественным развитием вялого нижнего дистального парализа. Синонимы названия — перонеальная форма, псевдополиневритическая форма, болезнь Marie–Patrikios [18]. Генерализация процесса происходит более чем через год после появления первых симптомов, прогноз также несколько лучше (медиана выживаемости 67 мес), чем при классическом БАС [30].

В 2009 г. L. C. Wijesekera и соавт. опубликовали результаты эпидемиологического исследования 1188 случаев БАС. Частота встречаемости ПМА, ССР и ССН в общей когорте пациентов составила 4,3; 11,4 и 6,3 % соответственно. Среднее время от дебюта до поражения второго уровня цереброспинальной оси составило 34,3 мес для ССР и 37,9 мес для ССН (ПМА — 14 мес,

бульбарная форма БАС – 9,8 мес, спинальная форма – 12,3 мес). Для пациентов с ССР, ССН и ПМА была выявлена значительная задержка в установлении правильного диагноза (24,8; 27,4 и 19,8 мес соответственно по сравнению с 11,2–14,7 мес при классическом БАС) [30]. Использованные в этой работе критерии диагностики ССР и ССН представлены в табл. 1.

Формы с преимущественным поражением верхнего мотонейрона. ПБС характеризуется изолированным поражением только верхнего мотонейрона в течение как минимум 4 лет после начала болезни [33, 34]. Данному варианту в отечественной классификации соответствует высокая форма БАС. ПБС составляет 4–5 % всех случаев БДН; характерно незначительное преобладание мужчин (около 1,5:1). Клинически заболевание проявляется прогрессирующим спастическим тетрапарезом и псевдобульбарным параличом. В связи с относительной интактностью нижнего мотонейрона характерно отсутствие дыхательных нарушений, также крайне редко у пациентов отмечается снижение массы тела. У 50–70 % пациентов с ПБС имеются нарушения мочеиспускания, что указывает на более обширное поражение нисходящих кортикоспинальных путей. Через несколько лет от начала болезни у части пациентов появляются клинические и/или электромиографиче-

ские признаки вовлечения нижнего мотонейрона [35]. Отдельно выделяют особый вариант ПБС – *синдром Миллса*, характеризующийся прогрессирующей спастической гемиплегией, начинающейся чаще всего с ног, с последующим распространением на ипсилатеральную руку при интактности лицевой и бульбарной мускулатуры [36].

Сегодня появляется все больше данных, свидетельствующих об искусственности выделения описанных выше вариантов, основывающихся только на фенотипических проявлениях. Большинство авторов предлагают рассматривать описанные варианты как один спектр (континуум) единой группы болезней и включать его в состав БАС [8, 9, 12, 37]. Доказательствами правомерности этого являются частое формирование (по мере прогрессирования поражения) клинической картины классического БАС с сочетанным поражением верхнего и нижнего мотонейронов, наличие у пациентов с ПМА, ПБС и ССР характерных для БАС внутриклеточных белковых включений (например, телец Бунинной) при проведении аутопсии, а также выявление в большинстве случаев распространенного поражения моторной системы при использовании современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методов.

Таблица 1. Определение синдрома «свисающих рук» и синдрома «свисающих ног» (адаптировано из [30])

Table 1. Diagnosis of “flail arm” syndrome and “flail leg” syndrome (adapted from [30])

Характеристика Characteristics	Синдром «свисающих рук» “Flail arm” syndrome	Синдром «свисающих ног» “Flail leg” syndrome
Критерии включения Inclusion criteria	Синдром поражения нижнего мотонейрона с вовлечением рук. Прогрессирующая, преимущественно проксимальная слабость и гипотрофия мышц. Возможно наличие сухожильной гиперрефлексии на руках или патологического рефлекса Гофмана на определенном этапе развития болезни (но без повышения мышечного тонуса и клонусов) Syndrome of lower motor neuron damage with arm involvement. Progressive, primarily proximal muscle weakness and hypotrophy. Possible presence of tendon hyperreflexia or pathological Hoffman’s reflex at a certain stage of disease progression (but without increased muscle tone and clonus)	Синдром поражения нижнего мотонейрона с вовлечением ног. Прогрессирующая дистальная слабость и гипотрофия мышц. Возможно наличие сухожильной гиперрефлексии на ногах или патологического рефлекса Бабинского на определенном этапе развития болезни (но без повышения мышечного тонуса и клонусов) Syndrome of lower motor neuron damage with leg involvement. Progressive distal muscle weakness and hypotrophy. Possible presence of tendon hyperreflexia in legs or pathological Babinski reflex at a certain stage of disease progression (but without increased muscle tone and clonus)
Критерии исключения Exclusion criteria	Функционально значимая слабость и гипотрофия в мышцах ног, бульбарной мускулатуре в течение 12 мес после начала заболевания. Повышение мышечного тонуса в руках. Дистальное распределение слабости и гипотрофий в руках без поражения проксимальной мускулатуры в дебюте Functionally significant weakness and hypotrophy in leg muscles, bulbar musculature during the first 12 months of the disease. Increased muscle tone in arms. Distal distribution of weakness and hypotrophies in arms without involvement of proximal musculature at disease onset	Функционально значимая слабость и гипотрофия в мышцах рук, бульбарной мускулатуре в течение 12 мес после начала заболевания. Повышение мышечного тонуса в ногах. Проксимальное распределение слабости и гипотрофий в ногах без поражения проксимальной мускулатуры в дебюте Functionally significant weakness and hypotrophy in arm muscles, bulbar musculature during the first 12 months of the disease. Increased muscle tone in legs. Proximal distribution of weakness and hypotrophies in legs without involvement of proximal musculature at disease onset

С другой стороны, для таких форм болезни, как ПМА, ПБС, ССР и ССН характерен более благоприятный прогноз, чем для классического БАС с одновременным поражением верхнего и нижнего мотонейронов. В случае объединения этих форм в одну диагностическую категорию это будет необходимо учитывать при проведении клинических исследований и при анализе выживаемости [9].

Возраст начала болезни. В подавляющем большинстве случаев БАС дебютирует в возрасте 40–60 лет. Вариант болезни с дебютом в возрасте до 25 лет обозначается как ювенильный БАС. Эпидемиология ювенильного БАС не изучена. Ювенильная форма БАС характеризуется вариабельным поражением верхнего и нижнего мотонейронов. Темп прогрессирования поражения может быть разным, однако в большинстве случаев наблюдается медленное прогрессирование, а иногда болезнь даже не влияет на естественную продолжительность жизни. В то же время описаны случаи с крайне быстрым прогрессированием и продолжительностью жизни <1 года [38].

Считается, что ювенильная форма БАС чаще, чем взрослая, обусловлена генетическими факторами и может наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу. Выделены несколько локусов, ассоциированных с развитием ювенильного БАС: ALS2 (ген *алсин*), ALS4 (ген *SETX*, кодирующий белок сенатаксин), ALS5 (ген *статаксин*). Случаи, связанные с этими мутациями, характеризуются своеобразным клиническим течением [12, 16]. Так, при мутациях гена *алсин* в большинстве случаев болезнь начинается в детском возрасте со слабости в мышцах конечностей и лицевой мускулатуре, медленным прогрессированием с последующей стабилизацией состояния [39]. Доминантные миссенс-мутации гена *сенатаксин* ассоциированы с развитием так называемой наследственной дистальной моторной нейронопатии с пирамидными знаками, для которой характерны раннее начало (в возрасте до 6 лет), медленное прогрессирование и отсутствие бульбарных нарушений (нонсенс-мутации этого гена в гомозиготном состоянии приводят к развитию атаксии с окуломоторной апраксией) [40]. Случаи, связанные с мутациями гена *статаксин*, характеризуются началом на 1-м или 2-м десятилетии жизни, медленно прогрессирующим течением, преимущественным поражением мышц стоп и кистей, присоединением на поздних стадиях болезни пирамидного синдрома [12]. В последние годы описаны случаи развития злокачественного быстро прогрессирующего ювенильного БАС при мутациях в генах *SOD1* и *FUS* [41].

При дебюте БАС в возрасте до 40 лет очень редко (<10–15 %) встречается бульбарная форма, больше чем у половины пациентов преобладают признаки поражения верхнего мотонейрона с относительно доброкачественным течением. Позднее начало болезни

(в возрасте 70–80 лет и старше), напротив, связано с высокой частотой (>50 %) бульбарной формы и плохим прогнозом [42].

Наследственная предрасположенность. Положительный семейный анамнез выявляется у 5–10 % пациентов с БАС. Наиболее частые причины семейного БАС – мутации в генах *C9orf72*, *FUS*, *SOD1* и *TARDBP*; примерно в 60–70 % случаев первичный молекулярный дефект идентифицировать не удается [16]. Отсутствие семейного анамнеза не исключает роль генетических факторов, поскольку у 5–11 % пациентов со спорадическим вариантом болезни также могут быть выявлены каузативные мутации в соответствующих генах. Кроме того, значительное фенотипическое разнообразие существенно затрудняет сбор семейного анамнеза, особенно если проводится оценка в отношении только случаев БДН или похожих нарушений у близких родственников [9, 28]. Наиболее частой генетической причиной развития спорадического БАС, как и семейного варианта болезни, считается мутация в гене *C9orf72*. В российской популяции самыми частыми являются мутации в генах *SOD1* и *C9orf72* [43]. Для генетически обусловленных вариантов БАС характерна выраженная фенотипическая гетерогенность как при сравнении случаев, вызванных мутациями в разных генах, так и часто при различных мутациях одного гена. В части случаев семейных форм БАС также выявляется значительная внутрисемейная вариабельность возраста начала и клинических проявлений болезни [12, 16]. В табл. 2 приведены самые распространенные генетические варианты семейного и спорадического БАС.

Темп прогрессирования. Индивидуальное течение болезни может быть крайне вариабельным и трудно прогнозируемым, несмотря на разработку в последние годы ряда относительно точных предиктивных моделей [44]. После постановки диагноза >1 года живут 76 % пациентов, >5 лет – 24 %, >10 лет – 11 % [45]. Выявлены несколько мутаций, ассоциированных с медленным (например, Asp90Ala в гене *СОД1*) или, напротив, быстрым (Ala4Val в гене *СОД1*) прогрессированием болезни [16]. Значительная гетерогенность естественного течения заболевания существенно затрудняет проведение клинических исследований при БАС. Кроме того, прогрессирование патологического процесса, как правило, носит нелинейный характер, что затрудняет планирование и организацию паллиативной помощи.

Наличие немоторных проявлений. В последние десятилетия классические представления о БАС как болезни с изолированным поражением только моторной системы подверглись существенному пересмотру. До 10–15 % пациентов с БАС имеют когнитивные нарушения, соответствующие диагностическим критериям лобно-височной деменции (ЛВД), а в значительном числе случаев выявляются более мягкие

Таблица 2. Характеристика наиболее распространенных генетических форм бокового амиотрофического склероза (адаптировано из [12, 16])
Table 2. Characteristics of the most common genetic forms of amyotrophic lateral sclerosis (adapted from [12, 16])

Ген Gene	Тип наследования Study type	Частота встречаемости, % от всех случаев Frequency, % of all cases		Особенности клинической картины Characteristics of the clinical picture
		семейная форма familial form	спорадическая форма sporadic form	
<i>C9orf72</i>	АД AD	40	7	Высокая (до 40 %) частота бульбарной формы, частое наличие ЛВД или когнитивных нарушений, часто – быстрое прогрессирование; в некоторых случаях – ЛВД, когнитивные нарушения (включая амнестический тип) и другие нарушения с минимальными признаками поражения мотонейронов или без них High (up to 40 %) rate of the bulbar form, frequent FTD or cognitive impairment, frequently rapid progression; in some cases, FTD, cognitive impairment (including amnestic type) and other impairments with minimal or absent symptoms of motor neuron involvement
<i>SOD1</i>	АД и АР AD and AR	12	1–2	Выраженный клинический полиморфизм, включая как быстро прогрессирующие (мутация Ala4Val), так и относительно доброкачественные формы (мутация Asp90Ala); варибельное сочетание признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов; когнитивные нарушения не характерны; крайне низкая частота встречаемости бульбарной формы Pronounced clinical polymorphisms including rapidly progressing (Ala4Val mutation) as well as comparatively benign forms (Asp90Ala mutation); variable combinations of symptoms of lower and upper motor neuron damage; cognitive impairment is rare; bulbar form is very rare
<i>FUS</i>	АД и АР AD and AR	4	1	Часто – преобладание признаков поражения нижнего мотонейрона, в ряде случаев – сочетание с ЛВД; частая причина ювенильного быстро прогрессирующего бокового амиотрофического склероза с дебютом в возрасте 17–22 лет Frequently, predominance of symptoms of lower motor neuron involvement; in some cases, combination with FTD; frequent cause of rapidly progressing juvenile amyotrophic lateral sclerosis with disease onset at 17–22 years of age
<i>TARDBP</i>	АД AD	4	4	Высокая (до 60 %) частота форм с преимущественным поражением верхнего мотонейрона, возможно развитие ЛВД High (up to 60 %) rate of forms with primary involvement of the upper motor neuron, FTD is possible
<i>VCP</i>	АД AD	1	1	Возможно сочетание с ЛВД; в ряде случаев – сочетание с миозитом с включениями и болезнью Педжета; случаи с быстро прогрессирующим течением Possible combination with FTD; in some cases combination with inclusion body myositis and Paget's disease; cases with rapid progression
<i>UBQLN2</i>	ХН XI	<1	<1	Частое сочетание с ЛВД, которая может предшествовать появлению признаков поражения мотонейронов; поражение верхнего мотонейрона обычно предшествует поражению нижнего мотонейрона Frequently, combination with FTD which can precede manifestations of motor neuron involvement; involvement of the upper motor neuron usually precedes involvement of the lower motor neuron

Примечание. АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный; ХН – X-сцепленное наследование; ЛВД – лобно-височная деменция.

Note. AD – autosomal dominant; AR – autosomal recessive; XI – X-linked inheritance; FTD – frontotemporal dementia.

когнитивные или поведенческие нарушения [46]. Более чем у половины пациентов с БАС обнаруживаются апатия и/или депрессия, которые могут отражать дисфункцию лобных долей [47]. Значительный прогресс в изучении связи БАС с ЛВД был сделан после открытия генов *TARDBP* и *C9orf72*, мутации в которых могут приводить к развитию как БАС, так и ЛВД. Экспансия гексануклеотидной последовательности GGGGCC

в гене *C9orf72* обуславливает до половины семейных случаев БАС и около трети семейных случаев ЛВД. Сегодня БАС и ЛВД рассматривают как единый спектр состояния (континуума), в котором «изолированный БАС» и «изолированная ЛВД» занимают крайние положения и между которыми расположено множество переходных, «промежуточных» форм (например, БАС с недементными когнитивными нарушениями

или ЛВД с моторными нарушениями, не соответствующими критериям диагностики БАС) [9].

У части пациентов с БАС отмечаются признаки нечувствительного к леводопе мягкого синдрома паркинсонизма (с преобладанием постуральной неустойчивости и падениями назад) [48]. Гораздо реже выявляется сочетание БАС с болезнью Паркинсона, отвечающей на терапию леводопой. Нельзя исключить, что в этих случаях речь идет о случайном сочетании 2 нейродегенеративных болезней [49]. В литературе описаны случаи БАС с развитием хорей или гемибаллизма на поздних стадиях болезни [50], а также случаи сочетания БАС с генетически подтвержденной болезнью Гентингтона [51]. Развитие БАС на поздних стадиях иногда наблюдается также при аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксиях. «Промежуточная» экспансия (28–33 повтора) тринуклеотида CAG в гене *ATXN2* ассоциирована с развитием БАС и других нейродегенеративных болезней («полная» экспансия приводит к развитию спиноцеребеллярной атаксии 2-го типа). Описаны также случаи БАС с надъядерными нарушениями зрения и вегетативными нарушениями [9].

Субъективные сенсорные нарушения наблюдаются примерно у половины пациентов с БАС, однако объективные (как правило мягкие) признаки поражения сенсорных волокон при электромиографии обнаруживаются не более чем у 10 % пациентов [52].

Анализ существующих сегодня классификаций бокового амиотрофического склероза

В отечественной литературе выделяют 6 форм БАС: шейно-грудную, пояснично-крестцовую, бульбарную, шейную, высокую и первично-генерализованную [10, 11]. В англоязычной литературе принято отдельно выделять собственно БАС с подразделением на спинальную (соответствует шейно-грудной и пояснично-крестцовой формам в отечественной классификации) и бульбарную формы и форму с респираторным началом (соответствует шейной форме). Отдельно в рамках БДН в англоязычной литературе и МКБ-10 рассматриваются ПБС (соответствует высокой форме БАС) и ПМА. Аналога последнему варианту в отечественной классификации нет; соответствующие случаи рассматриваются в рамках шейно-грудной и пояснично-крестцовой форм БАС как случаи с преобладанием сегментарно-ядерного поражения. В рамках БДН также часто рассматриваются спинальные мышечные атрофии и другие моногенные формы поражения мотонейронов [12]. При формулировке диагноза важно учитывать, что в МКБ-10 БАС, ПБС и ПМА кодируются в одной рубрике G 12.2 «Болезнь двигательного нейрона». Спинальные мышечные атрофии кодируются в рубриках G 12.0, G 12.1, G 12.8 и G 12.9 [7].

Такие формы, как ССР и ССН, рассматриваются в англоязычной литературе как отдельные некласси-

фицируемые категории; в отечественной классификации им в неполной степени соответствуют шейно-грудная форма с первоначальной локализацией в проксимальных отделах и пояснично-крестцовая форма с первоначальной локализацией в дистальных отделах соответственно (в обоих случаях отмечена минимальная выраженность или отсутствие пирамидной симптоматики). Наконец, так называемой первично-генерализованной форме также полностью соответствует быстро прогрессирующий тип течения, определяемый на основании быстрого присоединения симптоматики на 2-м уровне цереброспинальной оси и быстрого снижения суммарного балла по шкале ALSFRS-R (>1 балла в месяц или 10 баллов в год). Необходимо еще раз отметить, что в большинстве случаев соответствие между разными вариантами не является полным.

Этапы развития болезни. В отечественной классификации [10] предложено выделять 5 этапов развития БАС: продромальные симптомы, первые (локальные) симптомы, развернутая стадия (стадия генерализации), финальная стадия и этап продленной жизни. Выделение последнего этапа связано с возможностью длительного поддержания дыхательной функции с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов с клинической картиной синдрома деэферентации [20].

В современных диагностических критериях БАС используется такое понятие, как степень достоверности диагноза (El Escorial (1994), Airlie House (2000), Awaji-Shima (2008)) [22, 53, 54], которая определяется на основании числа пораженных уровней цереброспинальной оси с наличием признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов. Обязательными требованиями во всех редакциях критериев являются исключение других (БАС-подобных) болезней и выявление прогрессирующего распространения симптомов болезни в пределах одной или нескольких областей иннервации при динамическом наблюдении. Эти критерии позволяют поставить диагноз только при классическом БАС, в то время как ПМА, ПБС, ССР, ССН и другие фенотипические варианты остаются за рамками. Ряд авторов отмечают, что диагностические критерии не учитывают клинического разнообразия БАС [8, 28, 55].

В последние годы предложены несколько систем стадирования патологического процесса при БАС и определения прогрессирования болезни. Например, J.C. Roche и соавт. предложили следующую систему стадирования (King's clinical staging system) [56]:

- стадия 1 – начало болезни (поражение 1-го уровня);
- стадия 2А – постановка диагноза;
- стадия 2В – вовлечение 2-го уровня;
- стадия 3 – вовлечение 3-го уровня;
- стадия 4А – необходимость гастростомии;
- стадия 4В – необходимость проведения инвазивной ИВЛ.

Несмотря на определенные сходства, данная система отличается от критериев El Escorial, поскольку для верификации вовлечения следующего уровня не требуется одновременного наличия признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов. Кроме того, пациент, например, с шейно-грудной формой БАС и дыхательными нарушениями, требующими неинвазивной ИВЛ, будет классифицирован как пациент со стадией 4В, в то время как по критериям El Escorial он может быть отнесен лишь в категорию «возможный БАС».

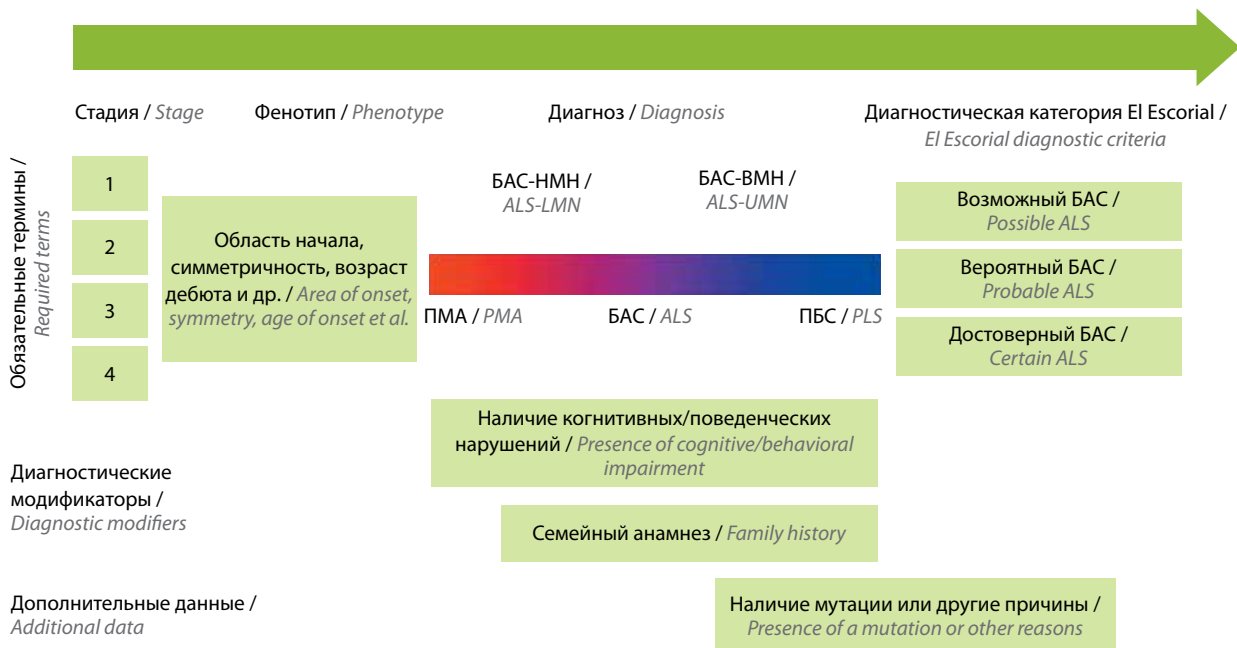
Таким образом, на сегодняшний день по-прежнему нет единой унифицированной системы классификации БАС. Разные авторы берут за основу построения классификаций различные признаки – первоначальную локализацию, степень вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов, особенности течения и др. Кроме того, одни и те же термины (БАС, ПМА, ПБС) используются и как диагностические категории, и как синдромальное описание (например, ПБП рассматривается как отдельная форма БДН, однако практически всегда является бульбарным дебютом БАС). Ситуация еще более усложняется при добавлении к клинической классификации данных молекулярно-генетического обследования. Например, пациенты с мутацией Ala4Val в гене *СОД1* рассматриваются как пациенты с БАС несмотря на отсутствие признаков поражения верхнего мотонейрона [9].

В 2016 г. А. Al-Chalabi и соавт. предложили новую классификационную систему БАС, учитывающую

следующие признаки: стадия болезни, фенотипические особенности, диагноз (в зависимости от сочетания признаков поражения верхнего и нижнего мотонейронов и наличия когнитивных нарушений) и диагностическая категория в соответствии с критериями El Escorial [8]. В качестве дополнительных признаков также могут учитываться семейный анамнез и выявленные у пациента мутации, ассоциированные с развитием болезни (см. рисунок).

Среди важных преимуществ нового подхода можно отметить попытку объединить диагностическую категорию, содержащую чисто клиническое описание (БАС, ПМА, ПБС и др.), с другими признаками, а не рассматривать ее в качестве единственного основополагающего критерия постановки диагноза. Таким образом, различные фенотипические варианты представлены в качестве единого спектра возможных клинических проявлений разного по выраженности поражения верхнего и нижнего мотонейронов. Такой подход позволяет решить проблему, при которой одни и те же термины в разных ситуациях употребляются то как диагностические категории, то как клиническое описание.

Еще одно преимущество – включение в описание когнитивных/поведенческих нарушений, распространенность которых при БАС достаточно высока и которые значительно влияют на прогноз и тактику ведения пациента. По мнению авторов исследования, предложенная система может быть важным шагом на пути к созданию новой классификации БАС в эпоху



Классификационная система БАС (адаптировано из [8], с изменениями). БАС – боковой амиотрофический склероз; БАС-НМН – БАС с преимущественным поражением нижнего мотонейрона; БАС-ВМН – БАС с преимущественным поражением верхнего мотонейрона; ПМА – прогрессирующая мышечная атрофия; ПБС – первичный боковой склероз

ALS classification system (adapted from [8], with modifications). ALS stands for amyotrophic lateral sclerosis; ALS-LMN – ALS with primarily lower motor neuron involvement; ALS-UMN – ALS with primarily upper motor neuron involvement; PMA – progressive muscle atrophy; PLS – primary lateral sclerosis

драматического роста данных о молекулярно-генетических механизмах развития болезни и перехода к попыткам таргетной терапии [8].

Заключение

Клинический полиморфизм и клинико-патогенетическое перекрытие между отдельными формами являются характерными признаками БАС. Это отражается в разнообразии подходов к классификации и различиях во взглядах на нозологическую самостоятельность отдельных вариантов болезни.

Принятые сегодня формальные классификации, используемые в диагностических критериях El Escorial или МКБ-10, не удовлетворяют условию большинства задач, стоящих перед клиницистами и исследователями. В условиях отсутствия высокоспецифичных биомаркеров и полных данных о молекулярно-генетической структуре БАС попытки провести гра-

ницы между отдельными вариантами или нозологическими формами и построить классификацию на основании одного признака априори обречены на неудачу.

Особенно очевидным это стало в последние годы, с учетом полученных данных о генетической гетерогенности БАС и фенотипическом разнообразии проявлений мутаций в каждом отдельном гене. Как показывает практика, большинство характеристик, положенных в основу существующих классификаций, имеют свою ценность. В этой ситуации целесообразно применение структурированной и детальной клинической классификации, учитывающей все признаки конкретного случая. Это позволит качественно провести дифференциальный диагноз, определить прогноз и тактику ведения пациента, а также является оптимальным для использования классификации в научных и клинических целях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bäumer D., Talbot K., Turner M.R. *Advances in motor neurone disease.* J R Soc Med 2014;107(1):14–21. DOI: 110.1177/0141076813511451. PMID: 24399773.
2. Couratier P., Corcia P., Lautrette G. et al. *Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature.* Rev Neurol(Paris) 2016;172(1):37–45. DOI: 110.1016/j.neurol.2015.11.002. PMID: 26727307.
3. Завалишин И.А., Переседова А.В. Этапы разработки проблемы БАС. В кн.: Боковой амиотрофический склероз. Под ред. И.А. Завалишина. М.: Евразия+, 2007. С. 9–27. [Zavalishin I.A., Peresedova A.V. Stages of the ALS problem development. In: Amyotrophic lateral sclerosis. Ed. I.A. Zavalishin. Moscow: Evraziya+, 2007. Pp. 9–27. (In Russ.)].
4. Eisen A.A. *Historical aspects of motor neuron diseases.* Handb Clin Neurol 2007;82:1–11. DOI: 110.1016/S0072–9752(07)80004–2. PMID: 18808886.
5. Wechsler I.S., Brody S. *The problem of primary lateral sclerosis.* J Am Med Assoc 1946;130:1195–8. PMID: 21022534.
6. Brain W.R. *Diseases of the nervous system.* London: Oxford University Press, 1933.
7. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы. Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. С. 149–152. [Reference book on formulation of clinical diagnosis of nervous system diseases. Eds.: V.N. Shtok, O.S. Levin. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006. Pp. 149–152. (In Russ.)].
8. Al-Chalabi A., Hardiman O., Kiernan M.C. et al. *Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system.* Lancet Neurol 2016;15(11):1182–94. DOI: 110.1016/S1474–4422(16)30199–5. PMID: 27647646.
9. Swinnen B., Robberecht W. *The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis.* Nat Rev Neurol 2014;10(11):661–70. DOI: 110.1038/nrneurol.2014.184. PMID: 25311585.
10. Завалишин И.А., Стойда Н.И., Шитикова И.Е. Клиника, классификация, диагностика. В кн.: Боковой амиотрофический склероз. Под ред. И.А. Завалишина. М.: Евразия+, 2007. С. 51–131. [Zavalishin I.A., Stoyda N.I., Shitikova I.E. Clinical picture, classification, diagnosis. In: Amyotrophic lateral sclerosis. Ed. I.A. Zavalishin. Moscow: Evraziya+, 2007. Pp. 51–131. (In Russ.)].
11. Хондкариан О.А., Бунина Т.Л., Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. М.: Медицина, 1978. 264 с. [Khondkarian O.A., Bunina T.L., Zavalishin I.A. Amyotrophic lateral sclerosis. Moscow: Meditsina, 1978. 264 p. (In Russ.)].
12. Sabatelli M., Conte A., Zollino M. *Clinical and genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis.* Clin Genet 2013;83(5):408–16. DOI: 110.1111/cge.12117. PMID: 23379621.
13. Hu M.T., Ellis C.M., Al-Chalabi A. et al. *Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65(6):950–1. PMID: 9854987.
14. Jawdat O., Statland J.M., Barohn R.J. et al. *Amyotrophic lateral sclerosis regional variants (brachial amyotrophic diplegia, leg amyotrophic diplegia, and isolated bulbar amyotrophic lateral sclerosis).* Neurol Clin 2015;33(4):775–85. DOI: 110.1016/j.ncl.2015.07.003. PMID: 26515621.
15. Su X.W., Broach J.R., Connor J.R. et al. *Genetic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical practice and research.* Muscle Nerve 2014;49(6):786–803. DOI: 110.1002/mus.24198. PMID: 24488689.

16. Al-Chalabi A., van den Berg L.H., Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol* 2017;13(2): 96–104. DOI: 110.1038/nrneurol.2016.182. PMID: 27982040.
17. Turner M.R., Swash M. The expanding syndrome of amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and molecular odyssey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(6):667–73. DOI: 110.1136/jnnp-2014-308946. PMID: 25644224.
18. Chiò A., Calvo A., Moglia C. et al. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(7):740–6. DOI: 110.1136/jnnp.2010.235952. PMID: 21402743.
19. Ravits J.M., La Spada A.R. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology* 2009;73:805–11. DOI: 110.1212/WNL.0b013e3181b6bbbd. PMID: 19738176.
20. Попова Л.М. Амиотрофический боковой склероз в условиях продленной жизни. М.: Медицина, 1998. 144 с. [Popova L.M. Amyotrophic lateral sclerosis and prolonged life. Moscow: Meditsina, 1998. 144 p. (In Russ.)].
21. Shoesmith C.L., Findlater K., Rowe A., Strong M.J. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(6):629–31. DOI: 110.1136/jnnp.2006.103564. PMID: 17088331.
22. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293–9. PMID: 11464847.
23. Ince P.G., Evans J., Knopp M. et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology* 2003;60(8):1252–8. PMID: 12707426.
24. Floyd A.G., Yu Q.P., Piboolnurak P. Transcranial magnetic stimulation in ALS: utility of central motor conduction tests. *Neurology* 2009;72(6):498–504. DOI: 110.1212/01.wnl.0000341933.97883.a4. PMID: 19204259.
25. Kim W.K., Liu X., Sandner J. et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology* 2009;73(20):1686–92. DOI: 110.1212/WNL.0b013e3181c1dea3. PMID: 19917992.
26. Бакулин И.С., Червяков А.В., Захарова М.Н. и др. Возможности навигационной транскраниальной магнитной стимуляции в сложных диагностических случаях вовлечения верхнего мотонейрона: клиническое наблюдение. *Нервно-мышечные болезни* 2015;(2):32–7. [Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Zakharova M.N. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation possibilities in difficult diagnostic cases upper motor neuron lesions – case report. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2015;(2):32–7. (In Russ.)]. DOI: 110.17650/2222-8721-2015-5-2-32-37.
27. Visser J., van den Berg-Vos R.M., Franssen H. et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Arch Neurol* 2007;64(4):522–8. DOI: 110.1001/archneur.64.4.522. PMID: 17420313.
28. Agosta F., Al-Chalabi A., Filippi M. et al. The El Escorial criteria: strengths and weaknesses. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16(1–2):1–7. DOI: 110.3109/21678421.2014.964258. PMID: 25482030.
29. Hübers A., Hildebrandt V., Petri S. et al. Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. *J Neurol* 2016;263(2):390–5. DOI: 110.1007/s00415-015-7993-z. PMID: 26705123.
30. Wijesekera L.C., Mathers S., Talman P. et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 2009;72(12):1087–94. DOI: 110.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2. PMID: 19307543.
31. Gamez J., Cervera C., Codina A. Flail arm syndrome of Vulpian – Bernhart’s form of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;67(2):258. PMID: 10475767.
32. Vucic S., Kiernan M.C. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(8):849–52. DOI: 110.1136/jnnp.2006.105056. PMID: 17210625.
33. Singer M.A., Statland J.M., Wolfe G.I. et al. Primary lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2007;35(3):291–302. DOI: 110.1002/mus.20728. PMID: 17212349.
34. Swash M., Desai J., Misra V.P. What is primary lateral sclerosis? *J Neurol Sci* 1999;170(1):5–10. PMID: 10540029.
35. Gordon P.H., Cheng B., Katz I.B. et al. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology* 2009;72(22):1948–52. DOI: 110.1212/WNL.0b013e3181a8269b. PMID: 19487653.
36. Gastaut J.L., Bartolomei F. Mills’ syndrome: ascending (or descending) progressive hemiplegia: a hemiplegic form of primary lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(10):1280–1. PMID: 7931406.
37. Statland J.M., Barohn R.J., McVey A. L. et al. Patterns of weakness, classification of motor neuron disease, and clinical diagnosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2015;33(4):735–48. DOI: 110.1016/j.ncl.2015.07.006. PMID: 26515618.
38. Orban P., Devon R.S., Hayden M.R., Leavitt B.R. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2007;82:301–12. PMID: 18808900.
39. Flor-de-Lima F., Sampaio M., Nahavandi N. et al. Alsin related disorders: literature review and case study with novel mutations. *Case Rep Genet* 2014;2014:691515. DOI: 110.1155/2014/691515. PMID: 25302125.
40. Hirano M., Quinzii C.M., Mitsumoto H. et al. Senataxin mutations and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12(3):223–7. DOI: 110.3109/17482968.2010.545952. PMID: 21190393.
41. Zou Z.Y., Liu M.S., Li X.G., Cui L.Y. Mutations in SOD1 and FUS caused juvenile-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis with aggressive progression. *Ann Transl Med* 2015;3(15):221. DOI: 110.3978/j.issn.23055839.2015.09.04. PMID: 26488017.
42. Pupillo E., Messina P., Logroscino G. et al. Long-term survival of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Ann Neurol* 2014;75(2):287–97. DOI: 110.1002/ana.24096. PMID: 24382602.
43. Абрамычева Н.Ю., Лысогорская Е.В., Шпилюкова Ю.С. и др. Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(4):21–7. [Abramycheva N.Yu., Lysogorskaya E.V., Shpilyukova Yu.S. et al. Molecular structure of amyotrophic lateral sclerosis in Russian population. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(4):21–7. (In Russ.)]. DOI: 110.17650/2222-8721-2016-6-4-21-27.
44. Knibb J.A., Keren N., Kulka A. et al. A clinical tool for predicting survival in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(12):1361–7. DOI: 110.1136/jnnp-2015-312908. PMID: 27378085.
45. Testa D., Lovati R., Ferrarini M. et al. Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5(4):208–12. PMID: 15799548.
46. Woolley S.C., Strong M.J. frontotemporal dysfunction and dementia in amyotrophic

- lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2015;33(4):787–805. DOI: 110.1016/j.ncl.2015.07.011. PMID: 26515622.
47. Achi E. Y., Rudnicki S. A. ALS and frontotemporal dysfunction: a review. *Neurol Res Int* 2012;2012:806306. DOI: 110.1155/2012/806306. PMID: 22919484.
48. Desai J., Swash M. Extraparamidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(2):214–6. PMID: 10406993.
49. Manno C., Lipari A., Bono V. et al. Sporadic Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis complex (Brait–Fahn–Schwartz disease). *J Neurol Sci* 2013;326(1–2):104–6. DOI: 110.1016/j.jns.2013.01.009. PMID: 23380453.
50. Gamez J., Corbera-Bellalta M., Mila M. et al. Chorea-ballism associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. A clinical, genetic, and neuropathological study. *Mov Disord* 2008;23(3):434–8. DOI: 110.1002/mds.21856. PMID: 18072201.
51. Sadeghian H., O’Suilleabhain P. E., Battiste J. et al. Huntington chorea presenting with motor neuron disease. *Arch Neurol* 2011;68(5):650–2. DOI: 110.1001/archneurol.2011.76. PMID: 21555641.
52. Isaacs J. D., Dean A. F., Shaw C. E. et al. Amyotrophic lateral sclerosis with sensory neuropathy: part of a multisystem disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(7):750–3. DOI: 110.1136/jnnp.2006.098798. PMID: 17575021.
53. Brooks B. R. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994;124:96–107. PMID: 7807156.
54. de Carvalho M., Dengler R., Eisen A. et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119(3):497–503. DOI: 110.1016/j.clinph.2007.09.143. PMID: 18164242.
55. Kraemer M., Buerger M., Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(2):103–5. DOI: 110.1016/j.clineuro.2009.10.014. PMID: 19931253.
56. Roche J. C., Rojas-Garcia R., Scott K. M. et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2012;135(Part 3):847–52. DOI: 110.1093/brain/awr351. PMID: 22271664.