

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

на тему: «Боковой амиотрофический склероз»

Выполнила:
ординатор 2 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Гамидова Д.М.

Содержание

- I. Введение
- II. Патоморфология
- III. Клинические проявления
- IV. Диагностика и дифференциальная диагностика
- V. Лечение
- VI. Прогноз
- VII. Литература

I. Введение

Боковой амиотрофический склероз и другие болезни мотонейрона характеризуются стойкой, непрерывной, прогрессирующей дегенерацией кортикоспинальных путей, клеток переднего рога, бульбарных двигательных ядер или их комбинацией. Симптомы заболевания варьируют по степени выраженности и могут включать в себя мышечную слабость и атрофию, фасцикуляции, эмоциональную лабильность и слабость дыхательной мускулатуры. Диагностика включает исследования нервной проводимости, электромиографию и исключение других заболеваний с помощью МРТ и лабораторных исследований. Лечение носит поддерживающий характер.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является наиболее частым вариантом болезни мотонейронов (БМН). Болезни мотонейрона поражают как центральную нервную систему (ЦНС), так и периферическую нервную систему. Этиология заболевания неизвестна. Номенклатура и симптомы заболеваний мотонейрона различаются в зависимости от того, какая часть двигательной системы поражается в наибольшей степени.

II. Патоморфология

По данным зарубежных авторов, значимыми факторами риска развития БАС являются мужской пол, возраст старше 50 лет, курение, механическая травма, полученная в течение 5 лет до начала болезни, занятия спортом и интенсивный физический труд. Выделяют более 25 генетических локусов, ассоциированных с семейными и спорадическими формами заболевания. Наиболее часто развитие заболевания связано с мутациями в генах SOD1, TARDBP и C9orf72. Первым при БАС был открыт ген, кодирующий Cu/Zn-супероксиддисмутазу (SOD1); проведенные исследования показали, что мутации в нем возникают в 15–20 % случаев при семейной форме БАС и значительно реже — при спорадической. Мутантная супероксиддисмутаза-1 способна накапливаться между слоями митохондриальной мембраны, нарушать аксональный транспорт, взаимодействовать с другими белками, вызывая их агрегацию и нарушая деградацию. Спорадические случаи заболевания, вероятно, связаны с воздействием неизвестных триггеров, которые (как и мутантная супероксиддисмутаза-1) реализуют свои эффекты в условиях повышенной функциональной нагрузки на мотонейроны, что приводит к их селективной уязвимости, связанной с повышенными энергозатратами, высокой потребностью во внутриклеточном кальции, с низкой экспрессией кальцийсвязывающих белков, глутаматных рецепторов типа AMPA, некоторых антиоксидантов и антиапоптотических факторов. Усиление функций мотонейронов обуславливает повышенный выброс глутамата, глутаматную эксайтотоксичность, накопление избытка внутриклеточного кальция, активацию внутриклеточных протеолитических ферментов,

выделение избытка свободных радикалов из митохондрий, повреждение ими микроглии и астроглии, а также самих мотонейронов с последующей дегенерацией. Ген TARDBP, кодирующий белок TDP-43 (TAR ДНК-связывающий протеин, мультифункциональный белок, участвует в экспрессии и регуляции генов, включая транскрипцию, сплайсинг РНК, транспорт и трансляцию; помимо всего прочего, участвует в синтезе малых РНК, а также в сплайсинге и созревании РНК), вовлекается в 0,7–8,0 % случаев семейного БАС. Экспансия гексануклеотидных повторов GGGGCC в интроне 1 гена C9orf72 считается самым частым повреждением в европейской и североамериканской популяциях: она выявляется при семейной форме БАС в среднем в 40 % случаев, при спорадической — в 7–11 % случаев. В российской популяции самыми частыми являются мутации в генах SOD1 и C9orf72. Вовлечение других генов является значительно более редким.

При боковом амиотрофическом склерозе вовлекаются и периферические мотонейроны, и центральные мотонейроны. Если симптомов поражения обеих групп мотонейронов нет, диагноз бокового амиотрофического склероза сомнителен. При этой патологии быстро разрушается цитоскелет мотонейронов. В проксимальных отделах аксонов нередко образуются утолщения из скоплений нейрофиламентов, развивается умеренная пролиферация астероидов. В результате гибели мотонейронов соответствующие мышечные волокна денервируются и атрофируются. Гистохимически и электрофизиологически показано, что на ранних стадиях возможна реиннервация денервированных мышц за счет ветвления окончаний соседних двигательных нервов, хотя в гораздо меньшей степени, чем при большинстве других болезней, затрагивающих мотонейроны (полиомиелите, нейропатиях). По мере прогрессирования денервации становится явной атрофия мышц (отсюда — «амиотрофический»). Гибель корковых мотонейронов ведет к истончению кортикоспинальных путей, проходящих через боковые и передние канатики спинного мозга. На месте утраченных волокон развивается фибриллярный глиоз, и ткань боковых канатиков становится плотной (отсюда — «боковой»). Отличительный признак бокового амиотрофического склероза — гибель только мотонейронов. При световой микроскопии изменения в других структурах ЦНС (отвечающих за чувствительность, регуляцию и координацию движений, высшие психические функции) не обнаруживаются. Сами мотонейроны также поражаются по-разному: сохраняемыми остаются мотонейроны, обеспечивающие движения глаз, и парасимпатические преганглионарные нейроны крестцового отдела спинного мозга, иннервирующие сфинктеры тазовых органов.

III. Клинические проявления

Выделяют следующие клинические формы заболевания:

1) классическую спинномозговую форму БАС с признаками поражения центрального (ЦМН) и периферического мотонейрона (ПМН) на руках или ногах (шейно-грудная или пояснично-крестцовая локализация);

2) бульбарную форму БАС, манифестирующую нарушением речи и глотания, с последующим присоединением расстройств движения в конечностях;

3) первичный латеральный склероз, проявляющийся признаками поражения исключительно ЦМН;

4) прогрессирующую мышечную атрофию, когда наблюдаются симптомы поражения только ПМН. Возможен дебют заболевания с развития ствольных расстройств (около 25 %), нарушений функции движения в конечностях (около 70 %) или же с первичного поражения мышц туловища (в том числе дыхательных) — 5 %, с последующим распространением патологического процесса на другие уровни.

В отечественной классификации предложено выделять 5 этапов развития БАС:

1) продромальные симптомы;

2) первые (локальные) симптомы;

3) развернутая стадия (стадия генерализации);

4) финальная стадия;

5) этап продленной жизни.

Выделение последнего этапа связано с возможностью длительного поддержания дыхательной функции с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов с клинической картиной синдрома деэfferентации.

Наиболее распространенными клиническими формами является классическая и прогрессирующий бульбарный паралич. Начальные симптомы зависят от того, какие мотонейроны больше поражены. При гибели спинальных мотонейронов и рано развивающейся денервации первая жалоба — постепенно возникшие слабость дистальных мышц одной руки или слабость дистальных мышц одной ноги. При расспросе часто выясняется, что еще до этого или одновременно появились болезненные спазмы при движениях, особенно ранним утром (например, при потягивании в момент пробуждения). Слабость, вызванная денервацией, сопровождается нарастающей атрофией мышц и спонтанными сокращениями групп мышечных волокон — фасцикуляциями, которые особенно характерны для ранних стадий болезни. Разгибатели кисти обычно поражены больше сгибателей.

Если же первыми страдают ствольные мотонейроны, начальные жалобы — затруднения жевания, глотания, движений мимических мышц и движений мышц языка. При поражении дыхательных мышц больной может погибнуть еще до развития полной клинической картины болезни.

Если преобладает гибель центральных мотонейронов, повышаются сухожильные рефлексы и нередко повышается тонус мышц соответствующих конечностей. В этих случаях больных может больше беспокоить не слабость, а скованность мышц. При дегенерации кортиконуклеарных путей появляются признаки псевдобульбарного паралича — дизартрия,

насильственный смех или плач. Болезнь может начаться практически с любой группы мышц, но со временем поражение приобретает симметричный генерализованный характер. Даже на поздних стадиях болезни чувствительность, функции тазовых органов и когнитивные функции сохранены. Деменция не характерна для спорадического бокового амиотрофического склероза, но наблюдается в части семейных случаев. До 10–15 % пациентов с БАС имеют когнитивные нарушения, соответствующие диагностическим критериям лобно-височной деменции (ЛВД), а в значительном числе случаев выявляются более мягкие когнитивные или поведенческие нарушения. Более чем у половины пациентов с БАС обнаруживаются апатия и/или депрессия, которые могут отражать дисфункцию лобных долей. Даже при тяжелом поражении ствола мозга глазодвигательных расстройств не бывает вплоть до терминальных стадий болезни. Болезнь неуклонно прогрессирует, смерть наступает от дыхательного паралича в среднем через 3–5 лет после начала. Применяют три классификации бокового амиотрофического склероза: североамериканскую, британскую, отечественную классификацию О.А. Хондариана.

IV. Диагностика и дифференциальная диагностика

Существование некоторых заболеваний, имеющих сходный клинический паттерн с БАС, требует тщательной диагностики всех пациентов с подозрением на эту патологию. Стандартом в диагностике являются нейрофизиологическое, нейровизуализационное обследование (как правило, МРТ), а также ряд лабораторных тестов. В случаях изолированного поражения ПМН необходимо выполнение генетического исследования на болезнь Кеннеди, Х-сцепленную бульбоспинальную атрофию и спинальную мышечную атрофию. Кроме того, возможно проведение биопсии мышц для исключения некоторых миопатий, например заболевания полиглюкозанных телец. В то же время выявление при биопсии мышц волокон смешанного типа атрофии является патогномичным признаком БАС. При МРТ головного и спинного мозга у больных БАС примерно в половине случаев выявляют признаки дегенерации пирамидных трактов, что более характерно для классического и пирамидного вариантов БАС. К другим признакам относят атрофию моторной коры головного мозга.

У больных с клинически достоверным БАС и наличием бульбарного и/или псевдобульбарного синдромов роль нейровизуализации не существенна. Стандартное нейрофизиологическое обследование пациентов с подозрением на БАС включает исследование скорости проведения импульса по нервным волокнам, электромиографию (ЭМГ), а иногда и транскраниальную магнитную стимуляцию (которая может выявить снижение времени центрального моторного проведения по кортиколумбальным и/или кортикоцервикальным пирамидным трактам, а также снижение возбудимости моторной коры).

Исследование периферических нервов крайне важно, поскольку позволяет исключить некоторые болезни, схожие с БАС, в особенности демиелинизирующие моторные нейропатии. «Золотым стандартом» диагностики поражения ПМН является игольчатая электромиография

(ЭМГ), которая проводится на трех уровнях (голова или шея, рука, нога). Признаками поражения ПМН при этом являются спонтанная активность в виде потенциалов фасцикуляций, фибрилляций и положительных острых волн, а также тенденция к увеличению длительности, амплитуды и количества фаз потенциалов двигательных единиц (признаки нейрональной денервации).

Единственный лабораторный метод, позволяющий подтвердить диагноз БАС, — молекулярно-генетический анализ гена SOD1. Наличие мутации этого гена у больного с подозрением на БАС позволяет отнести его в высокодостоверную диагностическую категорию «клинически достоверного лабораторно подтвержденного БАС».

При физикальном обследовании обращают внимание на конституцию и общую трофику больного, проводят взвешивание и измерение роста с вычислением индекса массы тела, а затем оценивают системы органов. При неврологическом осмотре проводят выборочное нейропсихологическое тестирование (в частности, письмо под диктовку либо произвольное письмо), оценивают черепную иннервацию с проведением проб на наличие патологической мышечной утомляемости. Обязательна проверка мандибулярного рефлекса и рефлексов орального автоматизма. При оценке бульбарных функций обращают внимание на скорость речи, тембр голоса, выраженность глоточного рефлекса, наличие парезов мягкого нёба, атрофии языка и фасцикуляций на нем, подвижности языка, объем саливации. Проверяют силу грудино-ключично-сосцевидных и трапециевидных мышц с оценкой их трофики (просят больного повернуть голову попеременно в одну, затем в другую сторону и оказывают сопротивление, визуально оценивают и пальпируют мышцы). Далее выполняют антропометрию диаметров сегментов конечностей, уточняя, какие конечности являются доминантными. Выравнивание диаметров сегментов конечностей при отсутствии амбидекстрии или различия диаметров, превышающие 1,5 см, свидетельствует о наличии амиотрофического процесса. Визуально оценивают мышцы плеча, предплечья, кисти (особое внимание уделяют осмотру межкостных промежутков и «анатомической табакерки»), мышц груди, спины и живота, ягодиц, бедер, голеней и стоп.

Выраженность двигательных нарушений (объем движений и силу мышц) оценивают по шкале Британского совета медицинских исследований. Мышечный тонус оценивают по шкале Ашворта. 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. По данным статических исследований ложноположительный диагноз БАС выставляют приблизительно в 8 % случаев, а ложноотрицательный — в 44 %. Основными причинами ложноположительного диагноза БАС являются отсутствие прогрессирования

заболевания, развитие атипичных клинических проявлений болезни, изменения результатов нейрофизиологических и нейровизуализационных методов в динамике. Наиболее частыми нозологическими формами, ошибочно расцененными как БАС, являются мультифокальная моторная нейропатия и болезнь Кеннеди.

V. Лечение

Организация паллиативной помощи больным БАС имеет свои особенности, что отражено в международных рекомендациях. Так, в настоящее время оптимальным решением для оказания помощи пациентам с БАС считается создание мультидисциплинарной команды, включающей различных медицинских специалистов, в том числе врача паллиативной помощи и специалистов смежных областей (психологов, социальных работников и др.). Эта рекомендация подтверждается результатами проспективного исследования, показавшего значительное улучшение качества жизни больных БАС, наблюдавшихся мультидисциплинарной командой врачей, по сравнению с больными, получавшими стандартную помощь от участковых специалистов.

Проблема лечения БАС состоит в том, что 80 % мотонейронов погибает до клинических проявлений болезни. На сегодняшний день в мире отсутствует эффективный способ лечения БАС. Золотым стандартом лечения БАС является препарат рилузол (также выпускается под названием «Рилутек»). Данный препарат (не зарегистрирован в России) обладает патогенетическим действием, поскольку уменьшает глутаматную эксайтотоксичность. Его нейропротекторные свойства подтверждены результатами двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Но в связи с тем что препарат замедляет прогрессирование болезни лишь на 2–3 месяца, по сути, его действие можно отнести к паллиативному. Рилузол рекомендуется принимать, пока больной БАС участвует в самообслуживании, по 50 мг 2 раза в день до еды, при этом сохранность речи и глотания при тетрапарезе тоже считается участием в самообслуживании. Улучшение эмоционального состояния по шкале качества жизни при БАС и, как следствие, общая активизация больных выявлены при лечении больных 1 % раствором семакса (метионилглутамил-гистидил-фенилаланилпролил-глицилпролина) интраназально в дозе 12 мг/сут (два 10-дневных курса с перерывом в две недели). Данный препарат из группы ноотропов не оказывает влияния на прогрессирование болезни.

К метаболическим миотропным препаратам, которые можно назначать при БАС, относят карнитин в капсулах, левокарнитин (пероральный раствор) или триметилгидразиния пропионат (внутривенно капельно), а также креатин в зависимости от варианта заболевания. Основным фатальным симптомом БАС является дыхательная

недостаточность, которая возникает в результате пареза и атрофии диафрагмы и вспомогательной дыхательной мускулатуры либо дегенерации дыхательного центра продолговатого мозга. Раньше всего они присоединяются при прогрессирующем бульбарном параличе, диффузном и грудном дебюте БАС. При наличии апноэ во время сна назначают флуоксетин по 20 мг на ночь в течение трех месяцев. В дальнейшем рекомендуют применять аппараты периодической неинвазивной вентиляции (BiPAP). К сожалению, данные приборы являются дорогостоящими и поэтому малодоступными. Длительность сеансов составляет от двух часов при легких нарушениях до 20 часов, включая ночное время, при тяжелых. Проводят пикфлоуметрию, определение газов крови, кислородотерапию. Показано, что неинвазивная вентиляция легких, начатая до падения ФЖЕЛ менее 60 %, может продлить жизнь при БАС на год. Гипербарическая оксигенация не эффективна. При потребности во вспомогательном дыхании свыше 20 часов ставят вопрос о переходе на инвазивную ИВЛ.

Еще одним важным аспектом эффективности паллиативной помощи при БАС является максимально длительное поддержание способности пациента к коммуникации. Именно снижение социальной активности и неспособность общаться — самая частая причина снижения качества жизни больных. Современные компьютерные технологии связи (Интернет, телефон) и инженерные решения (видеокамеры, беспроводные устройства, сенсорные клавиатуры) позволяют пациентам с БАС максимально продлить социальную и профессиональную активность на фоне прогрессирования моторных симптомов. При преимущественном поражении верхних конечностей все необходимые команды могут быть отданы компьютеру с помощью голоса. Для этого разработаны специальные программы, способные распознавать русскую речь (например, «Горыныч» и Tuple).

При выраженной дизартрии или анартрии функцию речи могут взять на себя руки. Самый простой способ — разучивание языка жестов, который доступен на русском языке. Другим подходом является использование синтезаторов голоса или речи — специальных программ, позволяющих переводить загружаемый текст в человеческую речь. Известны следующие голосовые программы для воспроизведения русской речи: Realspeak, Digalo и Sakrament, Asapela и Sakrament. По мере прогрессирования БАС возникает слабость во всех группах мышц, при этом чаще всего не затрагиваются мышцы глазных яблок, что позволяет использовать движения глаз для связи с внешним миром. Самым простым способом является применение русского алфавита, систематизированного в виде таблицы. В некоторых случаях удобно использование таблиц, отражающих конкретные потребности больного. Таким образом, БАС остается до настоящего времени одной из неразрешимых проблем современной неврологии. И всё же достижения последних лет, особенно в области нейрогенетики, намного расширили представления об этом заболевании, что позволяет

надеяться на появление в скором будущем лекарственных препаратов, способных замедлить, а в перспективе и остановить течение заболевания..

VI. Прогноз

Прогноз при БАС всегда неблагоприятный. В редких случаях, если подтверждена определённая мутация в гене супероксиддисмутазы-1 (D90A и некоторые другие), прогноз ещё хуже. В среднем болезнь длится 2,5-3,5 года. Лишь 7 % больных живут дольше 5 лет. Длительность заболевания меньше при бульбарном дебюте БАС (прогрессирующем бульбарном параличе), при возрасте начала младше 45 лет, а также при быстром типе прогрессирования. Однако известно о двух необъяснимых случаях, когда заболевание "остановилось". Это Стивен Хокинг, который прожил с болезнью более полувека, и гитарист Джейсон Беккер, живущий с болезнью почти 30 лет. Хотя часто слышен скепсис в сторону диагноза Стивена Хокинга, так как он никогда не публиковал историю своей болезни.

VII. Литература

1. Абрамычева Н.Ю., Лысогорская Е.В., Шпилюкова Ю.С., Ветчинова А.С., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н. Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции // Нервно-мышечные болезни. — 2016. — Т. 6, № 4. — С. 21–27..
2. Бакулин И.С., Закройщикова И.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации // Нервно-мышечные болезни. — 2017. — Т. 7, № 3. — С. 10–20.
3. Закирова Д.Р., Гуркина М.И., Валеева К.Г. Боковой амиотрофический склероз (описание клинического случая) // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — Т. 3. — С. 79–84.
4. Латышева В.Я., Табанькова Ю.В. К патогенезу и диагностике болезни двигательного нейрона (лекция) // Проблемы здоровья и экологии. — 2014. — № 1. — С. 20–25.
5. Мафтагадина А.А., Шевченко П.П. Боковой амиотрофический склероз: клиника, современные методы диагностики и лечения // Международный студенческий научный вестник. — 2018. — № 5.
6. Робберехт В. Эксайтотоксичность при боковом амиотрофическом склерозе // Боковой амиотрофический склероз: сборник докладов международной конференции (Москва, 19 апреля 2005 г.). — М., 2005. — С. 21–22.
7. Скворцова В.И., Левицкий Г.Н., Захарова М.Н. Неврология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2009. — С. 1–18