

СОЧЕТАНИЕ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА С СИМПТОМАМИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО НАДЪЯДЕРНОГО ПАРАЛИЧА

Первушина Е.В.¹, Кутлубаев М.А.¹, Качемаева О.В.¹, Закирова Э.Н.²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

² Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия

Резюме

Клинически значимые глазодвигательные нарушения нехарактерны для бокового амиотрофического склероза (БАС). Представлен случай одновременного развития классических симптомов БАС и прогрессирующего надъядерного паралича в виде пареза вертикального взора, деменции и экстрапирамидных нарушений. Проанализированы потенциальные механизмы развития глазодвигательных нарушений при БАС.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, болезнь двигательного нейрона, прогрессирующий надъядерный паралич, глазодвигательные нарушения

Для цитирования: Первушина Е.В., Кутлубаев М.А., Качемаева О.В., Закирова Э.Н.

Сочетание бокового амиотрофического склероза с симптомами прогрессирующего надъядерного паралича. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(1):40–45. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-1-40-45

Для корреспонденции: Первушина Е.В., e-mail: ekaterina-pervushina@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Информация об авторах

Первушина Е.В., <https://orcid.org/0000-0002-9352-5783>; e-mail: ekaterina-pervushina@yandex.ru

Кутлубаев М.А., <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>; e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Качемаева О.В., <https://orcid.org/0000-0001-9949-9582>; e-mail: olga.kachemaeva@gmail.com

Закирова Э.Н., <https://orcid.org/0000-0002-8199-0741>; e-mail: elvira_z2003@mail.ru

COMORBIDITY OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS WITH THE SYMPTOMS OF PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY

Pervushina E.V.¹, Kutlubaev M.A.¹, Kachemaeva O.V.¹, Zakirova E.N.²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov; Ufa, Russia

Abstract

Clinically significant oculomotor disorders are not typical for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). A case of simultaneous development of classic symptoms of ALS and progressive supranuclear palsy in the form of vertical gaze palsy, dementia and extrapyramidal features is presented. Potential mechanisms of the development of oculomotor disorders in ALS are discussed.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, progressive supranuclear palsy, oculomotor disorders

For citation: Pervushina E.V., Kutlubaev M.A., Kachemaeva O.V., Zakirova E.N.

Comorbidity of amyotrophic lateral sclerosis with the symptoms of progressive supranuclear palsy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(1):40–45. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-1-40-45

For correspondence: Pervushina E.V., e-mail: ekaterina-pervushina@yandex.ru

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

Funding. This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

Information about authors

Pervushina E.V., <https://orcid.org/0000-0002-9352-5783>; e-mail: ekaterina-pervushina@yandex.ru

Kutlubaev M.A., <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>; e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Kachemaeva O.V., <https://orcid.org/0000-0001-9949-9582>; e-mail: olga.kachemaeva@gmail.com

Zakirova E.N., <https://orcid.org/0000-0002-8199-0741>; e-mail: elvira_z2003@mail.ru

Сокращения: БАС — боковой амиотрофический склероз, ПНП — прогрессирующий надъядерный паралич, ЭМГ — электромиография; ECAS (Edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis scale) — Эдинбургская шкала оценки поведения и когнитивных функций для пациентов с БАС, GCA (global cortical atrophy) — шкала глобальной кортикальной атрофии, МТА (medial temporal atrophy) — шкала медиальной височной атрофии.

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — тяжелое прогрессирующее заболевание нервной системы, проявляющееся в первую очередь двигательными нарушениями [1].

В течение длительного времени считалось, что развитие глазодвигательных нарушений не характерно для БАС, исключением являются случаи длительного течения заболевания, когда благодаря методам паллиативной терапии, включая питание через гастростому и искусственную вентиляцию легких, пациент выживает дольше ожидаемого. Слабость глазодвигательных мышц достигает максимальной выраженности на стадии, когда у пациента развивается тетраплегия. Глазодвигательные нарушения на более ранних стадиях БАС встречаются крайне редко [2, 3].

Приводим наблюдение пациентки с БАС и симптомами прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП) в виде пареза вертикального взора, выраженных когнитивных расстройств и умеренных экстрапирамидных нарушений.

Пациентка З., 73 года, пенсионерка.

Жалобы: слабость в мышцах конечностей, больше слева, подергивание мышц во всем теле, быстрая утомляемость, замедленность и скованность

движений, снижение массы тела, нарушение глотания твердой и жидкой пищи, затруднение при пережевывании пищи, поперхивание, гнусавость и снижение звучности голоса.

Анамнез болезни. Больной себя считает с лета 2023 г., когда отметила необъяснимое снижение массы тела на 14 кг. Осенью 2023 г. появились неловкость и слабость в левой руке, в январе 2024 г. заметила скованность и слабость в левой ноге, с февраля 2024 г. стала отмечать постепенное похудение мышц, которое началось с левой верхней конечности, в апреле 2024 г. присоединились нарушение речи и глотания. С февраля 2024 г. окружающие стали замечать замедленность движений, изменение звучности голоса. Впервые за медицинской помощью обратилась в мае 2024 г.

В анамнезе у пациентки на протяжении 20 лет аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз в стадии медикаментозной компенсации на фоне регулярного приема L-тироксина 100 мкг в сутки; хронический гастрит в стадии ремиссии; первичный генерализованный остеопороз 1–2 ст.; травматический компрессионный перелом тела L IV в 1992 г.

Анамнез жизни. Образование — высшее. Профессиональный анамнез не отягощен. Укусы клещей, вредные привычки отрицает. Случаев подобных заболеваний у родственников не было.

Данные осмотра при поступлении в стационар: рост 160 см, вес 50 кг, индекс массы тела 19,53 кг/м², частота дыхания — 19 в минуту, сатурация 95%. Социальный статус без явных изменений.

В неврологическом статусе отмечено выраженное ограничение вертикального взора при произвольных саккадах и плавных следящих движениях глаз, при этом вертикальный вестибулярно-окулярный рефлекс был сохранен; движения глазных яблок

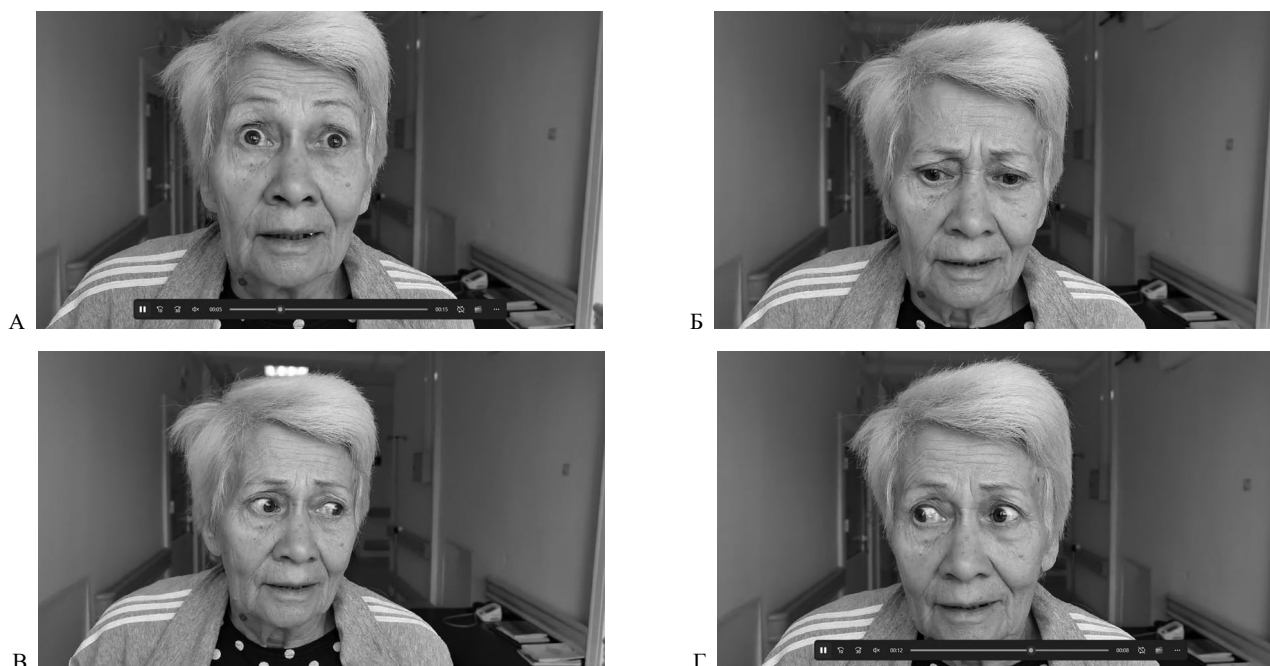


Рис 1. Движения глазных яблок: ограничены при взгляде вверх (А), вниз (Б), сохранены при взгляде вправо и влево (Б,Г)
Fig. 1. Extraocular movements: upward (A) and downward (B) gaze is impaired, gaze to the right and to the left is preserved (B,Г)

по горизонтали — без ограничений (рис. 1); диплопии нет. Сила жевательных мышц — 5 баллов, нижнечелюстной рефлекс оживлен, лицо симметричное, сила мимических мышц достаточная. Гипофонии, ограничений движений мягкого неба нет. Глоточный и нёбный рефлексы — оживлены. Отмечалась умеренная дисфагия и дизартрия, а также фибриллярные подергивания мышц языка с обеих сторон без признаков гипотрофии. Ограничения объема движений языка и снижения силы нет. Хоботковый, назолабиальный рефлексы положительные.

Сила мышц шеи 5 баллов. Объем активных движений в конечностях не ограничен. Сила мышц правых конечностей в проксимальных и дистальных отделах снижена до 3 баллов, с трудом сопоставляет 1-й и 5-й пальцы правой кисти; в левой руке сила снижена до 3 баллов в проксимальных отделах и до 2 баллов в дистальных отделах, не может сопоставить 4-й, 5-й пальцы с 1-м пальцем левой кисти, сила

в мышцах левой ноги в проксимальных и дистальных отделах — 3 балла. Мышечный тонус слегка повышен по типу экстрапирамидной ригидности. Диффузные гипотрофии мышц верхних и нижних конечностей с обеих сторон. Спонтанные фасцикуляции в мышцах конечностей, туловища. Глубокие рефлексы оживлены с обеих сторон, патологические рефлексы не вызываются. Расстройств чувствительности, нарушений координации не выявлено. Легкая поструральная неустойчивость: при выполнении толчковой пробы делает несколько шагов назад. Функции тазовых органов не нарушены.

Пациентке проведено тестирование по Эдинбургской шкале оценки поведения и когнитивных функций для пациентов с БАС (ECAS): общий балл — 68 (в норме более 94), из них специфичные для БАС — 48 (в норме более 73), неспецифичные для БАС — 20 (в норме более 17) [4]. По Монреальской шкале оценки когнитивных функций общий балл

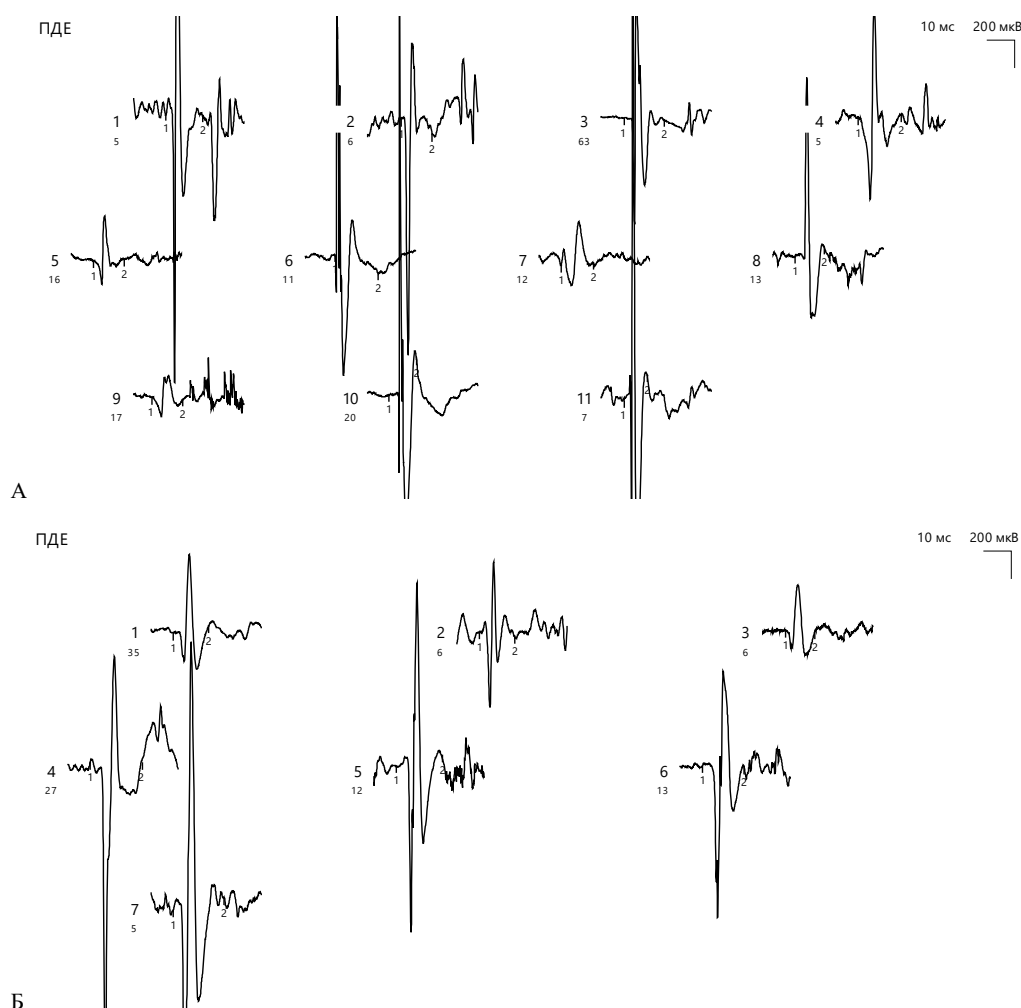


Рис. 2. Игольчатая ЭМГ, А — *m. biceps brachii sinistae*, средняя длительность 13,3 мс (размах от 8,9 до 16,3, в норме до 12 мс), средняя амплитуда 2543 мкВ (размах от 298 до 6690, в норме до 750 мкВ), умеренная спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций и фасцикуляций; Б — *m. tibialis anterior dextra*, средняя длительность 14 мс (размах от 9,9 до 17,8, в норме до 10,3 мс), средняя амплитуда 2011 мкВ (размах от 507 до 4026, в норме до 750 мкВ), умеренная спонтанная активность в виде потенциалов фасцикуляций

Fig. 2. Needle electromyogram. А — *m. biceps brachii sinistae*, average duration 13.3 ms (8.9–16.3 ms, ref. values < 12 ms), average amplitude 2543 μ V (298–6690 μ V, ref. values < 750 μ V), spontaneous activity (moderate fibrillation and fasciculation potentials); Б — *m. tibialis anterior dextra*, average duration 14 ms (9.9–17.8 ms, ref. values < 10.3 ms), average amplitude 2011 μ V (507–4026 μ V, ref. values < 750 μ V), and moderate spontaneous activity (fasciculation potentials)

составил 9. Такое значительное снижение данного показателя было обусловлено нарушением управляющих функций, языковых навыков и уменьшением беглости речи.

По результатам клинического, биохимического анализов крови, клинического анализа мочи — все показатели в пределах референсных значений.

По данным игольчатой электромиографии (ЭМГ) выявлены признаки нейрогенного процесса на трех уровнях (бульбарный, шейный, поясничный (рис. 2)), свидетельствующие о генерализованном поражении мотонейронов спинного мозга и ствола мозга.

Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ). Выявлены признаки диффузной церебральной атрофии по шкале глобальной кортикальной

атрофии (GCA) — 1–2 балла, по шкале медиальной височной атрофии (МТА) справа — 1 балл, слева — 2 балла и изменения МР-сигнала области моторной коры вследствие накопления железа — так называемый МР-симптом «моторной полосы» (рис. 3). Этот признак является высокоспецифичным, но умеренно чувствительным для БАС и рассматривается как возможный МРТ-маркер заболевания. Он непосредственно связан с соматотопическим распределением двигательного дефицита, уровнем нейрофиламентов в ликворе и генетическими факторами риска [5].

По результатам спирографии обнаружено значительное снижение показателя форсированной жизненной емкости легких до 1,55 л (должная величина

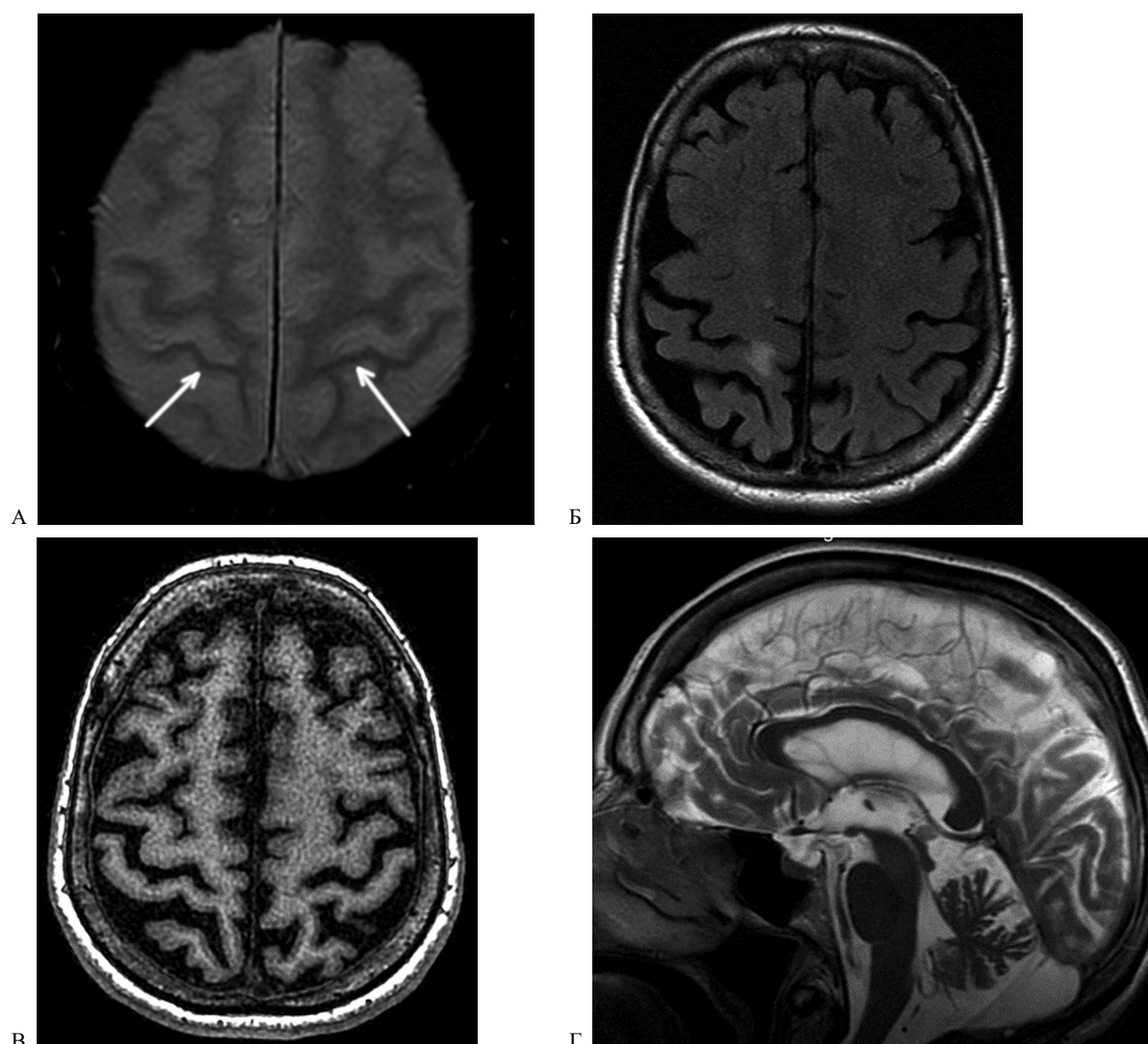


Рис. 3. Томограммы пациентки: А. На аксиальных срезах в режиме T2 FLAIR в проекции правой прецентральной извилины визуализируется зона гиперинтенсивного МР-сигнала. Б. На аксиальных срезах в режиме T1 отмечается двухсторонняя атрофия прецентральной извилины, а также очаг гиперинтенсивного сигнала в белом веществе правой лобной доли сосудистого генеза. В. В режиме T2* визуализируется двустороннее снижение интенсивного сигнала по ходу коры прецентральных извилин, вероятно, вследствие накопления железа. Г. В режиме T2 в сагитальной плоскости визуализируется средний мозг, четверохолмная пластинка без очаговых изменений

Fig. 3. A. T2 FLAIR MRI on axial plane shows hyperintensity in the precentral gyrus. Б. T1 MRI on axial plane shows bilateral atrophy of the precentral gyrus and hyperintensity in the white matter of right frontal lobe of vascular origin. В. T2* MRI on axial plane bilateral hypointensity in precentral gyrus probably due to iron accumulation. Г. T2 MRI on sagittal plane shows midbrain and quadrigeminal plate with no focal changes

2,60 л), объема форсированного выдоха за первую секунду — 1,28 л (должная величина 2,09 л).

Назначение леводопы + карбидопы 250/25 мг по ½ таб. 2 раза в день в течение 10 дней не дало положительного эффекта в отношении экстрапирамидной симптоматики.

Таким образом, на основании наличия клинических признаков поражения периферического и центрального мотонейрона на уровне ствола мозга, шейного и поясничного утолщений и результатов игольчатой ЭМГ по критериям Gold Coast [6] был установлен диагноз: «Болезнь двигательного нейрона. БАС, атипичная форма с шейно-грудным дебютом, с асимметричным смешанным тетрапарезом до степени выраженного в дистальных отделах левой верхней конечности, бульбарно-псевдобульбарным синдромом, парезом вертикального зрения, дыхательными нарушениями, экстрапирамидными включениями и выраженным снижением когнитивных функций. Прогрессирующее течение. Социально-бытовая дезадаптация».

Обсуждение. В представленном наблюдении у пациентки имеет место БАС в сочетании с симптомами, характерными для ПНП. Оба заболевания относятся к числу редких. Частота БАС в среднем составляет 5–10 случаев на 100 тыс. чел. [7], ПНП — 3–13 случаев на 100 тыс. населения [8], в связи с чем вероятность случайного сочетания двух болезней низка. Одновременное развитие симптомов поражения пирамидной и экстрапирамидной систем косвенно подтверждает патогенетическую общность этих двух состояний в представленном случае.

В литературе имеются единичные сообщения о коморбидности БАС и ПНП [9]. В одном случае клинико-патоморфологический анализ продемонстрировал у пациента с сочетанием этих двух болезней множественную протеинопатию, представленную аномальными белками, характерными как для ПНП, так и БАС [10]. В другом случае биохимический анализ ткани центральной нервной системы (ЦНС) у пациента с БАС и симптомами ПНП выявил только белок TDP-43, характерный для БАС, без τ -протеина [11]. Развитие БАС с признаками ПНП может быть связано с мутацией в гене *ANXA11*, приводящей к нарушению кальциевого метаболизма и отложению аномального белка в ЦНС [12].

В литературе имеются сообщения о сочетании БАС с парезом вертикального зрения без других признаков ПНП. В серии наблюдений Tokushige S. и соавт. было показано, что у некоторых пациентов с БАС отмечаются нарушения саккадических движений глаз, характерные для ПНП [13]. Такие случаи, как правило, характеризуются бульбарным дебютом болезни и снижением когнитивных функций [9]. Аутопсийное исследование одного такого случая позволило выявить снижение плотности нейронов в области рострального интерстициального ядра медиального продольного пучка и черной субстанции при относительной сохранности глазодвигательных ядер. Имеющиеся данные подтверждают наличие физиологических особенностей ядер

глазодвигательного нерва, снижающих вероятность их поражения при БАС [14], и указывают на повреждение надъядерных структур при развитии пареза зрения при данном заболевании [9]. На основании полученных данных авторы предположили, что раннее развитие глазодвигательных нарушений указывает на особый фенотип БАС [9].

Если явные глазодвигательные нарушения при БАС — редкое явление, то субклинические расстройства наблюдаются у значительной доли пациентов с БАС [15, 16]. Они включают в себя нарушения плавного слежения глаз, а также изменение параметров саккад и антисаккад, которые регистрируются с помощью видеоокулографии. В основе таких глазодвигательных расстройств лежит нарушение когнитивного контроля глазодвигательных реакций за счет вовлечения в патологический процесс дорсолатеральной префронтальной коры и лобного глазодвигательного поля [9]. Выявление субклинических глазодвигательных расстройств позволяет косвенно судить о степени распространения нейродегенеративного процесса за пределы моторных зон. Нарушения глазодвигательных реакций часто отмечаются при БАС в сочетании с фронто-темпоральной деменцией, но могут наблюдаться и при классических формах болезни [9].

Заключение. В представленном случае наблюдалась клиническая картина повреждения верхнего и нижнего мотонейрона в сочетании с парезом вертикального зрения, снижением когнитивных функций и экстрапирамидными включениями. Данную форму БАС можно рассматривать как особый «ПНП-вариант» БАС, при котором в патологический процесс наряду с двигательными нейронами вовлекается целый ряд других структур ЦНС. Дальнейшее изучение патогенетических особенностей данного фенотипа БАС позволит лучше понять механизмы его развития и прогрессирования.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Younger DS, Brown RH Jr. Amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2023;196:203–229. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98817-9.00031-4>
2. Mizutani T, Aki M, Shiozawa R, Unakami M, Nozawa T, Yajima K, Tanabe H, Hara M. Development of ophthalmoplegia in amyotrophic lateral sclerosis during long-term use of respirators. *J Neurol Sci*. 1990;99(2-3):311–9. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(90\)90165-j](https://doi.org/10.1016/0022-510x(90)90165-j)
3. Aust E, Graupner ST, Günther R, Linse K, Joos M, Grosskreutz J, Prudlo J, Pannasch S, Hermann A. Impairment of oculomotor functions in patients with early to advanced amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2024;271(1):325–339. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11957-y>
4. Kutlubaev MA, Areprintseva DK, Radakovic R, Pervushina EV. Psychometric properties of the Russian version of the Edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2024;25(7-8):785–787. <https://doi.org/10.1080/21678421.2024.2328579>

5. Zejlou C, Sennfalt S, Finnsson J, Connolly B, Petersson S, Granberg T, Ingre C. Motor band sign is specific for amyotrophic lateral sclerosis and corresponds to motor symptoms. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(5):1280–1289. <https://doi.org/10.1002/actn3.52066>
6. Turner MR. UK MND Clinical Studies Group. Diagnosing ALS: the Gold Coast criteria and the role of EMG. *Pract Neurol.* 2022;22(3):176–178. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003256>.
7. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(5):771–776. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000730>
8. Федорова Н.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К., Михайлова А.Д. Прогрессирующий надъядерный паралич. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(5):111–119. [Fedорова NV, Bril EV, Kulua TK, Mikhaylova AD. Progressive supranuclear palsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(5):111–119. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105111>
9. Donaghy C, Thurtell MJ, Pioro EP, Gibson JM, Leigh RJ. Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis and its mimics: a review with illustrative cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(1):110–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.212407>
10. Fujita K, Matsubara T, Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, Maruyama Saladini K, Kawarai T, Nodera H, Udaka F, Kume K, Morino H, Kawakami H, Hasegawa M, Kaji R, Murayama S, Izumi Y. Co-morbidity of progressive supranuclear palsy and amyotrophic lateral sclerosis: a clinical-pathological case report. *BMC Neurol.* 2019;19(1):168. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1402-7>
11. McCluskey LF, Elman LB, Martinez-Lage M, Van Deerlin V, Yuan W, Clay D, Siderowf A, Trojanowski JQ. Amyotrophic lateral sclerosis-plus syndrome with TAR DNA-binding protein-43 pathology. *Arch Neurol.* 2009;66(1):121–4. <https://doi.org/10.1001/archneur.66.1.12>
12. Zhang X, Gao J, Chi C, Zhao Z, Chan P, Ma J. An atypical ALS with PSP-like symptoms caused by ANXA11 p.D40G mutation: A case report and literature review. *Front Neurol.* 2023;14:1086264. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1086264>
13. Tokushige, S.-i., Terao, Y., Matsuda, S.-i., Inomata-Terada, S., Shimizu, T., Tanaka, N., Hamada, M., Yugeta, A., Hanajima, R., Mori, H., Tsuji, S. and Ugawa, Y. (2016), Motor neuron disease with saccadic abnormalities similar to progressive supranuclear palsy. *Neurol Clin Neurosci.* 4:146–152. <https://doi.org/10.1111/ncn3.12062>
14. Maugeri G, D'Amico AG, Morello G, Reglodi D, Cavallaro S, D'Agata V. Differential Vulnerability of Oculomotor Versus Hypoglossal Nucleus During ALS: Involvement of PACCAP. *Front Neurosci.* 2020;14:805. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00805>
15. Sharma R, Hicks S, Berna CM, Kennard C, Talbot K, Turner MR. Oculomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a comprehensive review. *Arch Neurol.* 2011;68(7):857–61. <https://doi.org/10.1001/archneur.2011.130>
16. Youn CE, Lu C, Cauchi J, MacGowan D, Morgenstern R, Scelsa S. Oculomotor Dysfunction in Motor Neuron Disease. *J Neuromuscul Dis.* 2023;10(3):405–410. <https://doi.org/10.3233/JND-221579>

Поступила 07.01.2025
Принята к печати 17.01.2025