

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.832.522

DOI 10.34014/2227-1848-2020-2-8-20

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Ю.А. Платова¹, Н.О. Жаринова²¹ ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия;² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Целью данного обзора является систематизация данных по диагностике бокового амиотрофического склероза (БАС) с учетом мирового опыта применения различных методов и оценка их эффективности. Методы исследований для удобства практического применения разбиты в статье на отдельные группы. В качестве источников информации использовались данные электронных библиотек Pubmed, eLIBRARY и Elsevier.

Основным методом, применяемым в диагностике БАС, по-прежнему остается ЭМГ, которая может эффективно сочетаться с другими диагностическими процедурами. Совместное применение УЗИ и ЭМГ повышает число пациентов с достоверно установленным диагнозом БАС.

Использование МРТ позволяет проводить дифференциальную диагностику БАС с заболеваниями, способными имитировать его картину. Совместное применение различных нейровизуализационных методов дает возможность увеличить точность диагностики БАС до 90 %. С мутациями генов SOD1, C9orf72, TARDBP (TDP-43) и FUS связана большая часть спорадической и семейной заболеваемости. До сих пор не достигнут консенсус по вопросу о том, на какие именно мутации необходимо обследовать пациентов при диагностике БАС. Проведение ряда биохимических анализов и исследований на наличие аутоиммунных заболеваний при постановке БАС является необходимым для надлежащей дифференциальной диагностики. Исследование ликвора может использоваться для оценки уровня нейрофиламентов и является вспомогательным методом диагностики и оценки прогрессирования заболевания. Биопсия тканей как метод диагностики БАС используется редко ввиду своей инвазивности; может применяться преимущественно при наличии нетипичных симптомов. Перспективным методом в диагностике БАС является транскраниальная магнитная стимуляция, позволяющая ускорить процесс постановки диагноза, однако на данный момент эта процедура не внесена в диагностические критерии БАС. Оценка функции дыхания и речи необходима как при постановке диагноза, так и при ведении пациентов с БАС.

Таким образом, данная категория больных требует мультидисциплинарного подхода и совместного применения различных видов диагностики для своевременной постановки диагноза.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, болезнь двигательного нейрона, нейродегенерация, нейровизуализация, электромиография, диагностика БАС.

Введение. Боковой амиотрофический склероз (БАС) – нейродегенеративное, неуклонно прогрессирующее заболевание, сопровождающееся гибелью центральных и периферических мотонейронов, приводящее к летальному исходу. Одними из основных его проявлений являются атрофия скелетных мышц, фасцикуляции, спастичность и гиперрефлексия. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в России заболеваемость состав-

ляет 2,5–2,9 случая на 100 000 населения. Доказано, что БАС является мультифакториальным заболеванием, в большинстве случаев возникающим спорадически, что объясняет отсутствие этиотропной терапии [1, 2]. В Международной классификации болезней X пересмотра заболевание отнесено к группе нейродегенеративных и обозначено исключительно как болезнь моторного нейрона. Несмотря на то что долгое время заболевание признавали

аутоиммунным, существенных количественных изменений клеточного и гуморального иммунитета при БАС выявлено не было [3]. Международной федерацией неврологии (World Federation of Neurology) разработаны Эль-Эскориальские критерии для постановки диагноза БАС [4].

Согласно уточненным диагностическим критериям БАС (Awaji-Shima-критерии, 2008) для оценки степени вовлечения периферических мотонейронов при патологии клинические и электрофизиологические нарушения имеют одинаковую диагностическую ценность [5, 6].

При развернутой симптоматике постановка диагноза не представляет трудностей для невролога, однако может быть затруднительна на раннем этапе развития БАС по причине схожести с симптоматикой других нозологий, особенно при шейном и грудном дебюте [7]. В 7–10 % случаев в дебюте заболевания отсутствуют клинические признаки поражения верхнего мотонейрона, что также затрудняет постановку диагноза [8]. Не стоит забывать и о БАС-подобных синдромах, которые не являются разновидностями БАС, но требуют также тщательной диагностики [9]. Следует отметить и то, что диагноз ставится под сомнение при продолжении заболевания свыше 5 лет или при наличии у пациента ряда нехарактерных симптомов: расстройств чувствительности, нарушения зрения и функции тазовых органов, признаков вегетативной дисфункции, синдрома паркинсонизма или корковой деменции [10].

При осмотре пациента внимание врача должен привлечь специфический анамнез: мышечные подергивания, болезненные спазмы в мышцах, слабость и/или похудание тех или иных групп мышц, нарушения мелких движений, нарушения ходьбы, речи, глотания, слюноотделения, эпизоды острой нехватки воздуха. При неврологическом осмотре оценивают черепную иннервацию (с проведением проб на наличие патологической мышечной утомляемости), бульбарные функции, силу мышц с оценкой их трофики, выполняют измерение диаметров сегментов конечностей. При отсутствии спонтанных фасцикуляций перкутируют мышцы молоточком на предмет

наличия вызванных фасцикуляций. Оценивают сухожильные, периостальные и поверхностные рефлексы, проводят исследование патологических рефлексов, оценивают поверхностную и глубокую чувствительность, проводят статические и динамические координаторные пробы [1]. При этом необходимо помнить, что, помимо характерных симптомов, БАС может проявляться и нарушением когнитивных функций, которое прогрессирует по мере развития заболевания [11, 12].

Специфические тесты для диагностики БАС на данный момент времени не доступны, клиническая картина заболевания может быть крайне вариабельной, и зачастую диагноз ставится при исключении всех прочих причин появления характерных симптомов, с задержкой, в среднем равной 12 мес. [13, 14].

Цель исследования. Систематизация имеющегося мирового опыта в диагностике пациентов, страдающих боковым амиотрофическим склерозом.

Материалы и методы. Проведен поиск научной информации в англоязычной базе данных медицинской документации национальной библиотеки США Pubmed. Кроме того, в качестве источников информации использованы российская научная электронная библиотека eLIBRARY и библиотека Elsevier.

Результаты и обсуждение.

Нейрофизиологические исследования.

Основным из обследований, применяемых при диагностике БАС, является электромиография (ЭМГ). Игольчатую ЭМГ проводят для подтверждения вовлечения периферических мотонейронов в наиболее пораженных мышцах и нервах, а также для выявления электрофизиологических признаков поражения периферических мотонейронов в клинически менее пораженных или незаинтересованных мышцах и нервах.

Стимуляционная ЭМГ в свою очередь используется для исключения другого патологического процесса [1].

Кроме того, ЭМГ является одним из методов проведения дифференциальной диагностики. К примеру, БАС на ранней стадии характеризуется сочетанием «гигантских» F-волн с блоками, наличием бурной спонтанной активности во всех мышцах и выражен-

ным укрупнением потенциалов двигательных единиц. При низкочастотной стимуляции возможно наличие минимального диагностически значимого декремента М-ответа порядка 11–18 %. При диагностике такой патологии, как миастения, возможно прогрессирующее снижение амплитуды М-ответа и F-волн при повторной стимуляции. На игольчатой ЭМГ возможно наличие до 20 % миодистрофических потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), наличие декремента М-ответа больше 12 % при низкочастотной стимуляции и отсутствие признаков невральное поражение. Для спондилогенной ишемической миелопатии характерно снижение проксимальной скорости распространения возбуждения (СРВм) по длинным нервам конечностей, повышение амплитуды F-волн наряду с блоками, отсутствие значимого декремента М-ответа и признаки умеренной денервации в клинически пораженных мышцах при отсутствии денервационных изменений в клинически интактных мышцах [15].

Помимо прочего, ЭМГ может использоваться в сочетании с другими методами диагностики, такими, например, как ультразвуковое исследование (УЗИ) [16]. Проведен ряд исследований, оценивающих чувствительность совместного применения данных видов диагностики. Так, в исследовании S. Misawa et al. [17] были протестированы следующие мышцы: mm. biceps brachii, l. dorsalis interosseus, T10 paraspinalis, vastus lateralis, tibialis anterior. ЭМГ-запись проводилась в течение не менее 30 с. Это позволило обнаружить фасцикуляции по ЭМГ у 88 % исследуемых. У 98 % больных фасцикуляции были выявлены при УЗИ. В результате, по уточненным Эль-Эскориальским критериям с алгоритмом Awaji-Shima, число пациентов с достоверно установленным БАС при совместной оценке фасцикуляций по результатам ЭМГ и УЗИ возросло до 53 %. Следует помнить, что исследование мышц языка хотя и является важным для определения обширности поражения моторных нейронов, но может быть осложнено ввиду проблем с достижением расслабления мышц языка и дна рта пациента. Количественный подсчет фасцикуляций на ранних стадиях заболевания покажет постепенное увеличение частоты с

последующим снижением ее на поздних стадиях одновременно со значительной утратой двигательных нейронов [5, 18, 19].

Таким образом, УЗИ мышц является дополнительным методом диагностики, позволяющим повысить чувствительность ЭМГ, и проводится для обнаружения фасцикуляций и оценки прогрессирования заболевания. Несомненными преимуществами метода являются неинвазивность процедуры и ее доступность для большинства учреждений здравоохранения [20].

Нейровизуализация. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга у пациентов с БАС используется, как правило, для выявления заболеваний, которые могут «имитировать» симптомы БАС [4], в частности таких, как рассеянный склероз, опухоль спинного мозга, грыжа межпозвонкового диска в шейном отделе, сирингомиелия и пр. [10]. При МРТ головного и спинного мозга у больных БАС в 17–67 % случаев выявляют гиперинтенсивный сигнал в кортикоспинальных трактах на T2-взвешенных изображениях (может встречаться и у здоровых людей), при этом использование томографов мощностью 3 Тесла может увеличить показатель выявления до 80,0–96,3 % [1, 8, 21].

В исследовании Т.Р. Стучевской и соавт. [22] очаги МР-гиперинтенсивного сигнала в режиме T2 ВИ были обнаружены только у 9,7 % больных, не менялись во времени и пространстве, не накапливали контраст, что делает это методику выявления БАС ненадежной, но имеющей место в качестве дополнительного обследования. Выявленные очаги располагались исключительно в проекции интракраниального сегмента кортикоспинального тракта и имели определенную характеристику: всегда двусторонние, симметричные, находящиеся преимущественно в заднем бедре внутренней капсулы и ножке мозга (85 и 60 % соответственно). У пациентов с БАС встречается также атрофия моторной коры головного мозга [1].

МРТ может применяться и при исследовании бульбарной мускулатуры, так как является неинвазивной и эффективной методикой [23].

МРТ головного мозга целесообразно использовать в сочетании с другими методами

нейровизуализации (диффузионно-тензорная МРТ, воксельная морфометрия, функциональная МРТ, позитронно-эмиссионная томография, одиночная протонно-эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная спектроскопия) [22].

Метод диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) основан на измерении величины и направления диффузии молекул воды в веществе головного мозга. При БАС отмечается уменьшение фракционной анизотропии (ФА, скалярная величина, описывающая степень упорядоченности диффузии) кортикоспинальных трактов и других проводящих путей головного мозга. По данным метаанализа исследований, проведенных с использованием ДТ-МРТ при БАС, чувствительность и специфичность метода составляют 68 и 73 % соответственно. Кроме того, различия регистрировались лишь на групповом уровне, что также не дает основания считать этот метод ведущим в диагностике бокового амиотрофического склероза [8].

ДТ-МРТ может использоваться и при исследовании спинного мозга. Как и морфометрия, метод отражает различные аспекты заболевания (особенно исследование спинальной атрофии) и коррелирует с клиническими ухудшениями заболевания, несмотря на то, что не является специфичным. Однако использование современных методов, таких как перенос намагниченности и мультипараметрический анализ, способствует повышению чувствительности и специфичности МРТ спинного мозга, что в сочетании с неинвазивностью делает его удобным и эффективным маркером БАС [24].

МР-спектроскопия обладает высокой чувствительностью (86 %), но низкой специфичностью (37 %) в диагностике БАС. Этим методом при заболевании выявляется уменьшение отношения содержания N-ацетиласпартата к креатину в первичной моторной коре. Другим потенциально значимым маркером может являться снижение содержания гамма-аминомасляной кислоты и снижение миоинозитола как предполагаемого маркера глиоза [8, 25].

При проведении у пациентов с БАС позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с F-фтордезоксиглюкозой обнаруживаются зо-

ны гипометаболизма в первичной моторной, премоторной и височной коре, а также зоны гиперметаболизма в стволе и медиальной височной коре с достаточно высокой диагностической точностью (до 93 %). Однако применение метода ограничено его технической сложностью [8]. ПЭТ позволяет распознать раннюю дисфункцию верхнего мотонейрона и выявлять нейродегенеративный процесс на наиболее ранних стадиях [26].

Подводя итог вышесказанному, стоит отметить, что оптимальным в диагностике БАС является сочетание нескольких методов нейровизуализации, что может повысить точность исследования до 90 %, а также их применение с прочими видами обследований [27].

Генетические анализы.

В развитии бокового амиотрофического склероза играют роль совместно и генетические, и средовые факторы. Среди генов-кандидатов БАС выделяют 4 основных: SOD1, C9orf72, TARDBP (TDP-43) и FUS. Именно с их мутациями связана большая часть спорадической и семейной заболеваемости. Существует еще порядка 30 более редких генов, мутации которых запустили развитие БАС в отдельных семьях [28].

Агрегация белка SOD1, спровоцированная неверной его укладкой в результате мутаций, является одной из основных гипотез появления бокового амиотрофического склероза [29]. Частота встречаемости данного фактора составляет порядка 15 % в семейных случаях, однако он имеет место и при спорадических случаях [30]. Наличие мутации данного гена у подозрительного на БАС пациента позволяет отнести его к группе клинически достоверного лабораторно подтвержденного БАС. Несмотря на большое количество обнаруженных мутаций гена SOD1, клинические особенности, связанные с теми или иными мутациями, отмечаются довольно редко [4, 31, 32].

Другая гипотеза рассматривает в качестве причины развития болезни повторные экспансии в гене 72 открытой рамки считывания хромосомы 9 (C9orf72), что ассоциировано с более высоким риском заболеваемости у мужчин [33].

TDP-43 и FUS являются мультифункциональными белками, участвующими в экспрес-

сии и регуляции генов, включая транскрипцию, сплайсинг РНК, транспорт и трансляцию [4]. Установлено, что мутации FUS, ассоциированные с БАС, служат причиной дефекта аксонального транспорта [34]. Исследования, связанные с обнаружением TDP-43 в различных биологических жидкостях пациентов, ввиду гетерогенности и малочисленности выборок не позволяют понять: возрастает ли уровень TDP-43 по причине дегенерации нервных клеток и высвобождения внутриклеточных протеинов или же понижается в результате формирования агрегатов [35, 36].

Отмечается также, что следует проверять на наличие мутации не только самого пациента, но и его родственников [31].

Однако до сих пор не достигнут консенсус между медиками всего мира по вопросу о том, на какие именно мутации необходимо обследовать пациентов с подозрением на БАС. Большинство стран проводят тестирование на SOD1 и C9orf72. Но существуют и страны, которые пользуются собственными лабораторными панелями [37]. Исследования в области генетических мутаций при БАС позволят, вероятно, разработать в будущем эффективную патогенетическую терапию [38].

Анализ биологических жидкостей.

Клинический и биохимический анализы крови необходимы в диагностике БАС для исключения заболеваний, которые могут имитировать боковой амиотрофический склероз [39]. Для пациентов, страдающих БАС, характерны следующие варианты отклонений от норм:

- повышение креатинфосфокиназы (КФК) в среднем в 2–3 раза от нормальной величины (до 10 раз) [1, 4]. Поскольку КФК выделяется при распаде мышечных волокон, при БАС повышение данного показателя имеет место по причине массивного миозита. Особенно характерно подобное состояние для больных с поясничным дебютом или сегментарно-ядерным вариантом поражения;
- незначительное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (по причине миозита);
- повышение уровня бикарбоната и гипохлоремия (как результат развития дыхательного алкалоза вследствие дыхательной недостаточности);

- повышение аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы;

- повышение уровня ферритина в сыворотке крови, которое может отражать изменения в метаболизме железа [1, 39].

Проведение биохимических исследований крови не только позволяет осуществлять дифференциальную диагностику БАС с различными другими заболеваниями, но и служит дополнительным методом обследования.

Для исключения соматических и аутоиммунных заболеваний могут проводиться дополнительные исследования, такие как анализы на антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA-screen), фосфолипидам, нативной ДНК, клеткам сосудистого эндотелия (HUVES), а также комплекс анализов на антитела, используемый при миозитах [40].

Исследование ликвора.

Исследование ликвора в диагностике БАС является одним из вспомогательных методов. Помимо общего анализа ликвора в диагностике БАС могут использоваться уровни нейрофиламентов. Наиболее изученными субъединицами нейрофиламентов в диагностике БАС являются легкие и тяжелые фосфорилированные цепи, используемые для оценки степени нейродегенерации. Пока неясно, может ли данный показатель достоверно отражать степень эффективности проводимого лечения, как, например, при оценке терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, однако подобные исследования ведутся. Уровень нейрофиламентов в сыворотке крови и ликворе может потенциально использоваться для оценки прогрессирования заболевания и его диагностики [41, 42]. Так, при высоком уровне данных субъединиц в плазме крови сокращается период выживаемости. Уровень белка TDP-43 в ликворе не ассоциирован с продолжительностью жизни, но может использоваться в диагностике заболевания [43].

Биопсия.

Биопсия служит одним из вспомогательных методов диагностики БАС. Однако биопсия скелетной мышцы, периферического нерва и других тканей не является обязательной и может использоваться в диагностике при

наличии данных, не характерных для БАС [1]. Кроме того, применение подобного вида диагностики ограничено его инвазивностью и болезненностью для пациента [39].

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

ТМС является одним из передовых методов диагностики БАС, особенно при обследовании пациентов, не имеющих клинических признаков поражения верхнего мотонейрона [1]. Данная методика позволяет проводить надлежащую дифференциальную диагностику между БАС и прочими заболеваниями [44]. При проведении ТМС у пациентов с БАС регистрируются изменения, которые можно условно разделить на две группы: 1) признаки гипервозбудимости моторной коры и нарушения внутрикоркового торможения, 2) признаки дегенерации моторной коры и кортико-спинальных трактов. К первой группе признаков относятся уменьшение моторного порога (МП) вызванного моторного ответа (ВМО), увеличение амплитуды ВМО, уменьшение продолжительности коркового периода молчания, уменьшение внутрикоркового торможения при регистрации феномена короткоинтервального коркового торможения и увеличение внутрикоркового облегчения; ко второй – увеличение МП, уменьшение амплитуды ВМО, увеличение латентности ВМО и времени центрального моторного проведения, нарушение проведения возбуждения при тройной стимуляции [45].

Использование различных методов ТМС позволяет ускорить постановку диагноза примерно на 8 мес. и улучшить его точность, поскольку до 88 % пациентов с категорией «возможный БАС» переходят в категорию «вероятный/достоверный БАС».

Несмотря на достаточно высокую эффективность метода, в настоящее время не существует общепринятых критериев диагностики поражения верхнего мотонейрона при БАС с его помощью и, соответственно, он не включен в диагностические критерии БАС [1].

Прочие методы.

В связи со снижением силы дыхательных мышц у пациентов с БАС (3–5 % пациентов испытывают дыхательные нарушения уже в дебюте) важной является оценка функции ды-

хания (ФД) на всех стадиях заболевания. Спирометрические исследования ФД зачастую затруднены по причине слабости мимической мускулатуры и, как следствие, невозможности следовать правилам проведения процедуры, что может привести к занижению реальных показателей. Определенное влияние оказывают и когнитивные нарушения, не позволяющие пациенту выполнять инструкции. Поэтому, согласно мировым рекомендациям, кроме периодического обязательного прохождения спирометрии, таким пациентам следует проводить ночную пульсоксиметрию, определение газового состава артериальной крови, полисомнографию, измерение носового давления и прочие сходные процедуры [46].

В связи с важностью оценки нейродегенеративного процесса бульбарной мускулатуры эффективным методом определения динамики течения заболевания является речевая диагностика. Однако единого стандарта для ее проведения не существует [47]. Наиболее распространенным речевым тестом для диагностики БАС является тест на протяжное произнесение гласных звуков (как правило «а» или «и»). На основе определенных признаков, выделенных из голоса, посредством машинной обработки детектируются речевые нарушения, характерные для БАС [48]. При этом точность алгоритмов классификации в выявлении заболевания составляет до 92,6 % [47]. В перспективе данный метод может использоваться для создания специализированных программ на базе мобильных устройств для оценки степени прогрессирования заболевания [48].

Крайне важным в диагностике и ведении пациента с боковым амиотрофическим склерозом является мультидисциплинарный подход. Американскими специалистами предложен вариант проведения телеконференций в составе мультидисциплинарной бригады для повышения качества, длительности жизни и надлежащей первичной диагностики у пациентов с БАС. Безусловно, подобный подход должен рассматриваться индивидуально, но может быть применен у пациентов, живущих далеко от учреждений здравоохранения, или у нетранспортабельных больных [49, 50]. К тому же метод телемедицины является удобным

как по мнению врачей, так и по мнению пациентов [51].

Заключение. Несмотря на большое количество различных методов диагностики бокового амиотрофического склероза, можно утверждать, что на данный момент времени ни один из них не является совершенным. Для

ускорения постановки диагноза следует, вероятно, использовать как можно большее количество доступных методов, поскольку пациенты с данной патологией могут быть либо ошибочно диагностированы, либо испытывать длительное ожидание до окончательного выявления БАС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., ред. Неврология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1892.
2. Talbott E.O., Malek A.M., Lacomis D. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 138: 225–238. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6.
3. Брюховецкий А.С., Гривцова Л.Ю. Боковой амиотрофический склероз: особенности иммунофенотипа гемопоэтических костномозговых клеток-предшественниц как возможный биомаркер ранней диагностики фатальной болезни. *Гены и клетки.* 2019; 14 (1): 72–79. DOI: 10.23868/201903010.
4. Мафтагадинова А.А., Шевченко П.П. Боковой амиотрофический склероз: клиника, современные методы диагностики и лечения. *Международный студенческий научный вестник.* 2018; 5. URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18539> (дата обращения: 20.05.2020).
5. Рушкевич Ю.Н., Забродец Г.В., Лихачев С.А. Ультразвуковая визуализация мышц в диагностике бокового амиотрофического склероза. *Нервно-мышечные болезни.* 2014; 1: 30–36.
6. De Carvalho M., Dengler R., Eisen A., England J.D., Kaji R., Kimura J., Mills K., Mitsumoto H., Nodera H., Shefner J., Swash M. Electrophysiological criteria for diagnosis of ALS. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119 (3): 497–503. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143.
7. Первушина Е.В., Бахтиярова К.З. Сложности диагностики бокового амиотрофического склероза у больного с сахарным диабетом. *Практическая медицина.* 2017; 1 (102): 162–164.
8. Бакулин И.С., Червяков А.В., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Захарова М.Н. Структурная и функциональная нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11 (2): 76–87. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11.
9. Алексеева Т.М., Скрипченко Н.В., Лобзин С.В., Демешонок В.С., Юркина Е.А., Назаров В.Д., Латышев С.В. Трудности диагностики бокового амиотрофического склероза у ВИЧ-инфицированного пациента. *Журнал инфектологии.* 2018; 10 (4): 139–144. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-139-144.
10. Латышева В.Я., Табанькова Ю.В. К патогенезу и диагностике болезни двигательного нейрона (лекция). *Проблемы здоровья и экологии.* 2014; 1 (39): 20–25.
11. Benbrika S., Desgranges B., Eustache F., Viader F. Cognitive, Emotional and Psychological Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis at Baseline and Overtime: A Review. *Front Neurosci.* 2019; 13: 951. DOI: 10.3389/fnins.2019.00951.
12. Watanabe Y., Raaphorst J., Izumi Y., Yoshino H., Ito S., Adachi T., Takigawa H., Masuda M., Atsuta N., Adachi Y., Iose S., Arai K., Yokota O., Oda M., Ogino M., Ichikawa H., Hasegawa K., Kimura H., Shimizu T., Aiba I., Yabe H., Kanba M., Kusumi K., Aoki T., Hiroe Y., Watanabe H., Nishiyama K., Nomoto M., Sobue G., Beeldman E., Hanajima R., Nakashima K. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *J. Neurol.* 2020; 267 (5): 1321–1330. DOI: 10.1007/s00415-019-09655-9.
13. Agah E., Saleh F., Sanjari Moghaddam H., Saghaizadeh A., Tafakhori A., Rezaei N. CSF and blood biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2018; 7: 237. DOI: 10.1186/s13643-018-0913-4.
14. Brunaud-Danel V., Moreau C., Devos D., Defebvre L. Les nouvelles voies de recherche thérapeutique dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Pratique Neurologique – FMC.* 2016; 7 (1): 9–15. DOI: 10.1016/j.praneu.2015.12.002.
15. Колкер И.А. Электронейромиография в дифференциальной диагностике БАС и клинически сходных синдромов на ранних стадиях заболевания. *МНЖ.* 2012; 8 (54): 185–191.

16. *Hobson-Webb L.D., Simmons Z.* Ultrasound in the diagnosis and monitoring of amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Muscle Nerve.* 2019; 60 (2): 114–123. DOI: 10.1002/mus.26487.
17. *Misawa S., Noto Y., Shibuya K., Iose S., Sekiguchi Y., Nasu S., Kuwabara S.* Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology.* 2011; 77: 1532–1537.
18. *De Carvalho M., Kiernan M.C., Swash M.* Fasciculation in amyotrophic lateral sclerosis: origin and pathophysiological relevance. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88 (9): 773–779. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315574.
19. *Pillen S., Boon A., Van Alfen N.* Muscle ultrasound. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 136: 843–853. DOI: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00042-9.
20. *Pathak S., Caress J.B., Wosiski-Kuhn M., Milligan C., Williams D., Cartwright M.S.* A pilot study of neuromuscular ultrasound as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2019; 59 (2): 181–186. DOI: 10.1002/mus.26360.
21. *Менделевич Е.Г., Мухамеджанова Г.Р., Богданов Э.И.* Боковой амиотрофический склероз с расширением центрального канала спинного мозга по данным магнитно-резонансной томографии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016; 8 (3): 61–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-61-65.
22. *Стучевская Т.Р., Тютин Л.А., Поздняков А.В., Руденко Д.И., Казаков В.М., Скородец А.А.* Признаки МРТ-поражения головного мозга у больных с классическим боковым амиотрофическим склерозом. *Педиатр.* 2016; 2: 69–77. DOI: 10.17816/PED7269-78.
23. *Klickovic U., Zampedri L., Sinclair C.D.J., Wastling S.J., Trimmel K., Howard R.S., Malaspina A., Sharma N., Sidle K., Emira A., Shah S., Yousry T.A., Hanna M.G., Greensmith L., Morrow J.M., Thornton J.S., Fratta P.* Skeletal muscle MRI differentiates SBMA and ALS and correlates with disease severity. *Neurology.* 2019; 93 (9): e895–e907. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008009.
24. *Antonescu F., Adam M., Popa C., Tuță S.* A review of cervical spine MRI in ALS patients. *J. Med. Life.* 2018; 11 (2): 123–127.
25. *Kalra S.* Magnetic Resonance Spectroscopy in ALS. *Front. Neurol.* 2019; 10: 482. DOI: 10.3389/fneur.2019.00482.
26. *Chew S., Atassi N.* Positron Emission Tomography Molecular Imaging Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol.* 2019; 10: 135. DOI: 10.3389/fneur.2019.00135.
27. *Zaccagna F., Lucignani G., Raz E., Colonnese C.* Imaging techniques in ALS. *Arch Ital Biol.* 2017; 155 (4): 142–151. DOI: 10.12871/00039829201745.
28. *Лысогорская Е.В., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С.* Современные клеточные и молекулярные подходы в изучении болезней двигательного нейрона. *Неврологический журнал.* 2018; 23 (4): 160–165. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-160-165.
29. *Алемасов Н.А., Иванисенко Н.В., Иванисенко В.А.* Компьютерное предсказание патогенных свойств мутантов белка SOD1, ассоциированных с боковым амиотрофическим склерозом. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук.* 2018; 10-1: 6–10. DOI: 10.24411/2500-1000-2018-00001.
30. *Abati E., Bresolin N., Comi G., Corti S.* Silence superoxide dismutase 1 (SOD1): a promising therapeutic target for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Expert Opin Ther Targets.* 2020; 24 (4): 295–310. DOI: 10.1080/14728222.2020.1738390.
31. *Гармонов М.С.* К вопросу о диагностике и лечении бокового амиотрофического склероза. *Вселенная мозга.* 2019; 1 (2): 9–13.
32. *Скворцова В.И., Бачурин С.О., Разинская О.Д., Смирнов А.П., Ковражкина Е.А., Почигаева К.И., Нинкина Н.Н., Шелковникова Т.А., Устюгов А.А.* Новые аспекты патогенеза бокового амиотрофического склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011; 111 (2): 4–9.
33. *Trojsi F., D'Alvano G., Bonavita S., Tedeschi G.* Genetics and Sex in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Is There a Link? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (10): E3647. DOI: 10.3390/ijms21103647.
34. *Ishigaki S., Sobue G.* Importance of Functional Loss of FUS in FTLD/ALS. *Front. Mol. Biosci.* 2018; 5: 44. DOI: 10.3389/fmolb.2018.00044.
35. *Feneberg E., Gray E., Ansorge O., Talbot K., Turner M.R.* Towards a TDP-43-Based Biomarker for ALS and FTLD. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55: 7789–7801. DOI: 10.1007/s12035-018-0947-6.
36. *Oberstadt M., Claßen J., Arendt T., Holzer M.* TDP-43 and Cytoskeletal Proteins in ALS. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55 (4): 3143–3151. DOI: 10.1007/s12035-017-0543-1.

37. Vajda A., McLaughlin R.L., Heverin M., Thorpe O., Abrahams S., Al-Chalabi A., Hardiman O. Genetic testing in ALS: A survey of current practices. *Neurology*. 2017; 88 (10): 991–999. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003686.
38. Brenner D., Weishaupt J.H. Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Curr. Opin. Neurol.* 2019; 32 (5): 735–739. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000737.
39. Campanari M.L., Bourefis A.R., Kabashi E. Diagnostic Challenge and Neuromuscular Junction Contribution to ALS Pathogenesis. *Front. Neurol.* 2019; 10: 68. DOI: 10.3389/fneur.2019.00068.
40. Марусиченко Е.А., Белякова М.С., Евтушевская А.Н., Марусиченко В.В., Евтушенко С.К., Симонян В.А., Гончарова Я.А. Особенности ранней дифференциальной диагностики бокового амиотрофического склероза. *Украинский вестник психоневрологии*. 2012; 20 (3 (72)): 119.
41. Poesen K., Van Damme P. Diagnostic and Prognostic Performance of Neurofilaments in ALS. *Front. Neurol.* 2019; 9: 1167. DOI: 10.3389/fneur.2018.01167.
42. Gagliardi D., Meneri M., Saccomanno D. Diagnostic and Prognostic Role of Blood and Cerebrospinal Fluid and Blood Neurofilaments in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (17): 4152. DOI: 10.3390/ijms20174152.
43. Kasai T., Kojima Y., Ohmichi T., Tatebe H., Tsuji Y., Noto Y.I., Kitani-Morii F., Shinomoto M., Allsop D., Mizuno T., Tokuda T. Combined use of CSF NfL and CSF TDP-43 improves diagnostic performance in ALS. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019; 6 (12): 2489–2502. DOI: 10.1002/acn3.50943.
44. Van den Bos M.A.J., Geevasinga N., Higashihara M., Menon P., Vucic S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11): 2818. DOI: 10.3390/ijms20112818.
45. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю., Супонева Н.А., Захарова М.Н., Пирадов М.А. Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (2): 45–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7.
46. Васильев А.В., Елисеева Д.Д., Иванова М.В., Кочергин И.А., Закройщикова И.В., Брылев Л.В., Штабницкий В.А., Захарова М.Н. Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (4): 76–85. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.11.
47. Гвоздович А.Д., Рушкевич Ю.Н., Вашкевич М.И. Детектирование бульбарных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе на основе анализа речевого сигнала. *Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники*. 2018; 116 (6): 52–58.
48. Вашкевич М.И., Гвоздович А.Д., Рушкевич Ю.Н., Петровский А.А. Акустический анализ голоса для выявления речевых нарушений при боковом амиотрофическом склерозе. *Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники*. 2018; 117 (7): 64–68.
49. Haulman A., Geronimo A., Chahwala A., Simmons Z. The Use of Telehealth to Enhance Care in ALS and other Neuromuscular Disorders. *Muscle Nerve*. 2020; 61 (6): 682–691. DOI: 10.1002/mus.26838.
50. Klavžar P., Koritnik B., Leonardis L., Dolenc Grošelj L., Kirbiš M., Ristić Kovačič S., Klinar P., Pohar Perme M., Zidar J. Improvements in the multidisciplinary care are beneficial for survival in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): experience from a tertiary ALS center. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020; 21 (3-4): 203–208. DOI: 10.1080/21678421.2020.1746809.
51. Helleman J., Kruitwagen E.T., van den Berg L.H., Visser-Meily J.M.A., Beelen A. The current use of telehealth in ALS care and the barriers to and facilitators of implementation: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020; 21 (3-4): 167–182. DOI: 10.1080/21678421.2019.1706581.

Поступила в редакцию 20.01.2020; принята 01.03.2020.

Авторский коллектив

Платова Юлия Александровна – врач-невролог, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; e-mail: platova-yuliya@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-8586-1835.

Жаринова Наталья Олеговна – студент 6 курса, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432970, Россия, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42; e-mail: natascorpio73@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0140-9994.

Образец цитирования

Платова Ю.А., Жаринова Н.О. Современная диагностика бокового амиотрофического склероза. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 8–20. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-8-20.

MODERN DIAGNOSTICS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Yu.A. Platova¹, N.O. Zharinova²

¹ Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The purpose of this review is to systematize data on the diagnostics of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), taking into account international practices in the application of various methods and their efficacy evaluation. For practical application research methods are divided into separate groups. Information from electronic libraries Pubmed, eLIBRARY and Elsevier was used as reference sources.

Electromyography (EMG) is still the main method used in ALS diagnostics. It can be effectively combined with other tests. The combined use of ultrasound and EMG increases the number of patients with a reliably detected ALS.

MRI allows the differential diagnosis of ALS with diseases that can feign the illness. Co-use of various neuroimaging methods can increase the accuracy of ALS diagnostics up to 90 %. The major part of sporadic and familial morbidity is associated with SOD1, C9orf72, TARDBP (TDP-43), and FUS gene mutations. There is still no consensus what mutations should be tested in patients during ALS diagnostics. A series of biochemical analyzes and tests for autoimmune diseases during ALS diagnostics is necessary for proper differential exclusion. Liquor test can be used to assess the neurofilament level and it is also an auxiliary method to diagnose and assess the disease development. Tissue biopsy, as an ALS diagnostic method, is rarely used due to its invasiveness; it is mainly administered in case of atypical symptoms. A promising method in ALS diagnostics is transcranial magnetic stimulation, which allows to fasten the diagnosis. However, at present this procedure is not included in the diagnostic criteria for ALS. Evaluation of respiratory and speech functions is necessary both in diagnosis and management of ALS patients. Thus, ALS patients require a multidisciplinary approach and combined diagnostic techniques for timely diagnosis.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, neurodegeneration, neuroimaging, electromyography, ALS diagnostics.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I., red. *Nevrologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Neurology: National guidelines]. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1892 (in Russian).
2. Talbott E.O., Malek A.M., Lacomis D. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 138: 225–238. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6.
3. Bryukhovetskiy A.S., Grivtsova L.Yu. Bokovoy amiotroficheskiy skleroz: osobennosti immunofenotipa gemopoieticheskikh kostnomozgovykh kletok-predshestvenits kak vozmozhnyy biomarker ranney diagnostiki fatal'noy bolezni [Amyotrophic lateral sclerosis: characteristics of the immunophenotype of hematopoietic precursor cells as a potential biomarker for early diagnostics of fatal disease]. *Geny i kletki.* 2019; 14 (1): 72–79. DOI: 10.23868/201903010 (in Russian).
4. Maftagadinova A.A., Shevchenko P.P. Bokovoy amiotroficheskiy skleroz: klinika, sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya [Amyotrophic lateral sclerosis: clinical picture, modern methods of diagnostics and treatment]. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik.* 2018; 5. Available at: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18539> (assessed: 20.05.2020) (in Russian).
5. Rushkevich Yu.N., Zabrodets G.V., Likhachev S.A. Ul'trazvukovaya vizualizatsiya myshts v diagnostike bokovogo amiotroficheskogo skleroza [Ultrasound muscle imaging in amyotrophic lateral sclerosis diagnostics]. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2014; 1: 30–36 (in Russian).

6. De Carvalho M., Dengler R., Eisen A., England J.D., Kaji R., Kimura J., Mills K., Mitsumoto H., Nodera H., Shefner J., Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119 (3): 497–503. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143.
7. Pervushina E.V., Bakhtiyarova K.Z. Slozhnosti diagnostiki bokovogo amiotroficheskogo skleroza u bol'nogo s sakharnym diabetom [Difficulties in amyotrophic lateral sclerosis diagnostics in patients with diabetes mellitus]. *Prakticheskaya meditsina.* 2017; 1 (102): 162–164 (in Russian).
8. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Kremneva E.I., Konovalov R.N., Zakharova M.N. Strukturnaya i funktsional'naya neyrovizualizatsiya pri bokovom amiotroficheskom skleroze [Structural and functional neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2017; 11 (2): 76–87. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11 (in Russian).
9. Alekseeva T.M., Skripchenko N.V., Lobzin S.V., Demeshonok V.S., Yurkina E.A., Nazarov V.D., Lapin S.V. Trudnosti diagnostiki bokovogo amiotroficheskogo skleroza u VICH-infitsirovannogo patsienta [Difficulties in amyotrophic lateral sclerosis diagnostics in HIV-infected patients]. *Zhurnal infektologii.* 2018; 10 (4): 139–144. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-139-144 (in Russian).
10. Latysheva V.Ya., Taban'kova Yu.V. K patogenezu i diagnostike bolezni dvigatel'nogo neyrona (lektsiya) [On pathogenesis and diagnostics of motor neuron disease (lecture)]. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2014; 1 (39): 20–25 (in Russian).
11. Benbrika S., Desgranges B., Eustache F., Viader F. Cognitive, Emotional and Psychological Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis at Baseline and Overtime: A Review. *Front Neurosci.* 2019; 13: 951. DOI: 10.3389/fnins.2019.00951.
12. Watanabe Y., Raaphorst J., Izumi Y., Yoshino H., Ito S., Adachi T., Takigawa H., Masuda M., Atsuta N., Adachi Y., Iose S., Arai K., Yokota O., Oda M., Ogino M., Ichikawa H., Hasegawa K., Kimura H., Shimizu T., Aiba I., Yabe H., Kanba M., Kusumi K., Aoki T., Hiroe Y., Watanabe H., Nishiyama K., Nomoto M., Sobue G., Beeldman E., Hanajima R., Nakashima K. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *J. Neurol.* 2020; 267 (5): 1321–1330. DOI: 10.1007/s00415-019-09655-9.
13. Agah E., Saleh F., Sanjari Moghaddam H., Saghadzadeh A., Tafakhori A., Rezaei N. CSF and blood biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2018; 7: 237. DOI: 10.1186/s13643-018-0913-4.
14. Brunaud-Danel V., Moreau C., Devos D., Defebvre L. Les nouvelles voies de recherche thérapeutique dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Pratique Neurologique – FMC.* 2016; 7 (1): 9–15. DOI: 10.1016/j.praneu.2015.12.002.
15. Kolker I.A. Elektroneyromiografiya v differentsial'noy diagnostike BAS i klinicheski skhodnykh sindromov na rannikh stadiyakh zabolevaniya [Electroneuromyography in early differential diagnosis of ALS and clinically similar syndromes]. *MNZh.* 2012; 8 (54): 185–191 (in Russian).
16. Hobson-Webb L.D., Simmons Z. Ultrasound in the diagnosis and monitoring of amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Muscle Nerve.* 2019; 60 (2): 114–123. DOI: 10.1002/mus.26487.
17. Misawa S., Noto Y., Shibuya K., Iose S., Sekiguchi Y., Nasu S., Kuwabara S. Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology.* 2011; 77: 1532–1537.
18. De Carvalho M., Kiernan M.C., Swash M. Fasciculation in amyotrophic lateral sclerosis: origin and pathophysiological relevance. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88 (9): 773–779. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315574.
19. Pillen S., Boon A., Van Alfen N. Muscle ultrasound. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 136: 843–853. DOI: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00042-9.
20. Pathak S., Caress J.B., Wosiski-Kuhn M., Milligan C., Williams D., Cartwright M.S. A pilot study of neuromuscular ultrasound as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2019; 59 (2): 181–186. DOI: 10.1002/mus.26360.
21. Mendelevich E.G., Mukhamedzhanova G.R., Bogdanov E.I. Bokovoy amiotroficheskiy skleroz s rasshireniem tsentral'nogo kanala spin'nogo mozga po dannym magnitno-rezonansnoy tomografii [Amyotrophic lateral sclerosis with enlargement of the central channel of the spinal cord based on magnetic resonance imaging]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2016; 8 (3): 61–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-61-65 (in Russian).
22. Stuchevskaya T.R., Tyutin L.A., Pozdnyakov A.V., Rudenko D.I., Kazakov V.M., Skoromets A.A. Priznaki MRT-porazheniya golovnog mozga u bol'nykh s klassicheskimi bokovymi amiotroficheskimi

- sklerozom [Signs of MRI-brain damage in patients with classic amyotrophic lateral sclerosis]. *Pediatr.* 2016; 2: 69–77. DOI: 10.17816/PED7269-78 (in Russian).
23. Klickovic U., Zampedri L., Sinclair C.D.J., Wastling S.J., Trimmel K., Howard R.S., Malaspina A., Sharma N., Sidle K., Emira A., Shah S., Yousry T.A., Hanna M.G., Greensmith L., Morrow J.M., Thornton J.S., Fratta P. Skeletal muscle MRI differentiates SBMA and ALS and correlates with disease severity. *Neurology.* 2019; 93 (9): e895–e907. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008009.
24. Antonescu F., Adam M., Popa C., Tuță S. A review of cervical spine MRI in ALS patients. *J. Med. Life.* 2018; 11 (2): 123–127.
25. Kalra S. Magnetic Resonance Spectroscopy in ALS. *Front. Neurol.* 2019; 10: 482. DOI: 10.3389/fneur.2019.00482.
26. Chew S., Atassi N. Positron Emission Tomography Molecular Imaging Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol.* 2019; 10: 135. DOI: 10.3389/fneur.2019.00135.
27. Zaccagna F., Lucignani G., Raz E., Colonnese C. Imaging techniques in ALS. *Arch Ital Biol.* 2017; 155 (4): 142–151. DOI: 10.12871/00039829201745.
28. Lysogorskaya E.V., Abramychева N.Yu., Vetchinova A.S. Sovremennye kletochnye i molekulyarnye podkhody v izuchenii bolezney dvigatel'nogo neyrona [Modern cellular and molecular approaches to motor neuron disease study]. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2018; 23 (4): 160–165. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-160-165 (in Russian).
29. Alemasov N.A., Ivanisenko N.V., Ivanisenko V.A. Komp'yuternoe predskazanie patogennykh svoystv mutantov belka SOD1, assotsiirovannykh s bokovym amiotroficheskim sklerozom [Computer prediction of pathogenic properties of SOD1 protein mutants associated with amyotrophic lateral sclerosis]. *Mezhdunarodnyy zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk.* 2018; 10-1: 6–10. DOI: 10.24411/2500-1000-2018-00001 (in Russian).
30. Abati E., Bresolin N., Comi G., Corti S. Silence superoxide dismutase 1 (SOD1): a promising therapeutic target for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Expert Opin Ther Targets.* 2020; 24 (4): 295–310. DOI: 10.1080/14728222.2020.1738390.
31. Garmonov M.S. K voprosu o diagnostike i lechenii bokovogo amiotroficheskogo skleroza [On diagnostics and treatment of amyotrophic lateral sclerosis]. *Vseleennaya mozga.* 2019; 1 (2): 9–13 (in Russian).
32. Skvortsova V.I., Bachurin S.O., Razinskaya O.D., Smirnov A.P., Kovrazhkina E.A., Pochigaeva K.I., Ninkina N.N., Shelkovnikova T.A., Ustyugov A.A. Novye aspekty patogeneza bokovogo amiotroficheskogo skleroza [New aspects of amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011; 111 (2): 4–9 (in Russian).
33. Trojsi F., D'Alvano G., Bonavita S., Tedeschi G. Genetics and Sex in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Is There a Link? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (10): E3647. DOI:10.3390/ijms21103647.
34. Ishigaki S., Sobue G. Importance of Functional Loss of FUS in FTL/ALS. *Front. Mol. Biosci.* 2018; 5: 44. DOI: 10.3389/fmolb.2018.00044.
35. Feneberg E., Gray E., Ansorge O., Talbot K., Turner M.R. Towards a TDP-43-Based Biomarker for ALS and FTL. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55: 7789–7801. DOI: 10.1007/s12035-018-0947-6.
36. Oberstadt M., Claßen J., Arendt T., Holzer M. TDP-43 and Cytoskeletal Proteins in ALS. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55 (4): 3143–3151. DOI: 10.1007/s12035-017-0543-1.
37. Vajda A., McLaughlin R.L., Heverin M., Thorpe O., Abrahams S., Al-Chalabi A., Hardiman O. Genetic testing in ALS: A survey of current practices. *Neurology.* 2017; 88 (10): 991–999. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003686.
38. Brenner D., Weishaupt J.H. Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Curr. Opin. Neurol.* 2019; 32 (5): 735–739. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000737.
39. Campanari M.L., Bourefis A.R., Kabashi E. Diagnostic Challenge and Neuromuscular Junction Contribution to ALS Pathogenesis. *Front. Neurol.* 2019; 10: 68. DOI: 10.3389/fneur.2019.00068.
40. Marusichenko E.A., Belyakova M.S., Evtushevskaya A.N., Marusichenko V.V., Evtushenko S.K., Simonyan V.A., Goncharova Ya.A. Osobennosti ranney differentsial'noy diagnostiki bokovogo amiotroficheskogo skleroza [Peculiarities of ALS early differential diagnosis]. *Ukrainskiy vestnik psikhonevrologii.* 2012; 20 (3 (72)): 119 (in Russian).
41. Poesen K., Van Damme P. Diagnostic and Prognostic Performance of Neurofilaments in ALS. *Front. Neurol.* 2019; 9: 1167. DOI: 10.3389/fneur.2018.01167.

42. Gagliardi D., Meneri M., Saccomanno D. Diagnostic and Prognostic Role of Blood and Cerebrospinal Fluid and Blood Neurofilaments in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (17): 4152. DOI: 10.3390/ijms20174152.
43. Kasai T., Kojima Y., Ohmichi T., Tatebe H., Tsuji Y., Noto Y.I., Kitani-Morii F., Shinomoto M., Allsop D., Mizuno T., Tokuda T. Combined use of CSF NfL and CSF TDP-43 improves diagnostic performance in ALS. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019; 6 (12): 2489–2502. DOI: 10.1002/acn3.50943.
44. Van den Bos M.A.J., Geevasinga N., Higashihara M., Menon P., Vucic S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11): 2818. DOI: 10.3390/ijms20112818.
45. Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Chernyavskiy A.Yu., Suponeva N.A., Zakharova M.N., Piradov M.A. Metodika vyyavleniya porazheniya verkhnego motoneyrona pri bokovom amiotroficheskom skleroze s pomoshch'yu transkraniyal'noy magnitnoy stimulyatsii [Detection of upper motor neuron lesion in amyotrophic lateral sclerosis using transcranial magnetic stimulation]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2018; 12 (2): 45–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7 (in Russian).
46. Vasil'ev A.V., Eliseeva D.D., Ivanova M.V., Kochergin I.A., Zakroyshchikova I.V., Brylev L.V., Shtabnitskiy V.A., Zakharova M.N. Metody diagnostiki i korrektsii respiratornykh narusheniy pri bokovom amiotroficheskom skleroze [Diagnostics and correction of respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2018; 12 (4): 76–85. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.11 (in Russian).
47. Gvozdovich A.D., Rushkevich Yu.N., Vashkevich M.I. Detektirovanie bul'barnykh narusheniy pri bokovom amiotroficheskom skleroze na osnove analiza rechevogo signala [Detection of bulbar disorders in amyotrophic lateral sclerosis based on speech signal analysis]. *Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i radioelektroniki.* 2018; 116 (6): 52–58 (in Russian).
48. Vashkevich M.I., Gvozdovich A.D., Rushkevich Yu.N., Petrovskiy A.A. Akusticheskiy analiz golosa dlya vyyavleniya rechevykh narusheniy pri bokovom amiotroficheskom skleroze [Acoustic voice analysis as means of speech disorder detection in amyotrophic lateral sclerosis]. *Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i radioelektroniki.* 2018; 117 (7): 64–68 (in Russian).
49. Haulman A., Geronimo A., Chahwala A., Simmons Z. The Use of Telehealth to Enhance Care in ALS and other Neuromuscular Disorders. *Muscle Nerve.* 2020; 61 (6): 682–691. DOI: 10.1002/mus.26838.
50. Klavžar P., Koritnik B., Leonardis L., Dolenc Grošelj L., Kirbiš M., Ristić Kovačič S., Klinar P., Pohar Perme M., Zidar J. Improvements in the multidisciplinary care are beneficial for survival in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): experience from a tertiary ALS center. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020; 21 (3-4): 203–208. DOI: 10.1080/21678421.2020.1746809.
51. Helleman J., Kruitwagen E.T., van den Berg L.H., Visser-Meily J.M.A., Beelen A. The current use of telehealth in ALS care and the barriers to and facilitators of implementation: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020; 21 (3-4): 167–182. DOI: 10.1080/21678421.2019.1706581.

Received 20 January 2020; accepted 01 March 2020.

Information about the authors

Platova Yuliya Aleksandrovna, Neurologist, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Russia, Ulyanovsk, Tret'ego Internatsionala Street, 7; e-mail: platova-yuliya@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-8586-1835.

Zharinova Natal'ya Olegovna, 6th-year Student, Ulyanovsk State University. 432970, Russia, Ulyanovsk, Lev Tolstoy Street, 42; e-mail: natascorpio73@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0140-9994.

For citation

Platova Yu.A., Zharinova N.O. Sovremennaya diagnostika bokovogo amiotroficheskogo skleroza [Modern diagnostics of amyotrophic lateral sclerosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2020; 2: 8–20. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-2-8-20 (in Russian).