Современные подходы к диагностике и лечению бокового амиотрофического склероза

Эпидемиология БАС

- Распространенность -5-7/100.000
- Ср. возраст начала – 57 (21-85 лет)
- Ср. выживаемость – 4,0 (0,3-18,6 лет)

Возраст	31-79	21-30	> 79
М/Ж	1.7	4.1	1.1
Бульбарный дебют	25%	14%	М 34% Ж54%

Этиология БАС

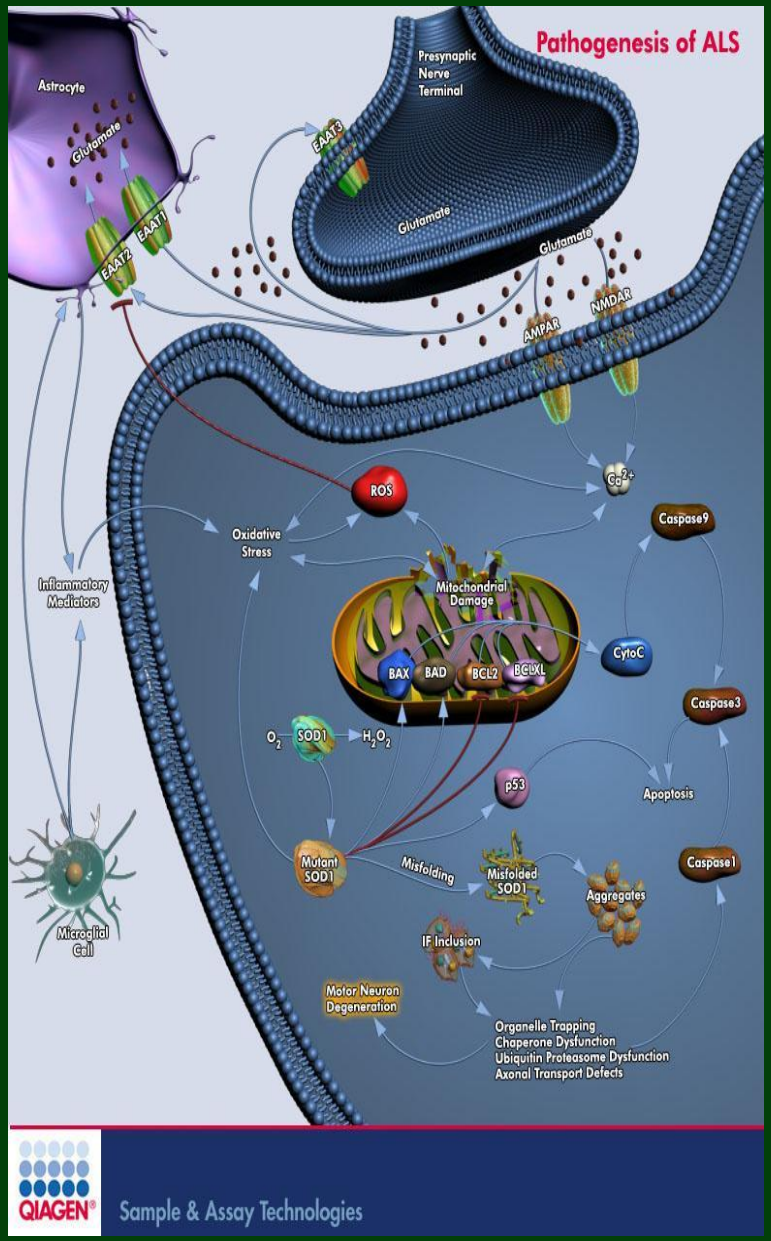
1) инфекционно-токсическая (экзогенная) , связанную с влиянием внешних факторов(вирусы, токсины, тяжелые металлы)

2) эндогенно-абиотрофическая, предполагающую генетически обусловленный дефект метаболизма мотонейронов, приводящий к функциональной несостоятельности и преждевременному старению двигательной системы

- На сегодняшний день достоверно доказано, что единственным геном, мутации в котором приводят к развитию БАС, является ген **медь-цинк-зависимой супероксиддисмутазы (СОД-1)** – антиоксидантного фермента, утилизирующего свободные радикалы, локализованного в 21-й хромосоме

Патогенез БАС

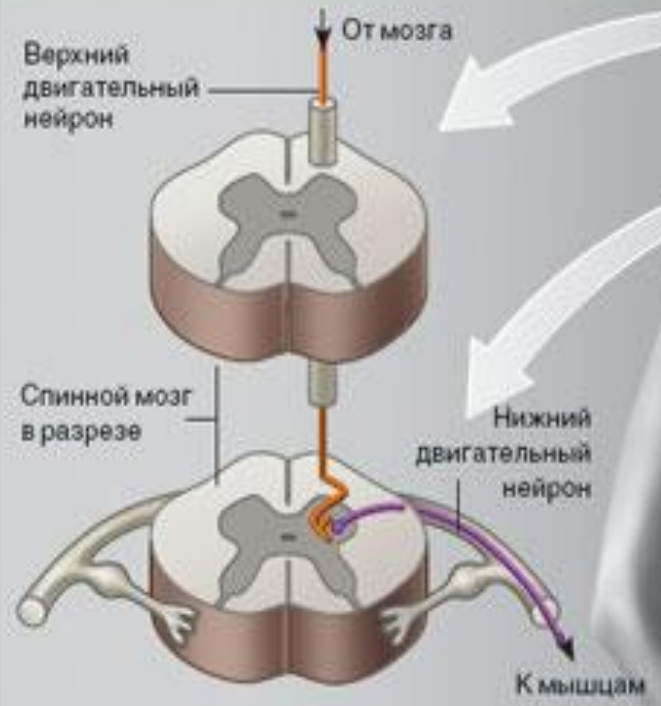
- Эксайтотоксичность (повреждение нейронов вследствие повышения уровня глутамата, массивного проникновения кальция в клетку, увеличения концентрации оксида азота и гибели клетки).
- Оксидантный стресс
- Митохондриальная дисфункция
- Нарушенный аксональный транспорт
- Агрегация нейрофиламентов
- Воспалительные реакции

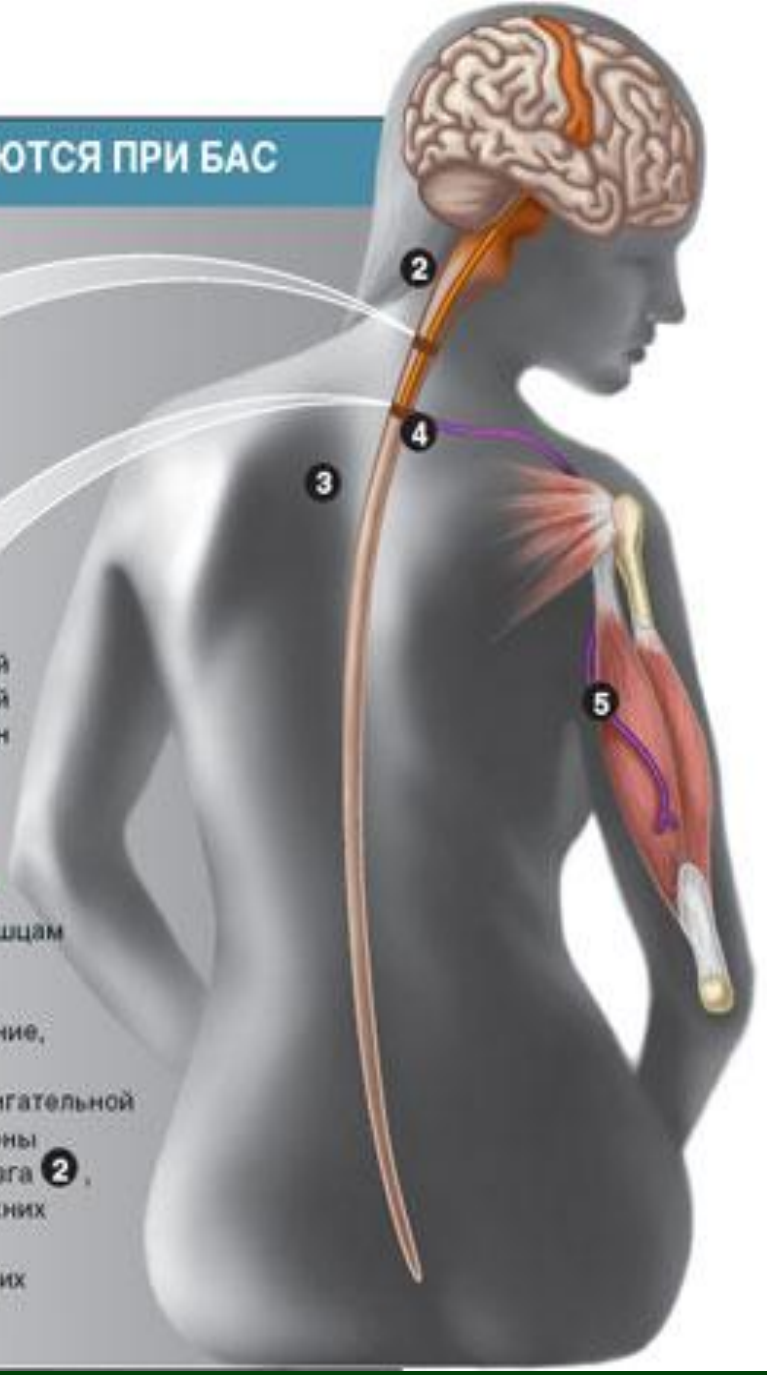


патоморфология

- Атрофия или отсутствие мотонейронов, сопровождающиеся умеренным глиозом без признаков воспаления
- Утрата гигантских пирамидных клеток (клетки Беца) двигательной коры
- Гибель мотонейронов в передних рогах спинного мозга, наиболее выраженные изменения происходят в шейных и поясничных сегментах
- Гибель клеток в двигательных ядрах ствола мозга, наиболее выраженные изменения происходят в ядре подъязычного нерва
- Дегенерация боковых пирамидных путей спинного мозга
- Атрофия передних корешков
- Атрофия групп мышечных волокон (в составе двигательных единиц).

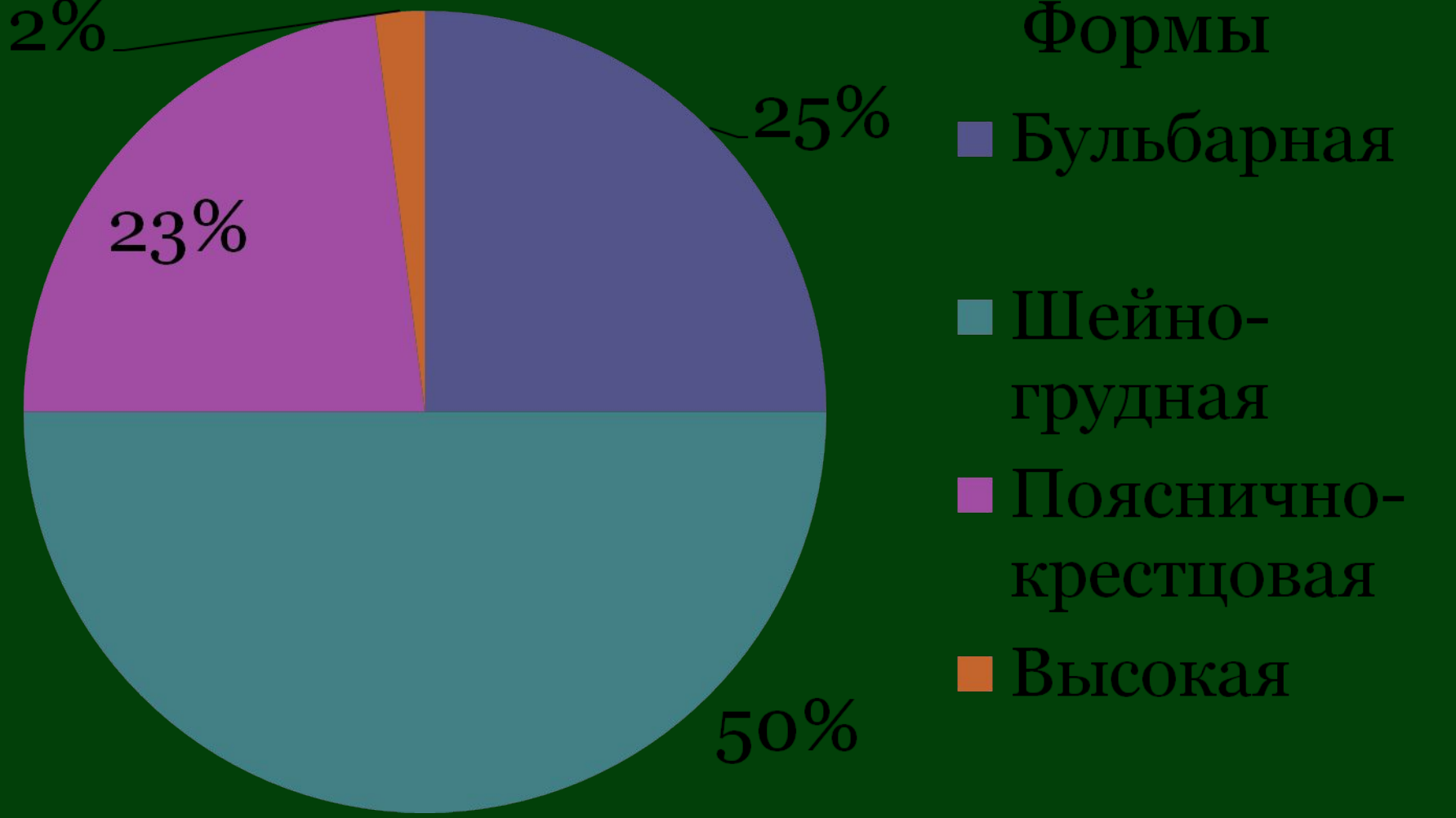
МИШЕНИ, КОТОРЫЕ ПОРАЖАЮТСЯ ПРИ БАС





У каждого пациента болезнь протекает по-своему, но обычно поражаются как верхние, так и нижние двигательные нейроны.
Тела верхних нейронов располагаются в двигательной области коры головного мозга ❶, а их аксоны простираются либо до ствола головного мозга ❷, либо до спинного мозга ❸. Идущие от верхних нейронов импульсы передаются нижним двигательным нейронам ❹, а затем через их аксоны – мышцам разных частей тела ❺

Классификация БАС (О.А.Хондкариан, 1978)



Дебюты БАС

Начальные симптом	Удельный вес
Односторонний парез руки	20-44
Односторонний парез ноги	32-41
Бульбарный синдром	19-28
Диффузный дебют	4-9
Грудной дебют	2-3,5

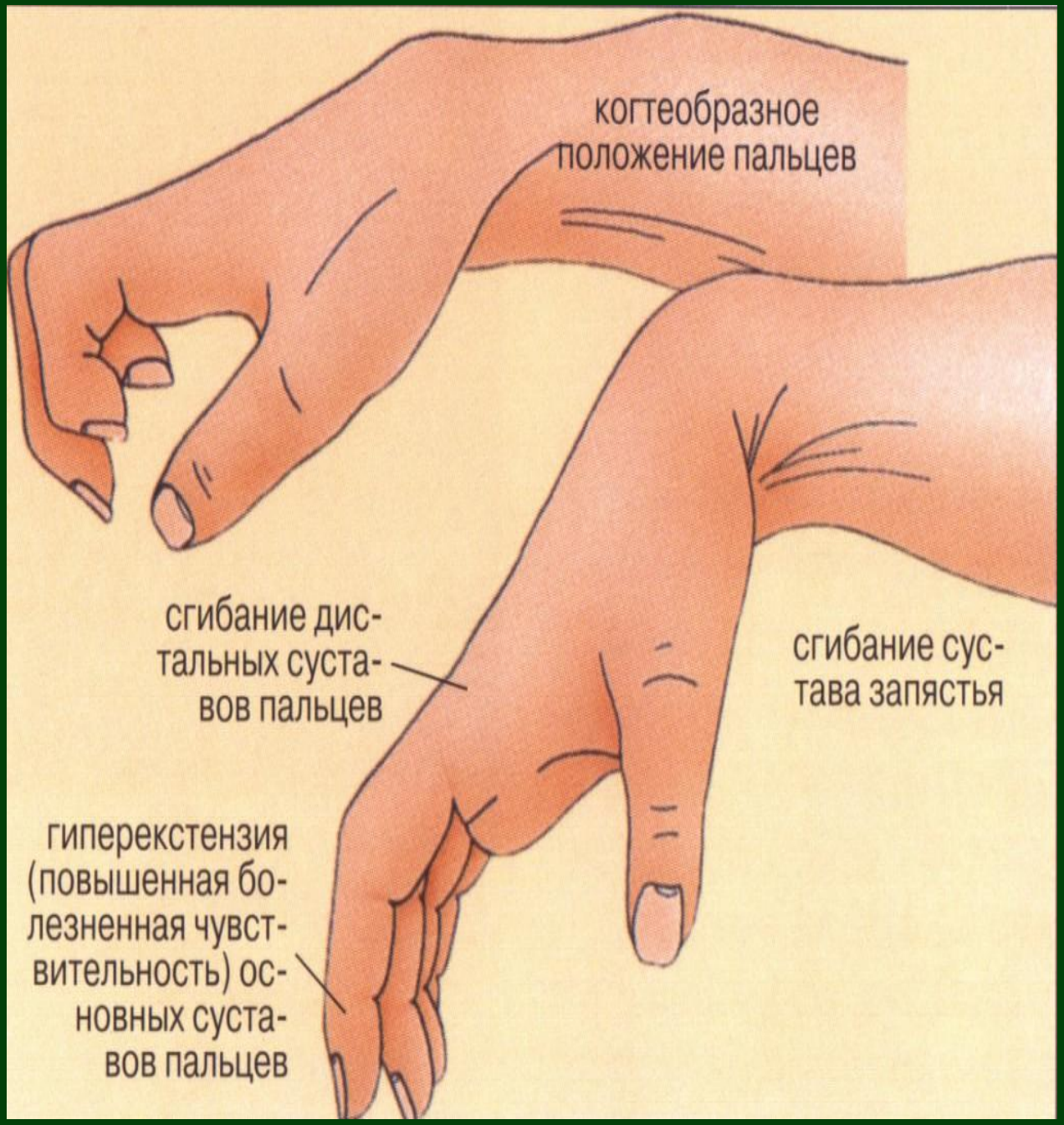
Norris FN, Sheperd R, Denys E et al. Onset, natural history and prognosis of adult motor neuron disease. J Neurol Sci 1993;118:48-55

Клиника (начальные проявления)

- Слабость в дистальных отделах рук, неловкость при выполнении тонких движений пальцами, похудание в кистях и фасцикуляции (мышечные подергивания).
- Реже заболевание дебютирует слабостью в проксимальных отделах рук и плечевом поясе, атрофиями в мышцах ног в сочетании с нижним спастическим парапарезом.
- Возможно также начало заболевания с бульбарных расстройств – дизартрии и дисфагии (25% случаев).
- Крампи (болезненные сокращения, спазмы мышц), нередко генерализованные, встречаются практически у всех больных БАС, и нередко являются первым признаком заболевания.

Клиника

- Для БАС в большинстве случаев характерна асимметричность симптоматики.
- В атрофированных или даже внешне интактных мышцах обнаруживаются фасцикуляции, которые могут проявляться в локальной группе мышц или же быть распространенными.
- В типичном случае начало заболевания с похудания мышц тенара одной из кистей с развитием слабости аддукции (приведения) и оппозиции большого пальца, (обычно асимметрично), что затрудняет схватывание большим и указательным пальцами и приводит к нарушениям тонкого моторного контроля в мышцах кисти.
- Затем, по мере прогрессирования заболевания, в процесс вовлекаются мышцы предплечья, а кисть приобретает вид «когтистой лапы». Через несколько месяцев развивается сходное поражение другой руки. Атрофия, постепенно распространяясь, захватывает мышцы плеча и плечевого пояса.

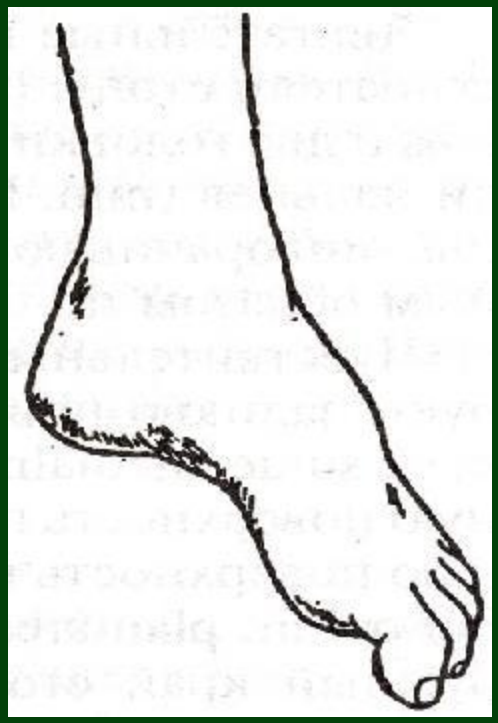

когтеобразное положение пальцев
сгибание дистальных суставов пальцев
сгибание сустава запястья
гиперекстензия (повышенная болезненная чувствительность) основных суставов пальцев

Клиника

- Одновременно с этим или позже часто развивается поражение бульбарных мышц: фасцикуляции и атрофия языка, парез мягкого неба, атрофия мышц гортани и глотки, что проявляется в виде дизартрии, дисфагии, слюнотечения. Мимические и жевательные мышцы обычно поражаются позже других групп мышц. По мере развития заболевания становится невозможным высовывание языка, надувание щек, вытягивание губ в трубочку. Иногда развивается слабость разгибателей головы, из за чего больной не может держать голову прямо. При вовлечении в процесс диафрагмы наблюдается парадоксальное дыхание (на вдохе живот западает, на выдохе выпячивается).

Клиника

- На ногах обычно первыми атрофируются передняя и боковая группы мышц, что проявляется «свисающей стопой» и походкой типа степпаж (больной высоко поднимает ногу и выбрасывает ее вперед, резко опуская). Характерно, что мышечные атрофии имеют избирательный характер. На руках наблюдаются атрофии тенара, гипотенара, межкостных и дельтовидных мышц. На ногах вовлекаются мышцы. осуществляющие тыльное сгибание стопы. В бульбарной мускулатуре поражаются мышцы языка и мягкого неба.



клиника

- Пирамидный синдром развивается, как правило, на ранней стадии БАС и проявляется оживлением сухожильных рефлексов. Вслед за этим нередко развивается нижний спастический парапарез. В руках повышение рефлексов сочетается с мышечными атрофиями, т.е. наблюдается сочетанное, одновременное поражение центральных (пирамидных) путей и периферического мотонейрона, что является характерным для БАС. Поверхностные брюшные рефлексы исчезают по мере прогрессирования процесса. Симптом Бабинского (при штриховом раздражении подошвы большой палец стопы разгибается, другие пальцы веерообразно расходятся и разгибаются) наблюдается в половине случаев заболевания.

Клиника

- Могут быть нарушения чувствительности. У 10% больных наблюдаются парестезии в дистальных отделах рук и ног. Боли, порою выраженные, обычно ночные, могут быть связаны с тугоподвижностью суставов, длительной неподвижностью, спазмами вследствие высокой спастичности, с крампи (болезненными мышечными спазмами), депрессией. Выпадения чувствительности не характерны.
- Глазодвигательные нарушения не характерны и встречаются на терминальной стадиях заболевания.
- Нарушения функций тазовых органов не характерны, но в далеко зашедшей стадии может наблюдаться задержка или недержание мочи.
- Умеренно выраженные когнитивные расстройства (снижение памяти и умственной работоспособности) проявляются у половины больных. У 5% больных развивается деменция лобного типа, которая может сочетаться с паркинсоническим синдромом.
- Особенностью БАС является отсутствие пролежней даже у парализованных лежачих больных.

Шейно-грудная форма, с-м «свисающих рук»

- 32-44%
- М:Ж 4:1
- длительно сохраняются брюшные рефлексы
- классический, с-м «свисающих рук», пирамидный вариант
- продолжительность жизни до 3 лет, у 20% 3-5 лет

Пояснично-крестцовая форма

- наблюдается у 32-40%
- соотношение мужчин и женщин 2:1
- в дебюте чаще поражается одна нога
- раннее выпадение брюшных рефлексов
- описаны 3 клинических варианта:

классический, сегментарно-ядерный (с-м «свисающих ног»), пирамидный

- продолжительность жизни до 3 лет у 70%, у остальных до 5 лет, редко 12-14 лет.

Бульбарная форма

- 25%
- М:Ж до 50 лет 1:1, до 1:4 к 60 годам

Первично-генерализованная (диффузная) форма

- 3-9%
- одновременно поражает ПМН на нескольких уровнях
- минимальные признаки вовлечения ЦМН
- соотношение мужчин и женщин 1:1
- быстрая генерализация процесса и появление дыхательной недостаточности
- вялый асимметричный тетрапарез
- длительность заболевания 10-12 мес.

Высокая форма

- у 4% пациентов
- соотношение мужчин и женщин 1,5:1
- спастический тетрапарез, псевдобульбарный синдром, рефлексы орального автоматизма
- описаны сочетания с деменцией, паркинсонизмом
- 70% пациентов погибают в течение 3 лет

Эль-Эскориальские диагностические критерии БАС (Brooks, 2000)

А – наличие:

А1- очевидных признаков дегенерации ПМН на основе клинических, электрофизиологических и патоморфологических данных.

А2- очевидных признаков дегенерации ЦМН на основе клинических данных

А3- прогрессирующего распространения симптомов, что выявляется наблюдением за больным

Эль-Эскориальские диагностические критерии БАС (Brooks,2000)

В- отсутствием:

В1- электофизиологических и патоморфологических признаков иного заболевания, которое могло бы объяснить признаки дегенерации ПМН и\или ЦМН, и

В2- данных нейровизуализации о наличии иного заболевания, которое могло бы объяснить клинические и электрофизиологические признаки

Brooks BR, Miller RG, Swash M, *et al.* for the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disorders*2000;1(Suppl 1):S57–60.

Уровни достоверности диагноза

- **Клинически достоверный БАС** -сочетание признаков поражения ЦМН и ПМН на 3 уровнях
- **Клинически вероятный БАС-** …на 2 уровнях , при этом некоторые признаки поражения ЦМН должны быть ростральнее
- **Клинически вероятный лабораторно подтвержденный БАС-** … в одном отделе ЦНС при наличии ЭНМГ признаков поражения ПМН хотя бы в двух конечностях
- **Клинически возможный БАС**- …в одном отделе ЦНС однако более высокая диагностическая категория не может быть подтверждена

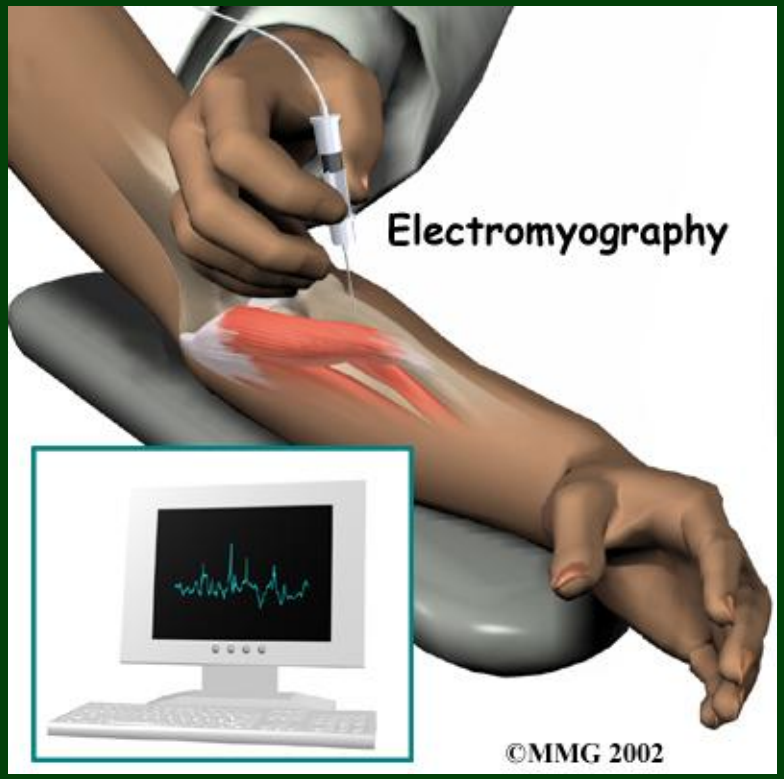
Когда необходимо заподозрить БАС:

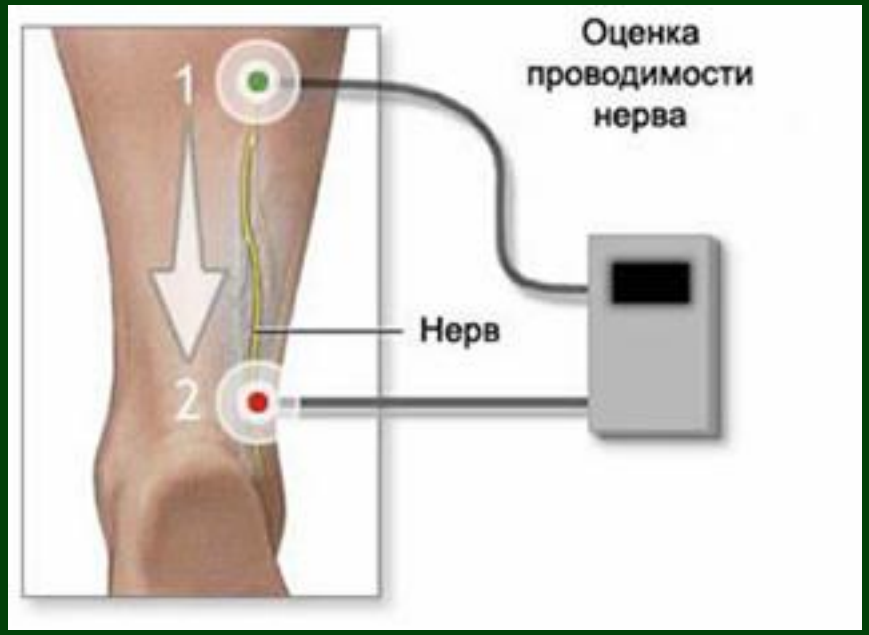
1. При развитии слабости и атрофий, а возможно и фасцикуляций (мышечных подергиваний) в мышцах кисти, в частности, при похудания мышц тенара одной из кистей с развитием слабости аддукции (приведения) и оппозиции большого пальца (обычно асимметрично). При этом наблюдается затруднение при схватывании большим и указательным пальцами, затруднения при подбирании мелких предметов, при застегивании пуговиц, при письме.
2. При развитии слабости в проксимальных отделах рук и плечевом поясе, атрофий в мышцах ног в сочетании с нижним спастическим парапарезом.
3. При развитии у пациента дизартрии (нарушений речи) и дисфагии (нарушений глотания).
4. При появлении у пациента крампи (болезненных мышечных сокращений).

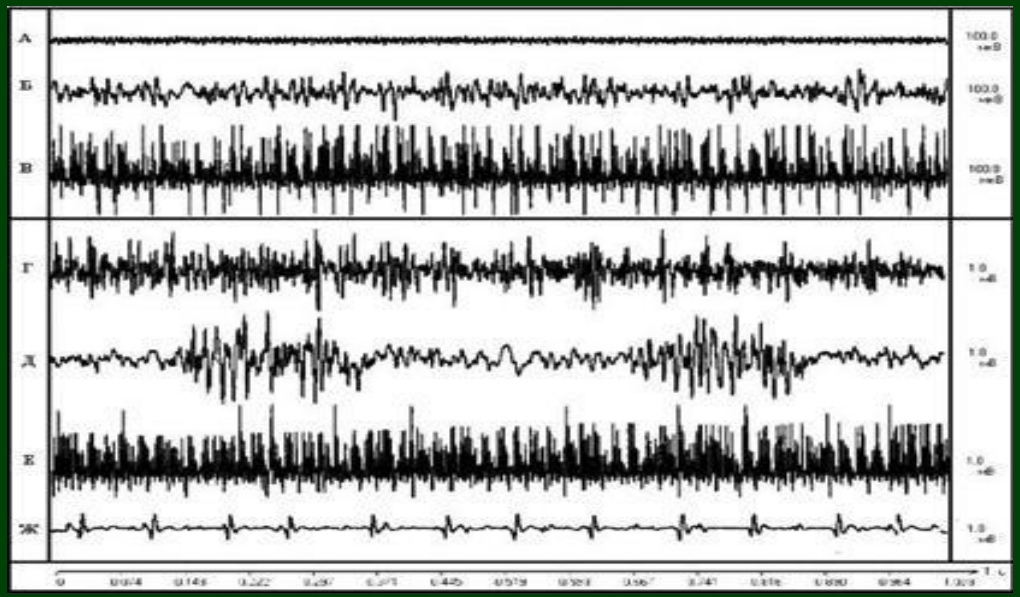
Электромиографическое исследование

ЭМГ помогает в подтверждении клинических данных и находок. Характерные изменения и находки на ЭМГ при БАС:

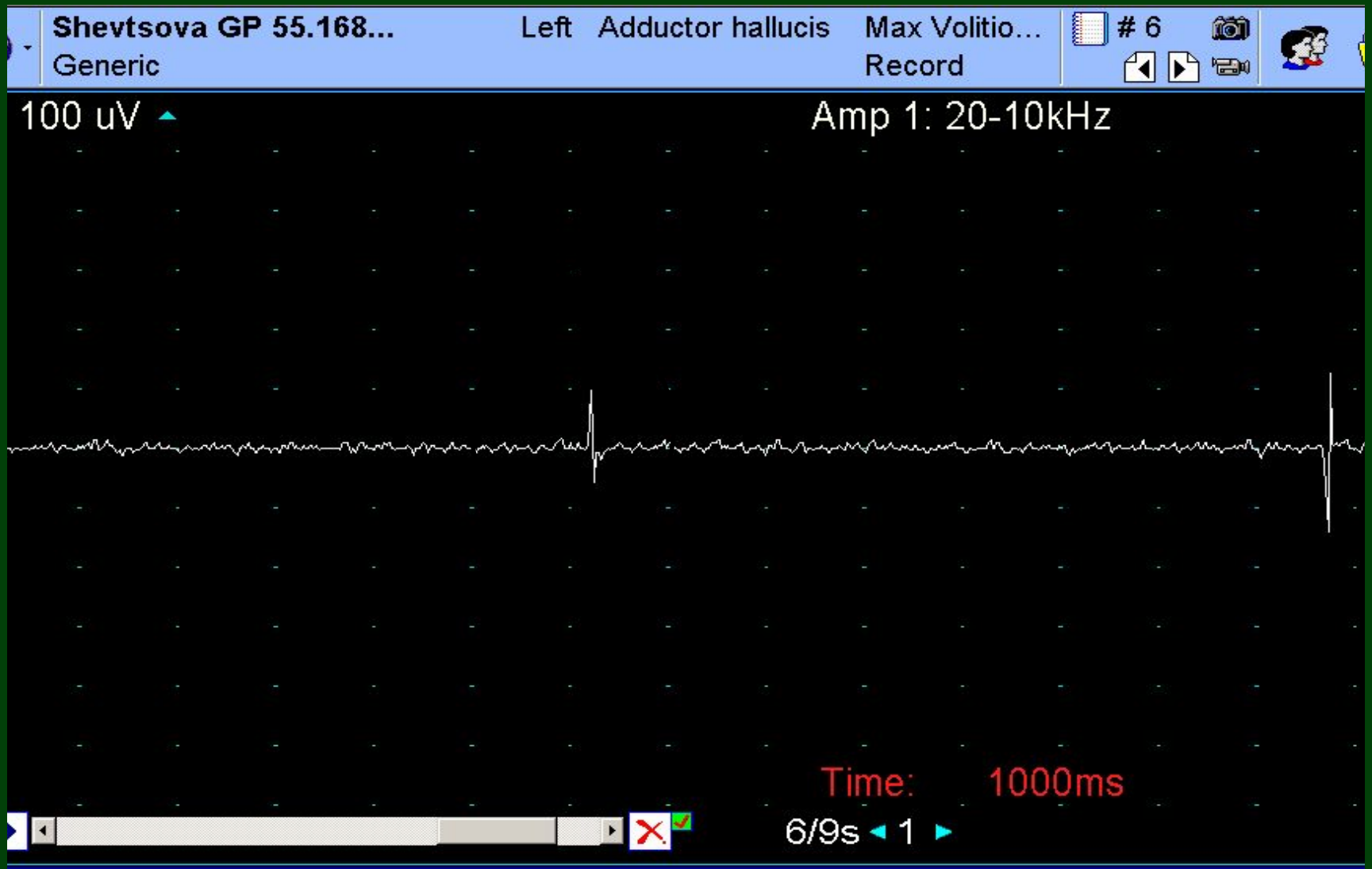
1. Фибрилляции и фасцикуляции в мышцах верхних и нижних конечностей, или в конечностях и области головы.
2. Уменьшение количества двигательных единиц и увеличение амплитуды и длительности потенциала действия двигательных единиц.
3. Нормальная скорость проведения в нервах, иннервирующих мало пораженные мышцы, и снижения скорости проведения в нервах, иннервирующих тяжело пораженные мышцы (скорость должна быть не менее 70% от нормальной величины).
4. Нормальная электрическая возбудимость и скорость проведения импульса по волокнам чувствительных нервов.


Electromyography
©MMG 2002

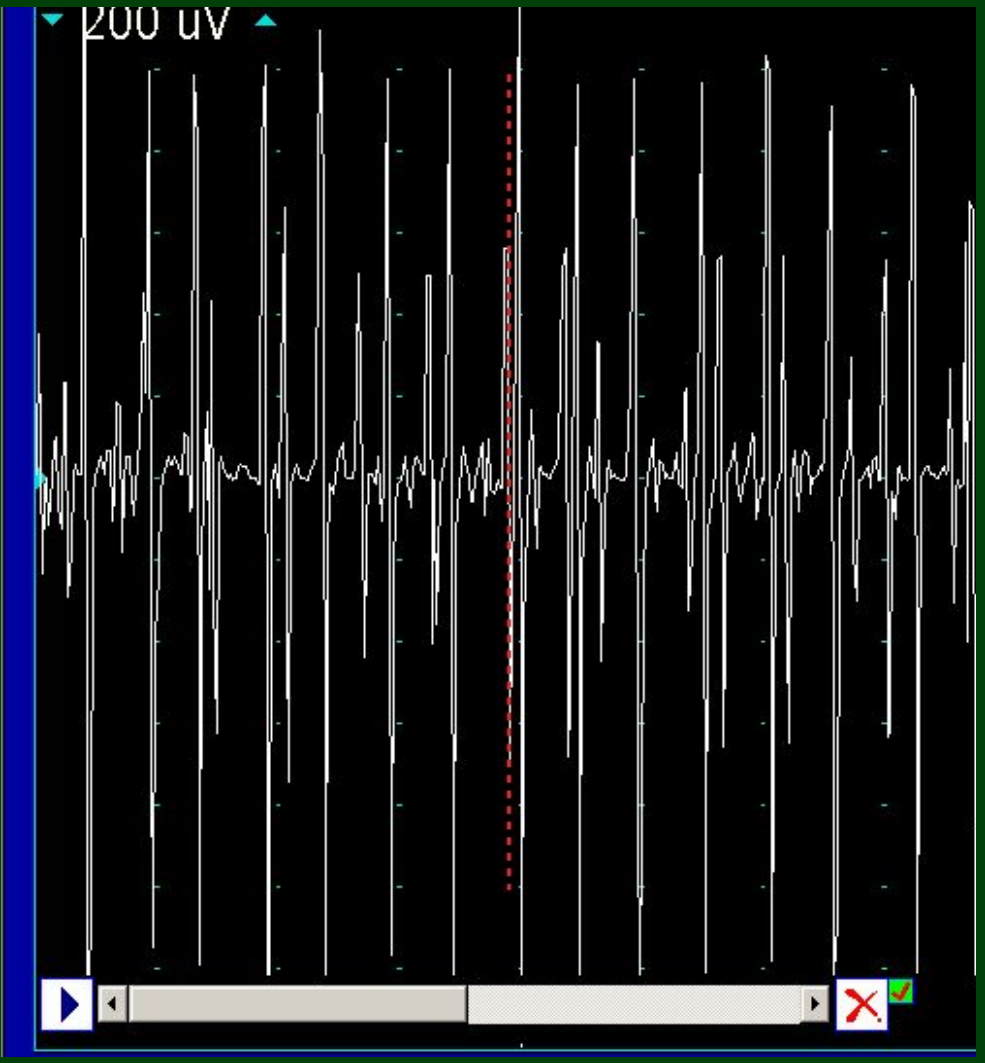

Оценка проводимости нерва
1
2
Нерв


А
Б
В
Г
Д
Е
ЭК

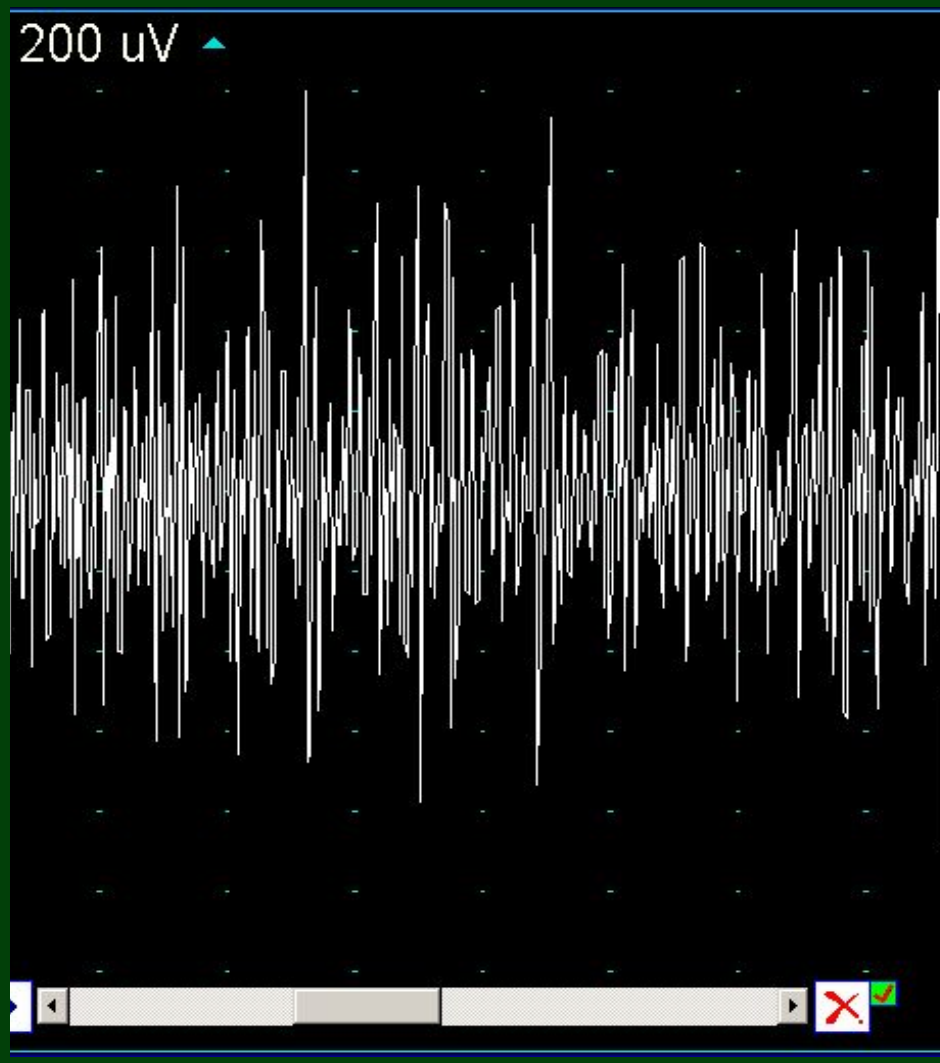
Диагностика БАС
Поверхностная ЭМГ



Поверхностная ЭМГ

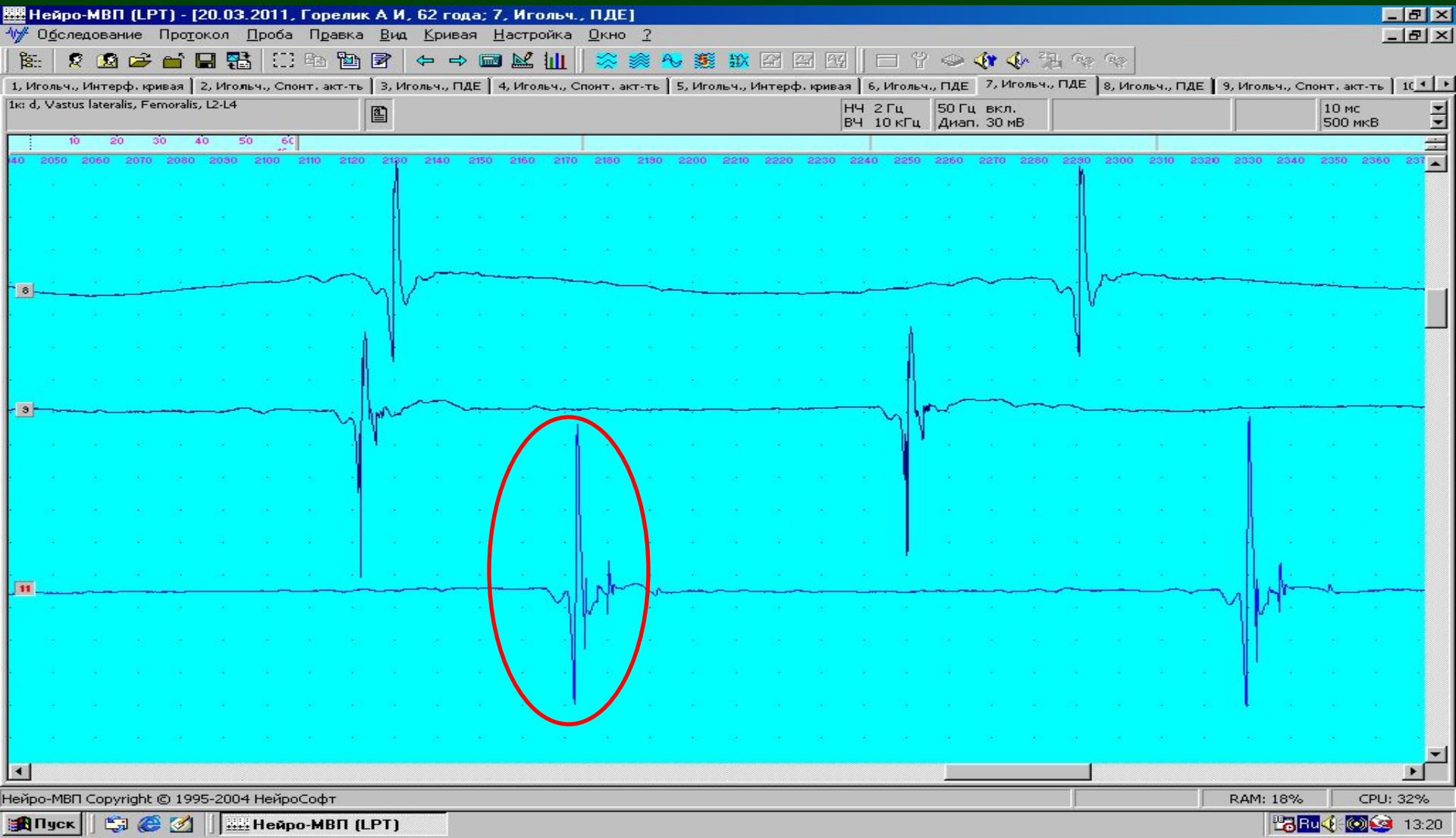


БАС

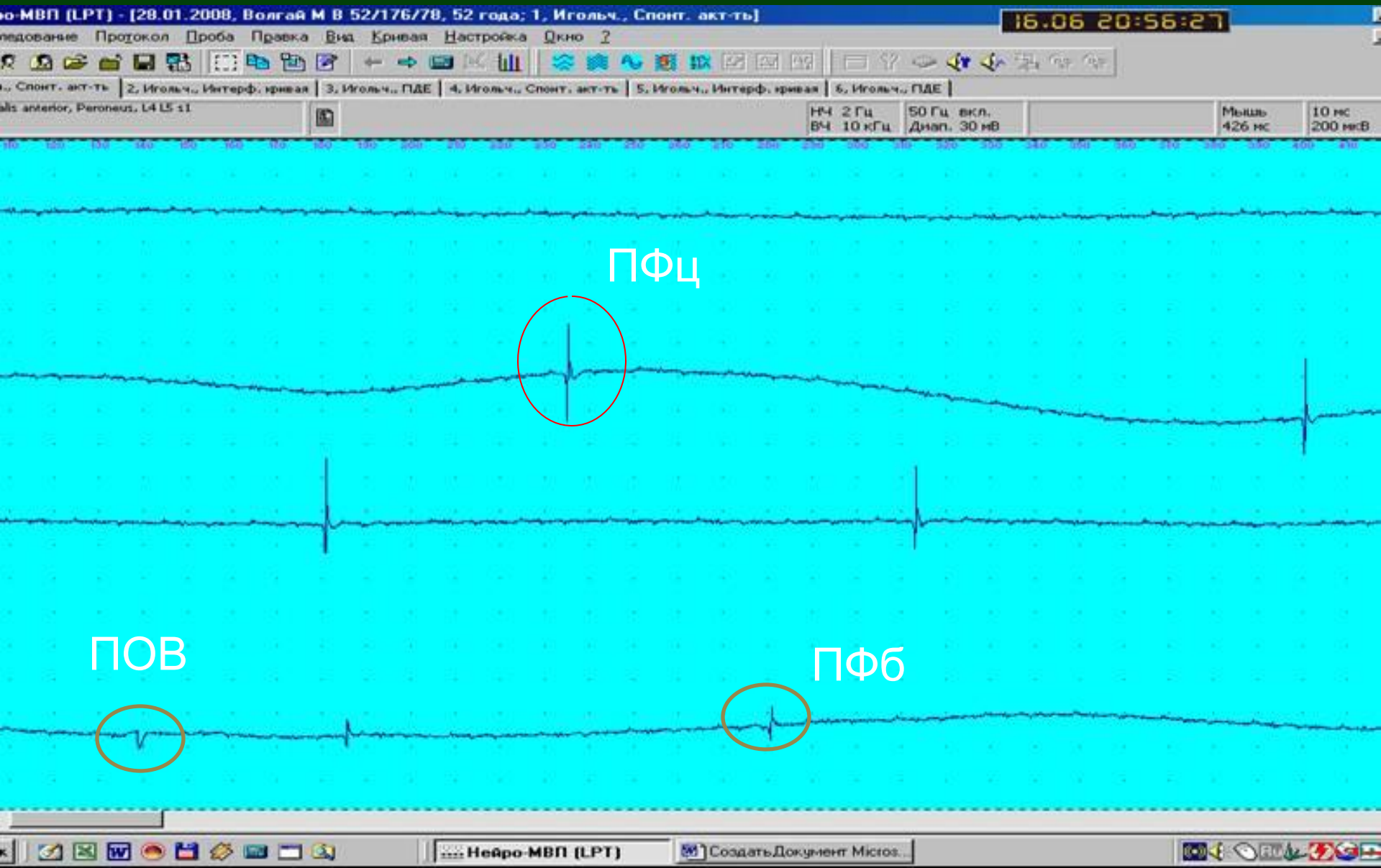


Контроль

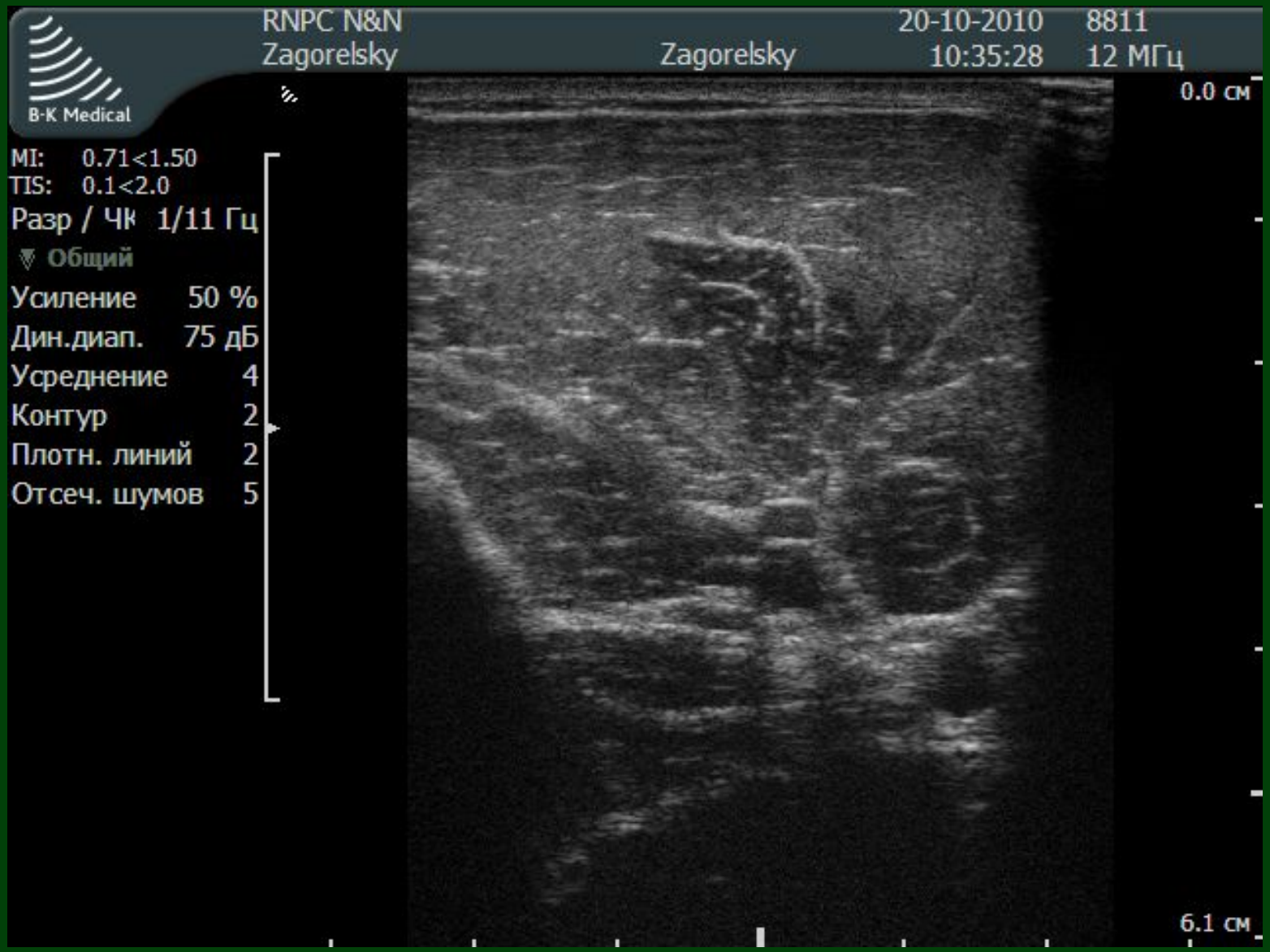
Игольчатая ЭНМГ



Игольчатая ЭНМГ– спонтанная активность



УЗИ мышц


B-K Medical
RNPC N&N
Zagorelsky
Zagorelsky
20-10-2010
10:35:28
8811
12 МГц
0.0 см
MI: 0.71<1.50
TIS: 0.1<2.0
Разр / ЧК 1/11 Гц
Общий
Усиление 50 %
Дин.диап. 75 дБ
Усреднение 4
Контур 2
Плотн. линий 2
Отсеч. шумов 5
6.1 см

Нейровизуализационные методы

Критерии исключения бас

Для диагностики бокового амиотрофического склероза необходимо отсутствие:

- Сенсорных расстройств, в первую очередь выпадений чувствительности. Возможны парестезии и боли.
- Тазовых расстройств (нарушений мочеиспускания и дефекации). Их присоединение возможно на конечных стадиях заболевания.
- Зрительных нарушений.
- Вегетативных нарушений.
- Болезни Паркинсона.
- Деменции альцгеймеровского типа.
- Синдромов, похожих на БАС.

Паллиативное лечение

- Симптоматическая терапия
- ЛФК, дыхательная гимнастика
- Консультации логопеда, психолога, пульмонолога, реабилитолога, диетолога
- Ортопедические приспособления

Нейрометаболическая терапия

- Тиоктовая кислота 600мг /сут
- Витамины группы В (бенфотиамин) 25мг/3р/сут
- Карнитина хлорид 0,5-2,0 г 1-2 чайные ложки 20% раствора) 2 раза в день
- Церебролизин 10-30мл в/в кап, 5-10 мл в/в стр, 1-2 в\мыш
- Депротеинизированный диализат из крови телят 5,0 в/м, 1-2 капсулы/3/сут
- Гинко билоба 40 мг/3/сут
- Лецитин 3 гр/сут

Ортопедические приспособления

Крампи и спастичность

- Карбамазепин 200–400 мг/сут (хинина сульфат 200 мг два раза в день, фенитоин (Дифенин) 200–300 мг/сут, габапентин 900/сут) , препараты магния
- При спастичности - баклофен 10 – 80 мг/сут, тизанидин 6 – 24 мг/сут, дантролен 25-100 мг/сут
- Физические упражнения, ФТЛ
- Гидротерапия -контрастные процедуры, бассейн/ванна с теплой водой (32-34°С), криотерапия.

Синдром оральной гиперсекреции

- При слюнотечении амитриптилин 100 мг на ночь или атропин 0,1% 0,3 – 0,5 мл в/м или по 1-3 кап за 10 мин до еды.
- Ацетилцистеин 600-1200 мг/сут , карбоцистеин 250-750/3р/сут, муколитики
- Достаточное количество жидкости
- Массаж грудной клетки
- Использование небулайзера, увлажнителя воздуха

Нарушения глотания

- Протертая, желатинированная пища.
- Наличие бульбарных нарушений, ↓ веса > 10%, утомляемость при приеме пищи - показания для чрезкожной эндоскопической гастростомии (ЧЭГ) .
- Раннее проведение ЧЭГ продлевает жизнь пациентов в среднем на 6 месяцев.
- Назогастральный зонд – на короткий период времени(осложнения аспирац. пневмония, раздражение слизистых, кровотечение или стеноз ротоглотки и нижнего пищеводного сфинктера).

Дыхательные нарушения

- Дыхательная гимнастика, поддержание массы тела, массаж грудной клетки, ЛФК
- Мониторинг симптомов ДН и ЖЕЛ
- Период. диспноэ – диазепам 5-10 мг/2-3 р/сут, при длит-ти Д> 30мин – опиоиды-морфин 2,5 мг, при хроническом Д - морфин 2,5 мг 4-6р/сут п/к, в/в
- апноэ во время сна назначают флюоксетин по 20 мг на ночь в течение 3 мес
- аппараты периодической неинвазивной вентиляции (ciPAP, BiPAP), инвазивная вентиляция через трахеостому

Терминальная стадия

- Опиатные наркотические анальгетики – морфин в дозе 5 мг/сут в таблетках, 1 мл 0,1% раствора п/к
- Аминазин в дозе 25 мг/2-3р /сут в или диазепам в дозе 5-10-20 мг/ 3р/сут в таблетках,в/м,в/в, ректально
- Фентанил (Дюрогезик) в виде пластырей (25-50 мкг/сут)
- Кислородотерапия в объёма 2–4 л/мин

Лечение

- Эффективного лечения заболевания не существует. Единственный препарат, ингибитор высвобождения глутамата рилузол (Рилутек), отодвигает летальный исход на 2 – 4 месяца. Его назначают по 50 мг два раза в день.

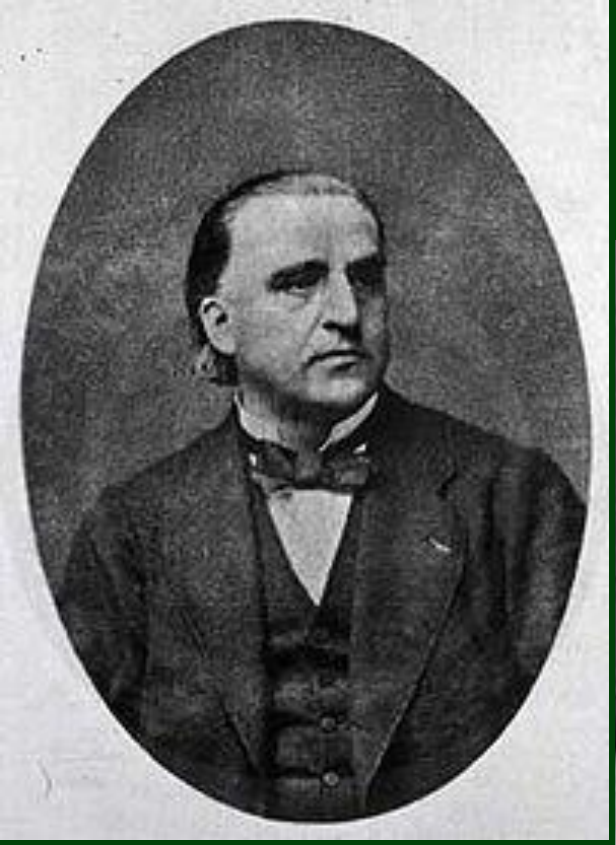
Перспективы лечения БАС

1) клинические испытания аримокломола
2) использование нейротрофических факторов
3) генно-клеточная терапия-исследование трансплантации различных видов стволовых клеток
4) доставка лекарственных средств с помощью вирусных и невирусных носителей

Прогноз

- Боковой амиотрофический склероз является фатальным заболеванием. Средняя продолжительность жизни больных БАС 3 – 5 лет, тем не менее, 30% больных живут 5 лет, а около 10 – 20% живут более 10 лет от начала заболевания.
- Неблагоприятные прогностические признаки – пожилой возраст и бульбарные нарушения (после появления последних больные живут не более 1 – 3 лет).

Спасибо за внимание

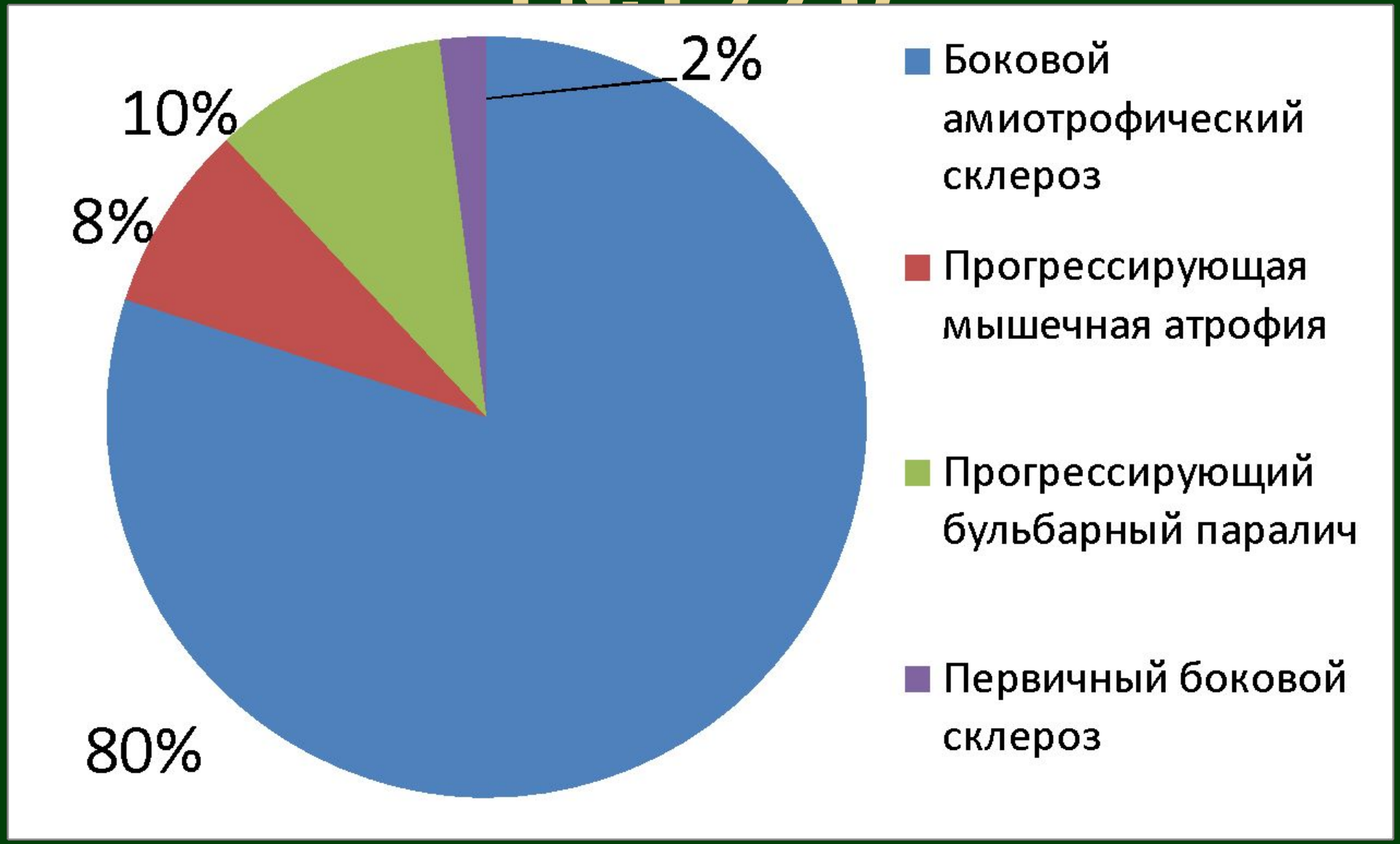


Ж.М. Шарко (1825—1893)

Лу Гериг (1903 - 1941)

Стивен Хокинг (1942)

Классификация БМН (Norris FN 1993)



Заболеваемость БАС

Country	Years	Population	IR	95% CI IR	M:F ratio
Scotland	1988	5 035 315	**5.2**	4.1–6.4	**1.8**
Ireland*	1995–97	3 626 087	**6.0**	5.1–6.9	**1.3**
Washington (US)	1990–95	2 589 164	**5.5**	4.7–6.4	**1.1**
Piemonte (Northern Italy)*	1995–96	4 418 503	**5.4**	4.6–6.3	**1.3**
Puglia (Southern Italy)*	1998–99	4 086 613	**4.2**	2.6–5.7	**1.6**

G. Logroscino,BJ Traynor, O. Hardiman et all.//J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008:79:6-11

Генетическая гетерогенность БАС

ALS1	**21q22.1**	**SOD1**	**superoxyde dismutase-1**	**Adult , a-d, a-r , 15-20%**
ALS2	2q33	ALS2	alsin	Juvenile, a-r
ALS3	18q21	-	-	Adult , a-d
ALS4	9q34	SETX	senataxin	Juvenile, a-d
ALS5	15q15.1-q21.1	-	-	Juvenile, a-r
ALS6	16q12	-	-	Adult , a-d
ALS7	20p13	-	-	Adult , a-d, family?
ALS8	20q13.3	VAPB	vesicle-associated membrane protein	Adult, PMA
ALS9	14q11	ANG	angiogenin	