

# 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)

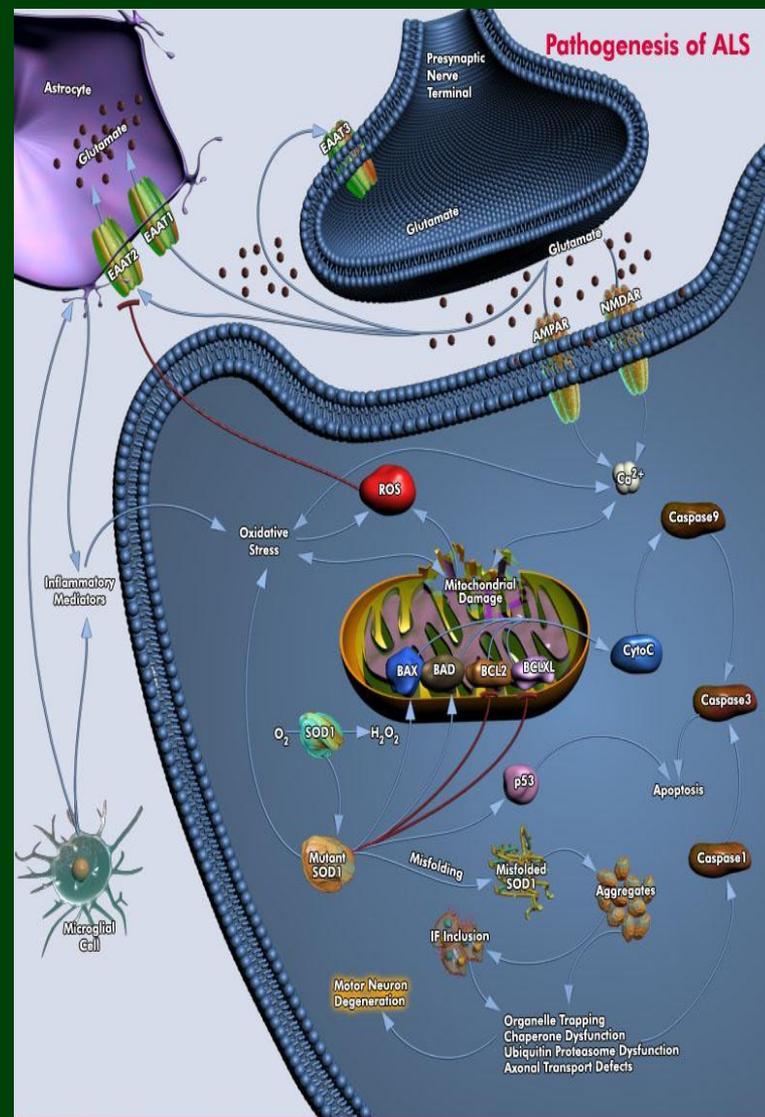
Возраст	31-79	21-30	> 79
М/Ж	1.7	4.1	1.1
Бульбарный дебют	25%	14%	М 34% Ж54%

# 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



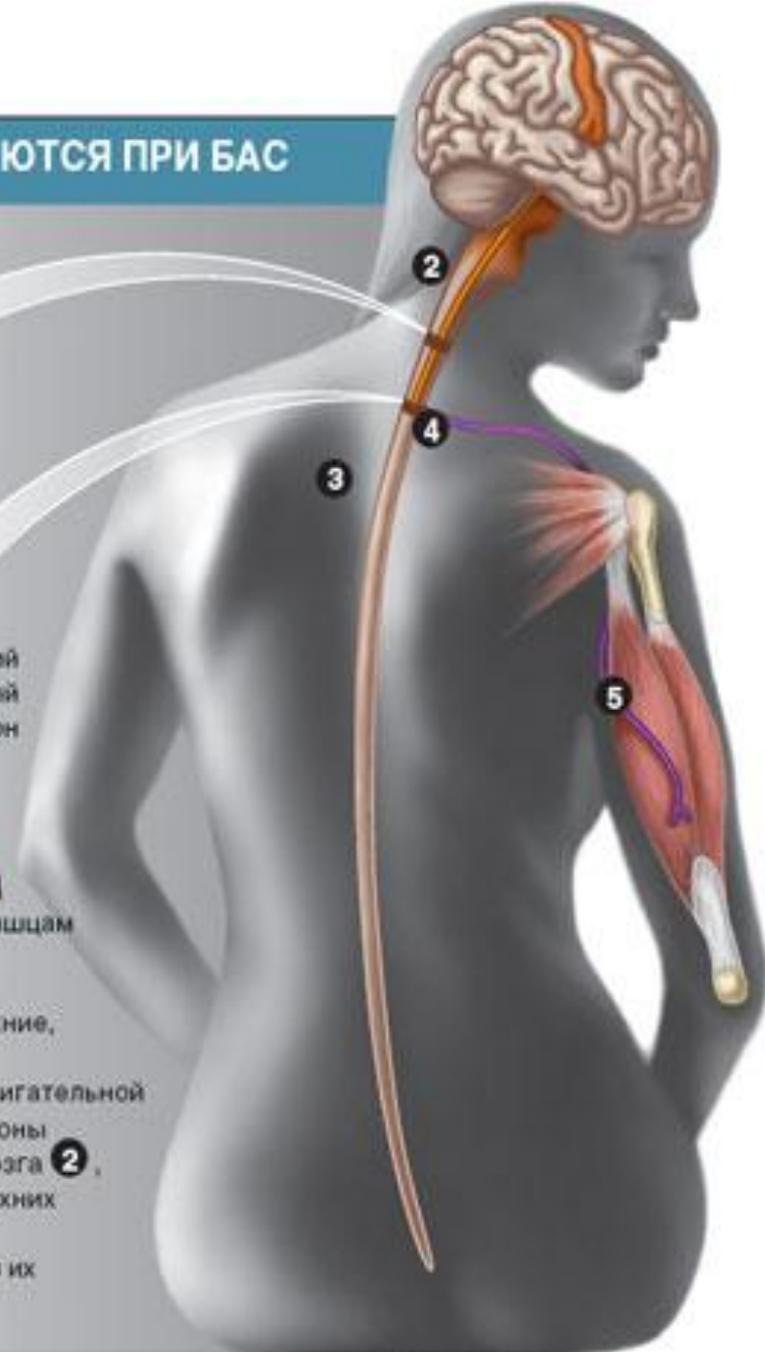
# патоморфология

- ▣ 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).

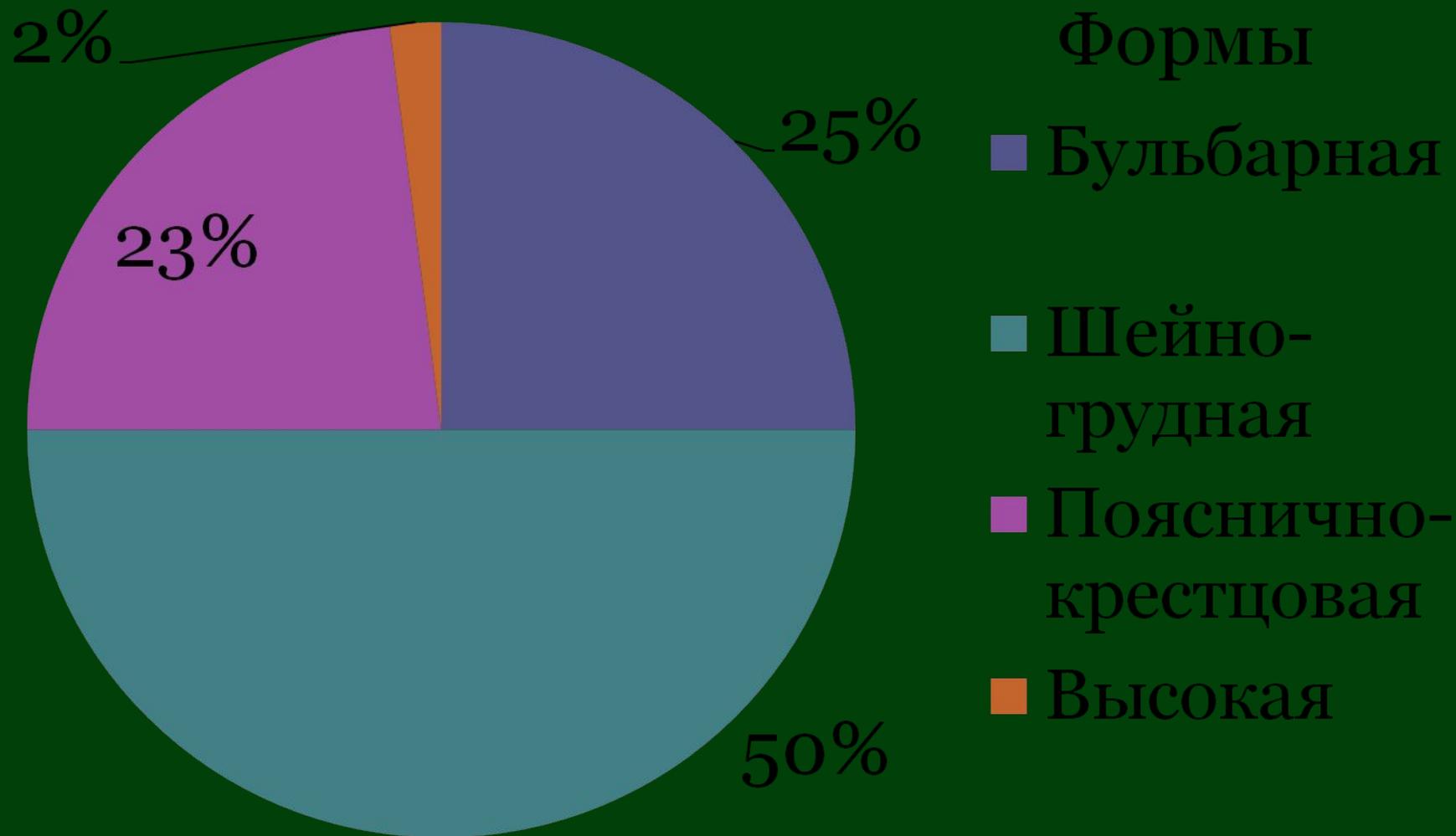
## МИШЕНИ, КОТОРЫЕ ПОРАЖАЮТСЯ ПРИ БАС



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 **1**, а их аксоны простираются либо до ствола головного мозга **2**, либо до спинного мозга **3**. Идущие от верхних нейронов импульсы передаются нижним двигательным нейронам **4**, а затем через их аксоны – мышцам разных частей тела **5**.



# Классификация БАС (О.А.Хондকারиан, 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 дис-  
тальных суста-  
вов пальцев

сгибание сус-  
тава запястья

гиперекстензия  
(повышенная бо-  
лезненная чувст-  
вительность) ос-  
новных суста-  
вов пальцев

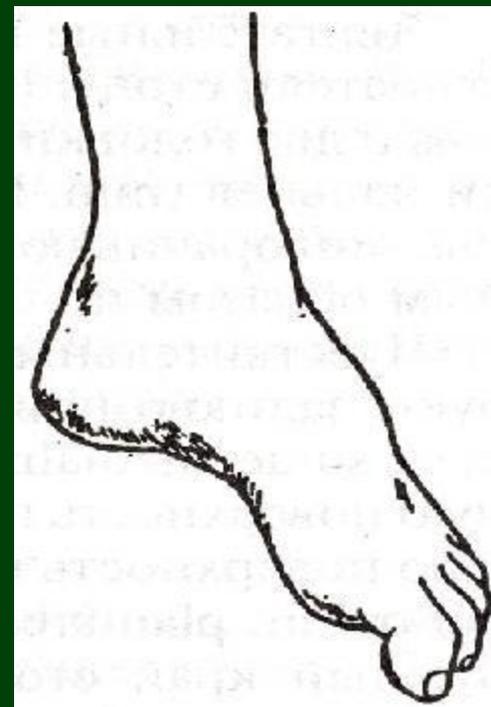
# Клиника

- ▣ 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).

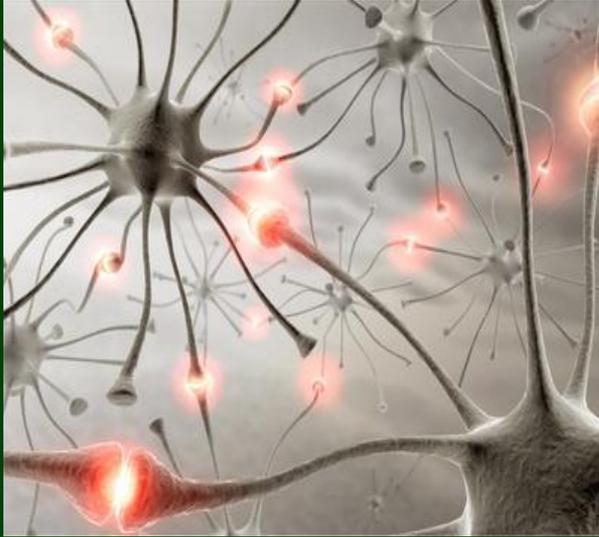
# Клиника

- 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 парализ. **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 терминальных 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 рефлексy
- ▣ 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, рефлекс  
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- электрофизиологических 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



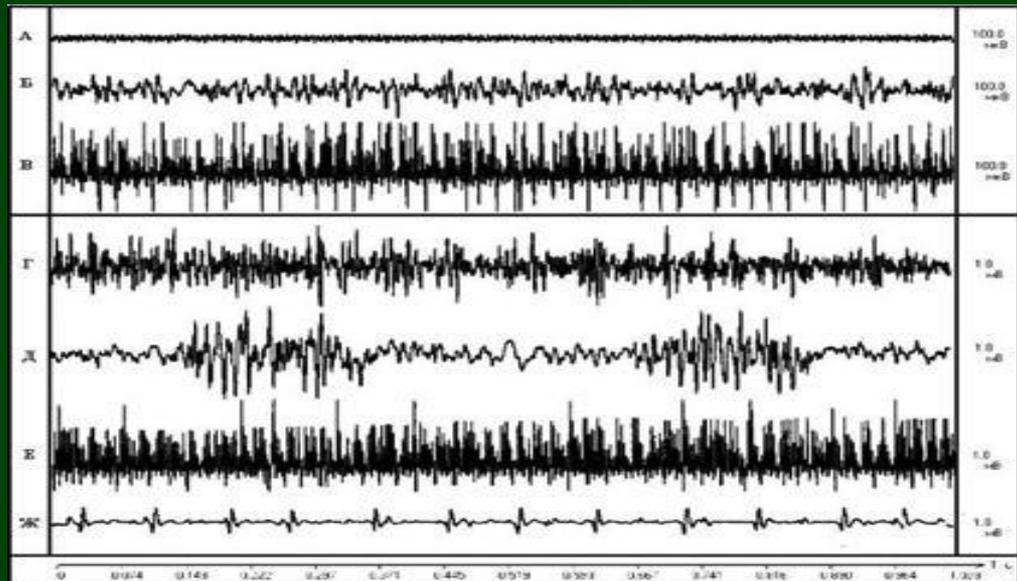
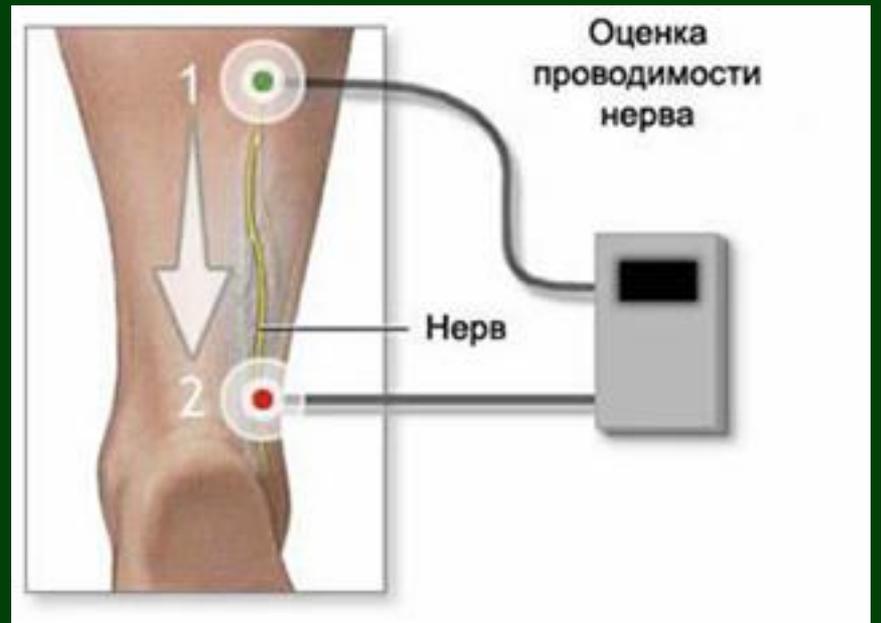
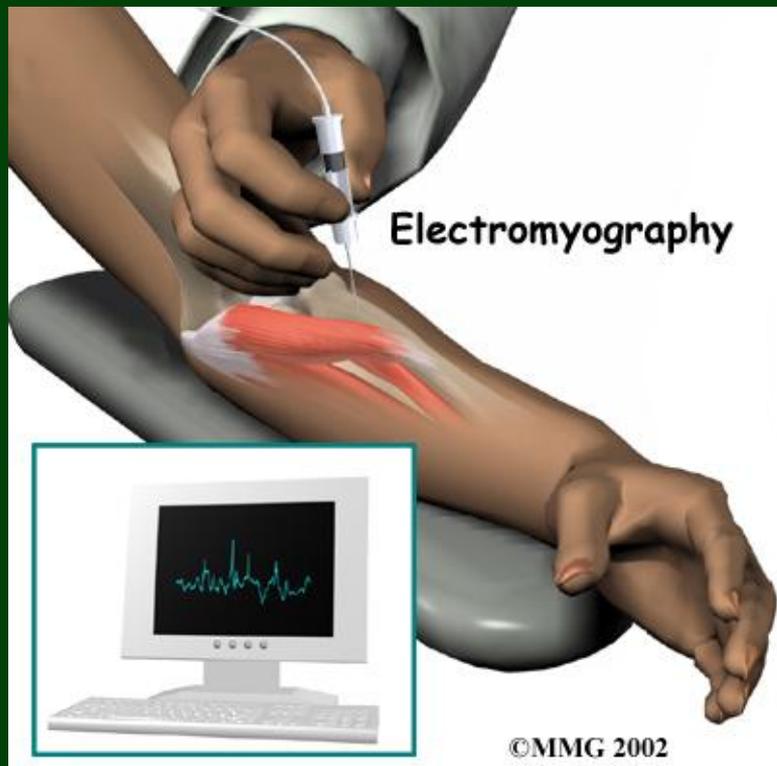
## Когда необходимо заподозрить БАС:

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 подборании 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

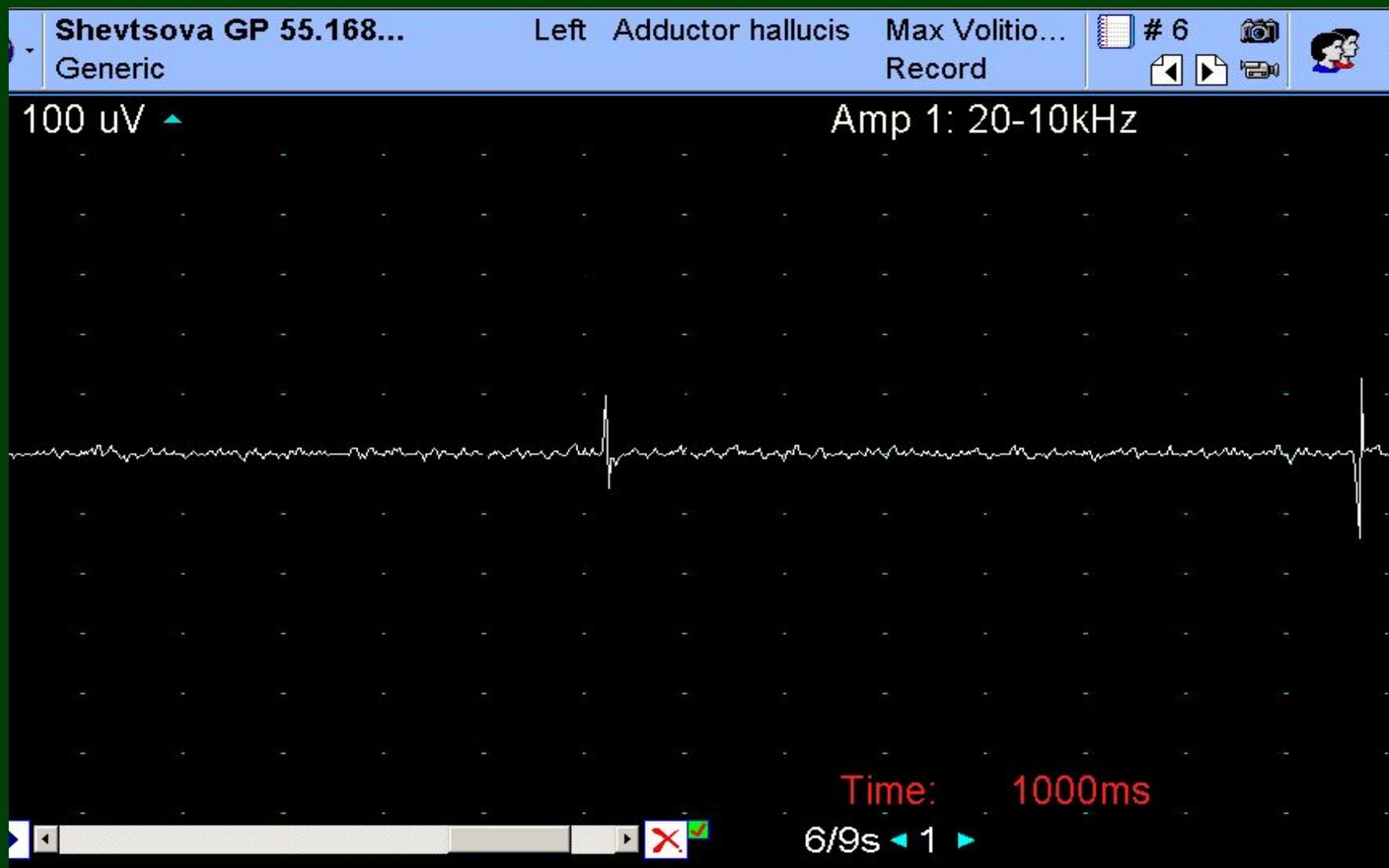
ЭМГ помогает в подтверждении клинических данных и находок. Характерные изменения и находки на ЭМГ при БАС:

- 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.

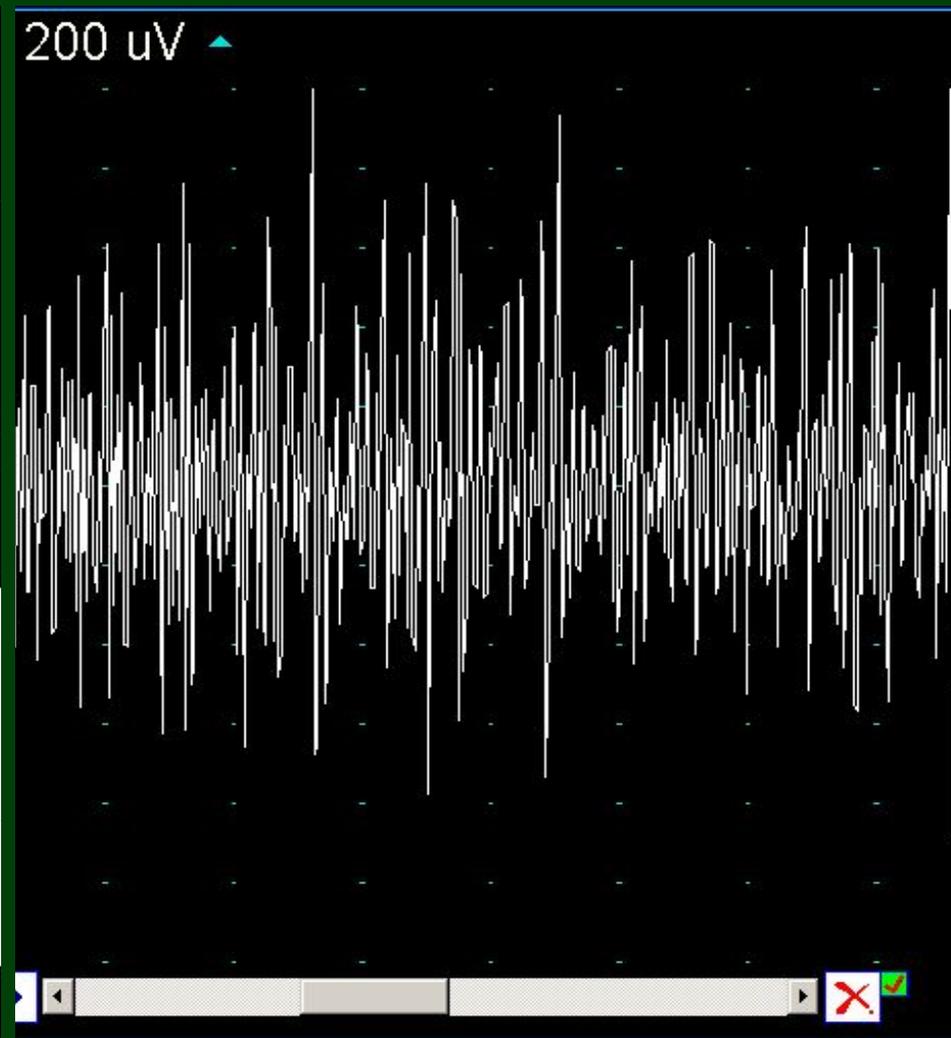
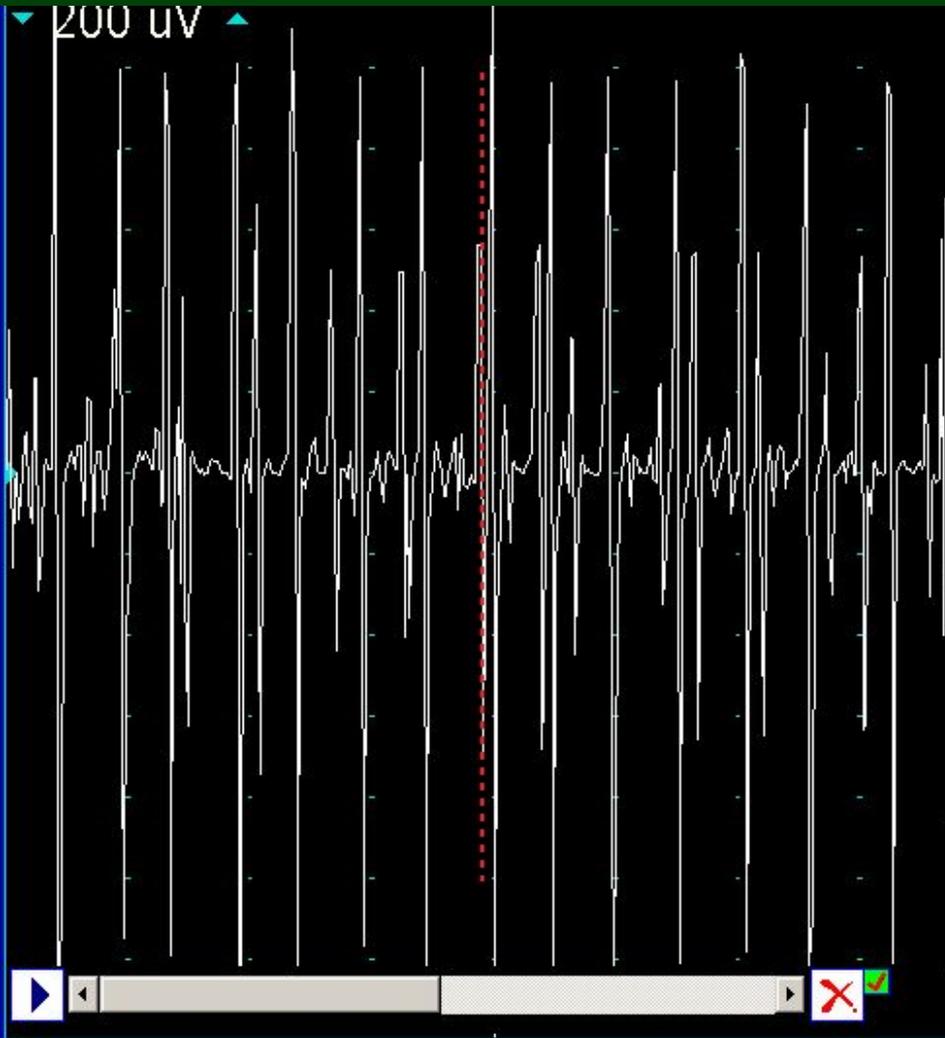


# Диагностика БАС

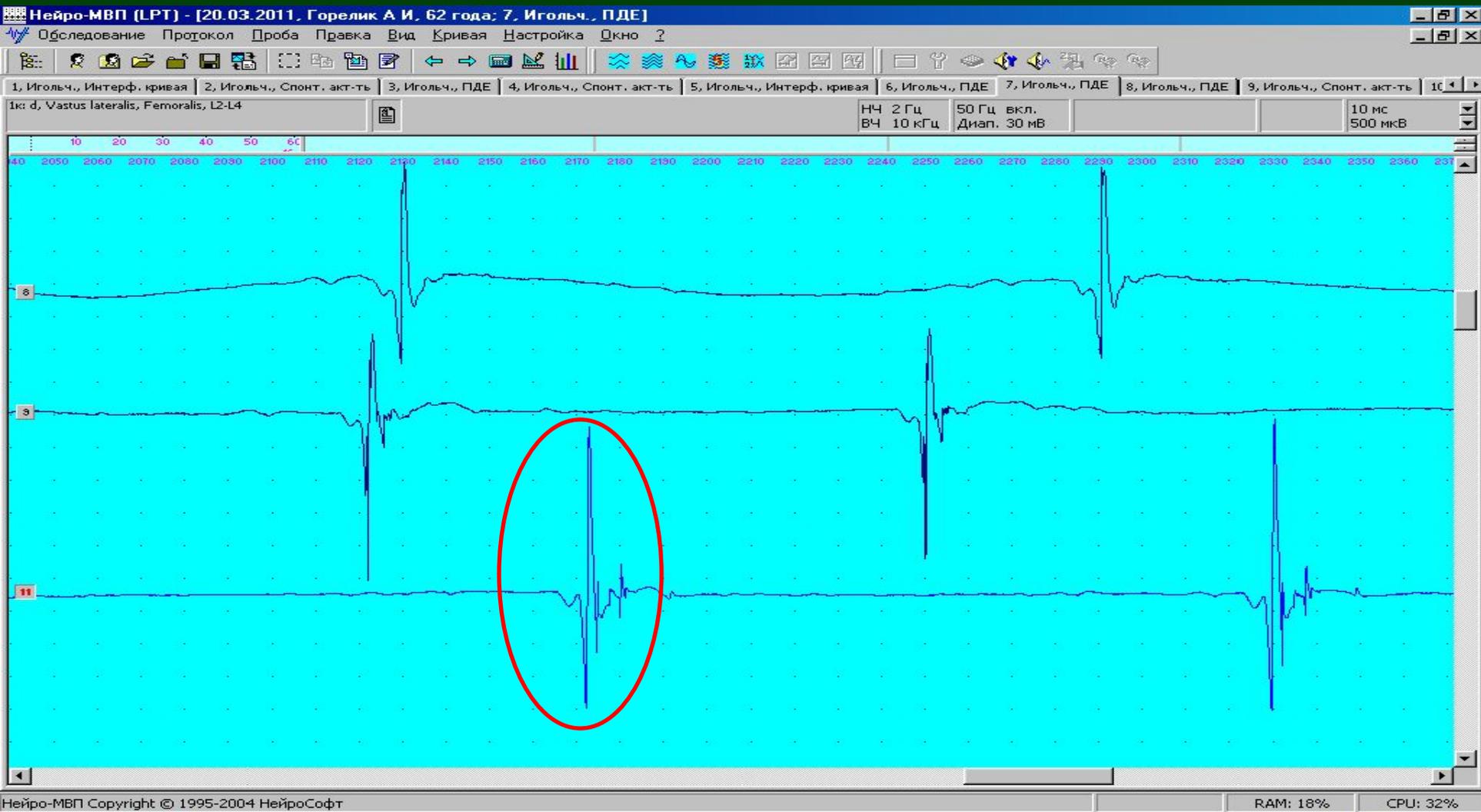
## Поверхностная ЭМГ



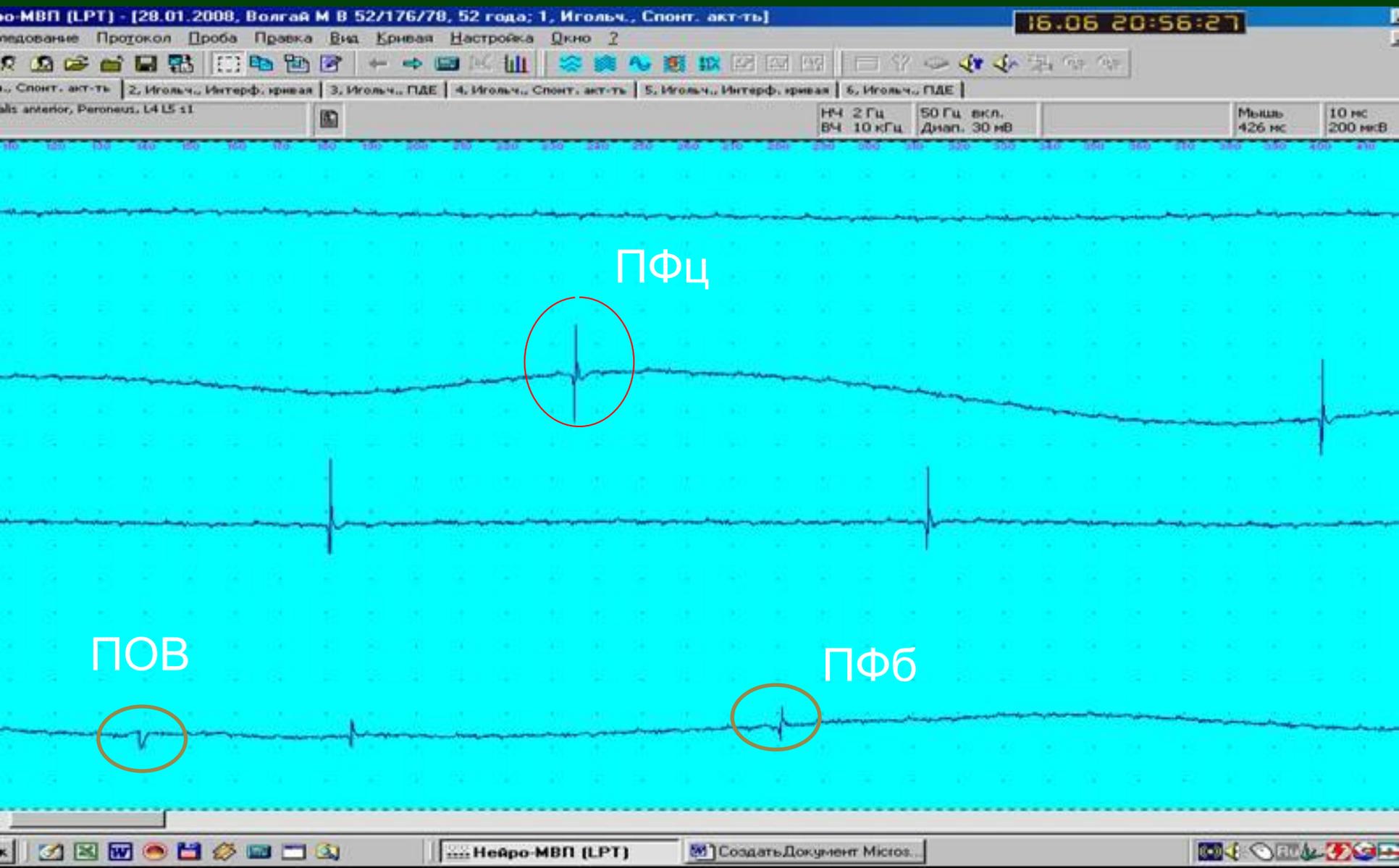
# Поверхностная ЭМГ



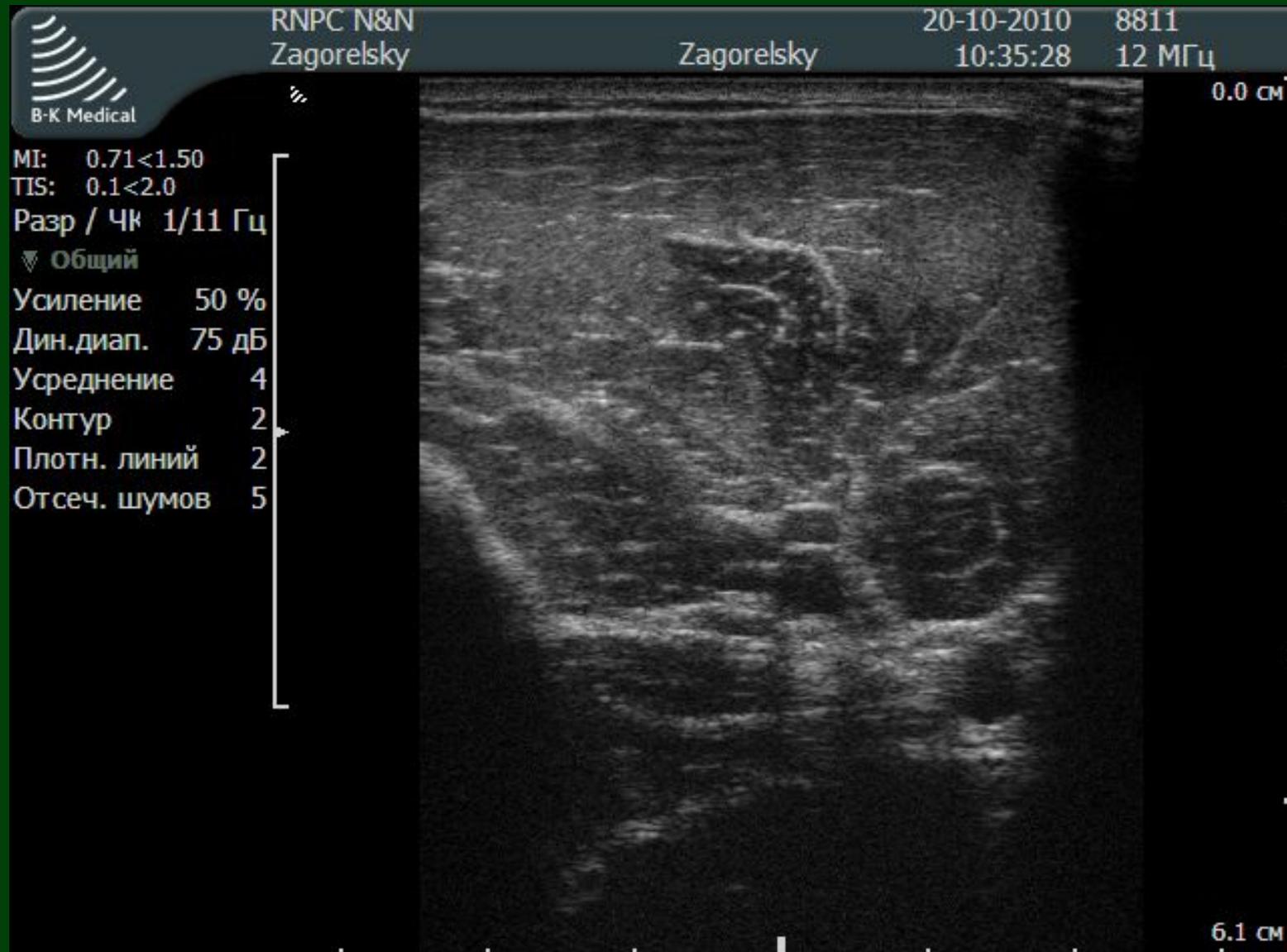
# Игольчатая ЭНМГ



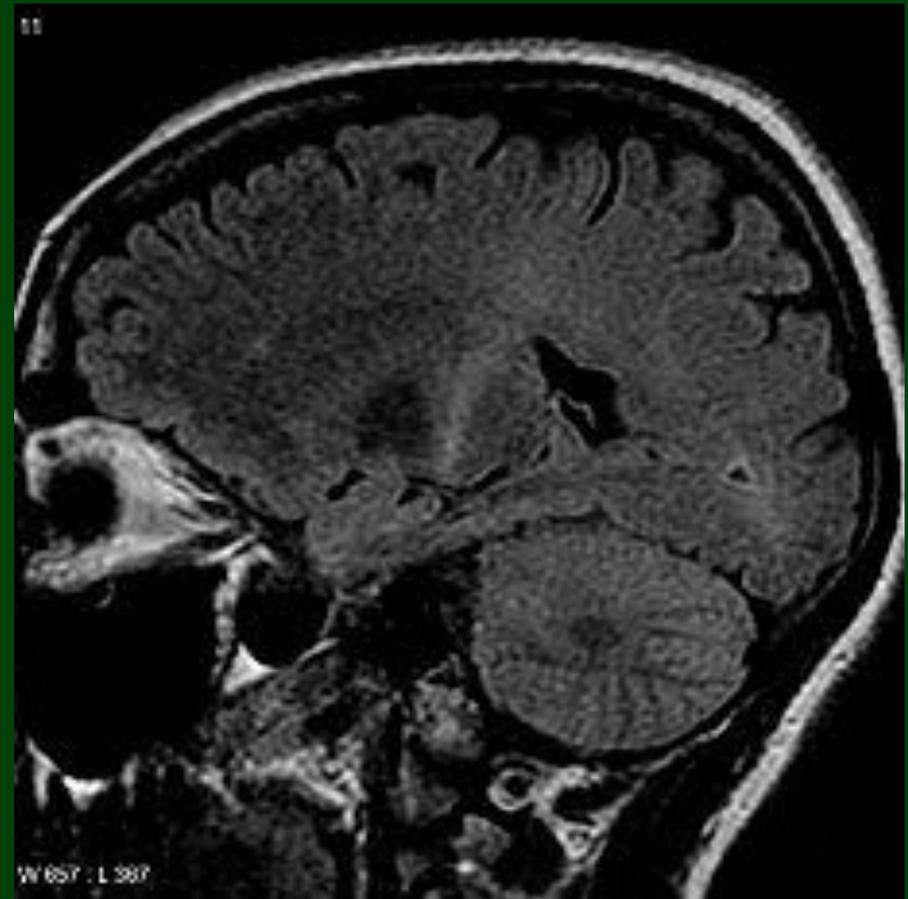
# Игольчатая ЭНМГ – спонтанная активность



# УЗИ МЫШЦ



# 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
- ▣ Депротейнизированный 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 слюноотечении амитриптилин 100 мг на ночь или атропин 0,1% 0,3 – 0,5 мл в/м или по 1-3 кап за 10 мин д 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  $D > 30$ мин – 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 (сiРАР, ViРАР), 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 объёме 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 аринокломола
- 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).

A close-up photograph of a white lily flower with prominent red stripes on its petals. The flower is the central focus, with its six petals fully open. The red stripes are thin and run vertically down the length of each petal. The center of the flower is a pale yellow-green color. The background is a solid, dark green color. The text "Спасибо за внимание" is overlaid at the bottom of the image in a white, sans-serif font.

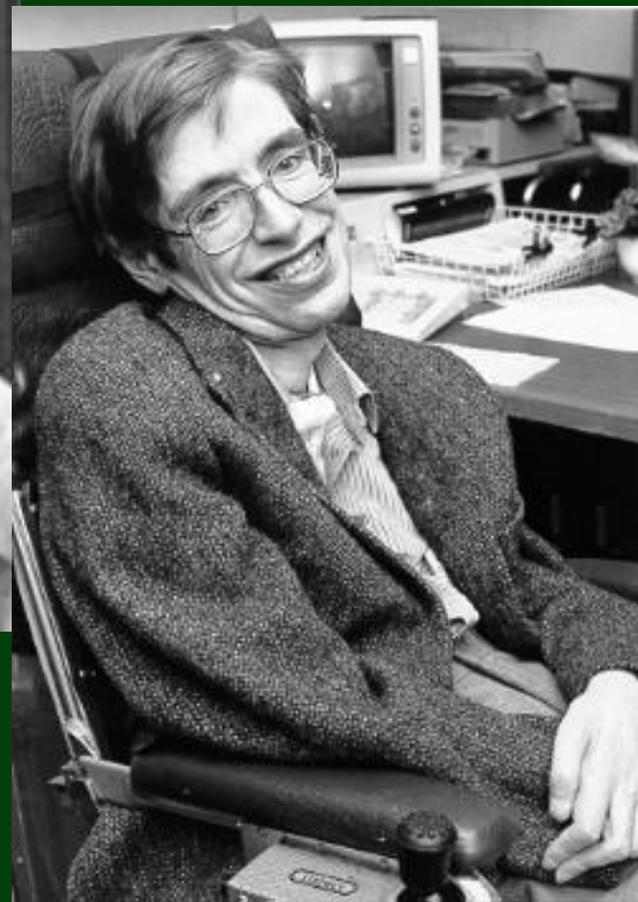
**Спасибо за внимание**



Ж.М. Шарко (1825—1893)

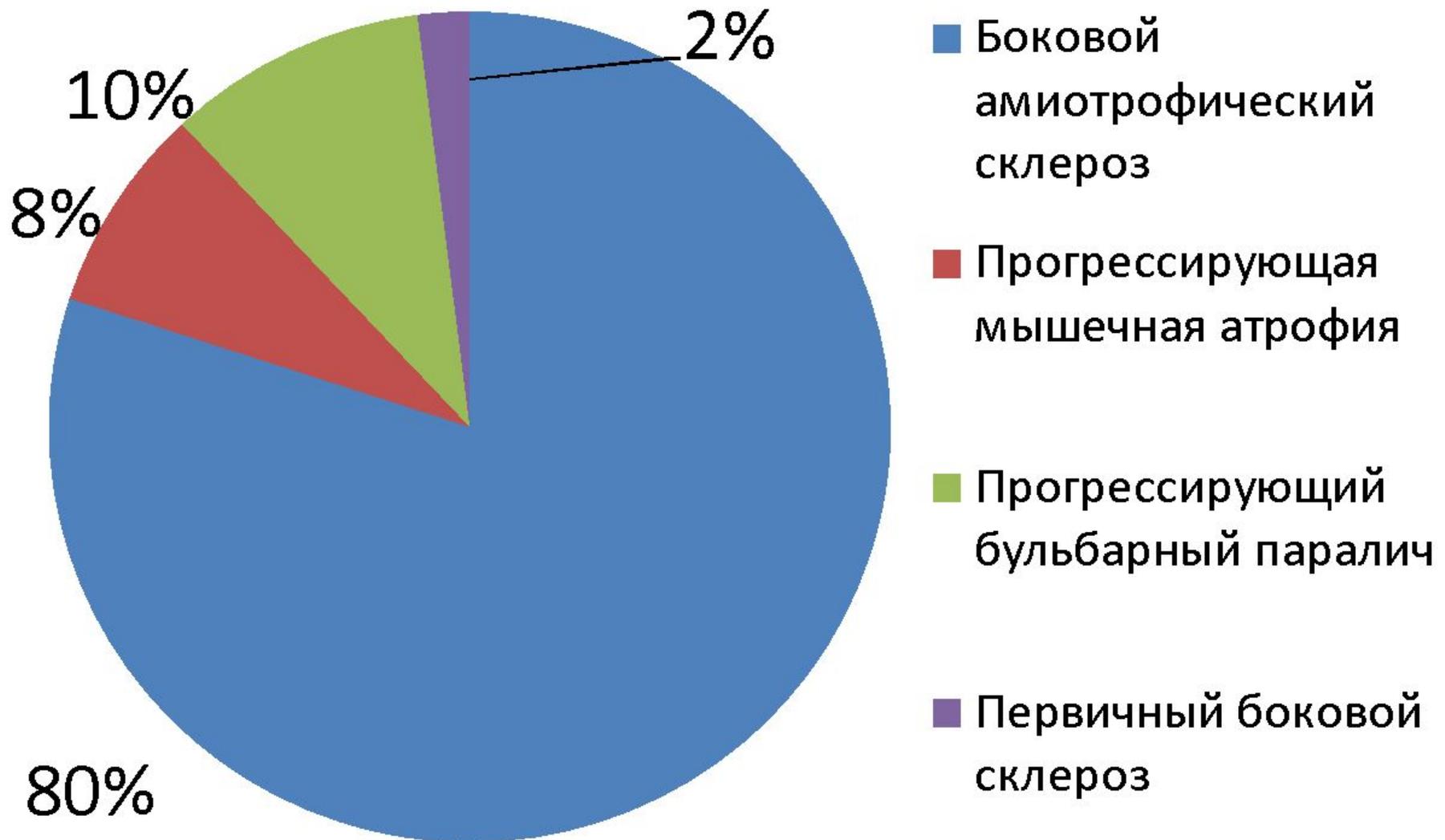


Лу Гериг (1903 - 1941)



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	<b>5.2</b>	4.1–6.4	<b>1.8</b>
Ireland*	1995–97	3 626 087	<b>6.0</b>	5.1–6.9	<b>1.3</b>
Washington (US)	1990–95	2 589 164	<b>5.5</b>	4.7–6.4	<b>1.1</b>
Piemonte (Northern Italy)*	1995–96	4 418 503	<b>5.4</b>	4.6–6.3	<b>1.3</b>
Puglia (Southern Italy)*	1998–99	4 086 613	<b>4.2</b>	2.6–5.7	<b>1.6</b>

# Генетическая гетерогенность

## БАС

ALS1	21q22.1	<u>SOD1</u>	superoxyde dismutase-1	Adult , a-d, a-r , 15-20%
<u>ALS2</u>	2q33	<u>ALS2</u>	alsin	Juvenile, a-r
ALS3	18q21	-	-	Adult , a-d
ALS4	<u>9q34</u>	<u>SETX</u>	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	<u>VAPB</u>	vesicle-associ ated membrane protein	Adult, PMA
ALS9	<u>14q11</u>	<u>ANG</u>	angiogenin	