

Г.Н. Левицкий

Боковой амиотрофический склероз:

лечение и теоретические вопросы

практическая медицина

Москва * 2010

Содержание

Список сокращений	12
Об авторе	16
About the author	18
Соавторы	20
About the so-authors	22
Благодарности	24
Предисловие (В.В. Зверев, Н.П. Грибова)	28
Preface (Vitaly Zverev, Natalya Gribova)	30
Предисловие автора	32
Author's preface	36
Рецензии (А.В. Дубчак, А.Г. Санадзе, В.М. Гилод)	40
Глава 1. История, терминология и классификация БАС (Г.Н. Левицкий)	47
1.1. Краткая история БАС	47
1.2. Терминология и классификации	54

Глава 2.	Эпидемиология БАС (Г.Н. Левицкий, А.П. Смирнов).....	65
2.1.	Выявление случаев.....	65
2.2.	Спорадический БАС.....	68
2.3.	Семейный БАС и БАС у близнецов.....	69
2.4.	БАС в эндемичных регионах.....	70
2.5.	Факторы риска спорадического БАС.....	71
2.6.	Эпидемиология БАС в Российской Федерации.....	72
Глава 3.	Функциональная нейроанатомия мотонейрона и двигательной системы в целом (Г.Н. Левицкий)	82
Глава 4.	Клиническая картина БАС (Г.Н. Левицкий).....	90
4.1.	Синдром поражения центральных мотонейронов.....	90
4.2.	Синдром поражения периферических мотонейронов.....	93
4.3.	Бульбарный и псевдобульбарный синдромы.....	95
4.4.	Симптомы дыхательной недостаточности.....	98
4.5.	Конституциональные симптомы.....	99
4.6.	Редкие симптомы при БАС.....	100
4.7.	Дебюты, варианты и клинические фенотипы БАС.....	102
Глава 5.	Течение и прогноз (Г.Н. Левицкий)	115
5.1.	Доклиническая стадия.....	115
5.2.	Прогрессирование БАС.....	117
5.3.	Прогнозирование БАС.....	126
Глава 6.	Диагностика БАС (Г.Н. Левицкий, А.В. Сердюк).....	134
6.1.	Современные представления о течении ДРП при заболеваниях мотонейрона	134
6.2.	Электродиагностика	139
	Игольчатая ЭМГ.....	140
	Стимуляционная ЭНМГ.....	141
	Другие нейрофизиологические методы исследования.....	149
	Изучение ДРП при БАС в динамике в короткие сроки	152
6.3.	Нейровизуализация при БАС.....	162
6.4.	Клинико-лабораторные и морфологические исследования при БАС.....	165
6.5.	Пересмотренные Эль-Эскориальские диагностические критерии БАС.....	166

Глава 7.	Дифференциальный диагноз БАС (Г.Н. Левицкий)...	174
7.1.	План обследования больного БАС.....	184
7.2.	Клинические примеры.....	187
7.3.	Клинико-электромиографические алгоритмы дифференциальной диагностики нервно-мышечных заболеваний и синдромов.....	204
	Синдром монопареза кисти (стопы).....	204
	Синдром верхнего вялого парализатора.....	206
	Синдром нижнего вялого парализатора.....	208
	Бульбарный синдром.....	209
Глава 8.	Генетика БАС (Г.Н. Левицкий).....	214
8.1.	Молекулярно-генетические маркеры семейного и «псевдоспорадического» БАС.....	214
	Ген СOD-1.....	217
8.2.	Медико-генетическое консультирование.....	218
8.3.	Молекулярно-генетические и биохимические исследования БАС в Российской Федерации (при участии Н.И. Левицкий, О.С. Брусова, П.А. Сломинского, С.А. Лимборской).....	219
	Приложение к главе 8.....	247
Глава 9.	Патоморфология БАС (Г.Н. Левицкий).....	255
9.1.	Патоморфология двигательного анализатора при БАС.....	255
9.2.	Патоморфология экстрамоторных систем при БАС.....	260
9.3.	Патоморфология экстраневральных органов при БАС.....	262
9.4.	Роль патоморфологических методов в дифференциальной диагностике БАС.....	264
Глава 10.	Патогенез БАС (Г.Н. Левицкий, К.В. Соколов).....	271
10.1.	Мультифакториальность и мультисистемность БАС.....	271
10.2.	Концепция селективной уязвимости мотонейронов.....	273
10.3.	Роль эксайтотоксичности при БАС.....	274
10.4.	Роль оксидантного стресса при БАС.....	277
10.5.	Роль митохондриальной дисфункции в патогенезе БАС.....	279
10.6.	Роль астроглиальной и микроглиальной дисфункции в патогенезе БАС.....	279
10.7.	Взаимодействие процессов эксайтотоксичности и оксидантного стресса в патогенезе БАС.....	281
10.8.	Роль апоптоза в патогенезе БАС.....	282

- 10.9. Предполагаемые механизмы цитотоксического действия мутантной СОД-1 при БАС.....287
- 10.10. Патология цитоскелета в патогенезе БАС.....289
- 10.11. Роль нарушения деградации белков в патогенезе БАС.....292
- 10.12. Гипотеза дефицита нейротрофических факторов.....293
- 10.13. Вирусная, прионовая, аутоиммунная и другие неподтвержденные гипотезы патогенеза БАС.....295

Глава 11. Экспериментальный БАС на моделях животных (Г.Н. Левицкий).....308

Глава 12. Общие подходы к лечению БАС и его патогенетическая терапия (Г.Н. Левицкий).....318

- 12.1. Общие вопросы.....319
- Преподнесение диагноза.....319
- Общие принципы ведения больных.....323
- Мультидисциплинарная бригада.....323
- Уход в домашних условиях.....328
- 12.2. Клинические испытания.....330
- Разработка лекарств.....332
- Критерии включения и исключения.....334
- Методы оценки.....336
- Структура испытаний.....338
- Сотрудничество больных.....341
- Статистика.....341
- Организационные аспекты.....343
- Этические аспекты.....345
- Обзор проведенных, текущих и предполагаемых испытаний при БАС.....345
- Открытое испытание эффективности и безопасности препарата 1% семакс при БАС в последовательной группе больных (при участии А.В. Сердюк).....354
- 12.3. Патогенетическая терапия — рилузол.....362
- 12.4. Патогенетическая терапия — аринокломол.....367

Глава 13. Паллиативная терапия БАС (Г.Н. Левицкий, Е.Д. Федоров, М.Г. Полуэктов).....376

- 13.1. Коррекция общих симптомов.....377
- Фасцикуляции и крампи.....377

Спастическое повышение мышечного тонуса.....	378
Утомление и последствия обездвиженности (отеки, контрактуры и болевые синдромы, бессонница).....	380
Депрессия, тревога, бессонница.....	384
Метаболическая терапия.....	385
13.2. Коррекция двигательных нарушений.....	387
Стадии функциональных нарушений при БАС.....	387
Лечебная физкультура и физиотерапия.....	389
Адаптивно-бытовые методы реабилитации.....	393
Нарушения мочеиспускания.....	402
13.3. Лечение бульбарных нарушений.....	402
13.3.1. Лечение речевых нарушений.....	402
Функция речи в норме.....	402
Нарушения речи при БАС.....	403
Оценка речевых нарушений при БАС.....	404
Терапия речевых нарушений.....	409
13.3.2. Коррекция дисфагии и алиментарной недостаточности.....	412
Нормальный акт глотания.....	412
Нарушения глотания при БАС.....	414
Трофологический статус больных БАС.....	418
Коррекция нарушений глотания и питания при БАС.....	426
Лечение сопутствующих желудочно-кишечных симптомов (анорексия, гастроинтестинальный и гастроэзофагальный рефлюкс, запоры).....	439
13.3.3. Коррекция прочих бульбарных нарушений.....	440
Слюнотечение.....	440
Синдром оральной гиперсекреции.....	445
Псевдобульбарный синдром.....	446
Ларингоспазм, тризм, клонус нижней челюсти.....	447
13.4. Лечение нарушений дыхания.....	447
Регуляция дыхания в норме.....	448
Оценка дыхательной недостаточности.....	458
Дыхательная недостаточность при БАС.....	451
Терапия дыхательной недостаточности.....	458
13.5. Ведение терминальной стадии БАС.....	466
13.6. Психологические аспекты ведения больных БАС.....	466
Роль психотерапии в ведении больных БАС.....	466
Алсфобия.....	471
Проблема эвтаназии при БАС.....	474

Глава 14. Организация медико-социальной помощи больным БАС за рубежом и в Российской Федерации (Г.Н. Левицкий, В.В. Клундук, Т.А. Харламова, Г.Л. Мышковский, А.П. Смирнов)	482
14.1. Потребности в медико-социальной помощи больных БАС и их семей.....	482
14.2. Благотворительный фонд помощи больным БАС	493
14.3. Примеры неразрешимых медико-социальных ситуаций по больным БАС в условиях законодательства и существующих льгот для больных БАС в Российской Федерации.....	493
14.4. Перспективы развития фундаментальных исследований при БАС.....	497
14.5. Перечень веб-сайтов, рекомендуемых больным БАС и их семьям, а также специалистам в области БАС для ознакомления	500
Chapter 14. Organization of medical and social aids to ALS patients abroad and in Russian Federation (abridged) by G.N. Levitsky, V.V. Klunduk, T.A. Kharlamova, G.L. Myshkovsky and A.P. Smirnov.....	502
14.1. Requirements of ALS patients and their families in medical and social aids.....	502
14.2. Russian Charity ALS Foundation	509
14.3. Examples of medical and social problems of ALS patients insolvable by the existing laws and privileges.....	509
14.4. Perspectives of development of fundamental research in ALS.....	512
Список русскоязычных научных работ Г.Н. Левицкого (2000–2009).....	516
Several abstracts of studies in ALS by Gleb N. Levitsky et al.	520
I. Epidemiology of ALS in Russian Federation.....	520
II. Onsets, variants and clinical phenotypes of ALS. Substantiation of truncal onset of ALS.	525
III. Clinical and electromyographic algorithm of differential diagnosis of neuromuscular disorders and syndromes.....	533

IV. Open label lead-in study of efficacy and safety of 1% Semax in ALS	540
V. The study of breathing during sleep in ALS.....	548
VI. Open-label comparative study of Amytriptiline and Dysport in sialorrea therapy in ALS.....	552
VII. Obsessive and phobic disorder in people informed about ALS (ALS phobia).....	554
Список англоязычных научных работ Г.Н. Левицкого (The register on international publications by Gleb Levitsky).....	557
Предметный указатель.....	560

Данная глава посвящена критериям диагностики БАС. Рассмотрена роль нейровизуализации, клинико-лабораторных и морфологических методов диагностики. Особое место отведено электродиагностическим критериям заболевания по данным игольчатой и стимуляционной ЭНМГ, роли дополнительных нейрофизиологических методов. Изложены современные представления о течении денервационно-реиннервационного процесса (ДРП) при БАС и других нейрональных заболеваниях, а также результаты собственного исследования ДРП при БАС в короткие сроки.

6.1. Современные представления о течении ДРП при заболеваниях мотонейрона

Феномен группирования типов мышечных волокон, выявляемый при биопсии у больных БДН, связан с денервацией и последующей реиннервацией, которая происходит посредством аксонального спрутинга (ветвления). Аксональный спрутинг происходит в терминальных отделах аксона, и новые терминалы реиннервируют соседние ДЕ [49, 50]. Спрутинг является нормальным признаком развития нерва и приспособительным механизмом в рамках пластичности нейрона [40]. На ранних стадиях развития на одно мышечное волокно приходится несколько нервных окончаний, что приводит к множественной иннервации. Впоследствии избыточные терминальные окончания дегенерируют, и таким образом соотношение нервных терминалей и мышечных волокон уменьшается [27, 58]. Спрутинг возникает в нервных терминалях, которые находятся по соседству с дегенерирующими нервными окончаниями. Дегенерация нерва индуцирует узелковый спрутинг в выживших нейронах, и нормальные нервные терминалы посылают несколько коллатералей к денервированным мышечным волокнам. Растущие нервные терминалы имеют ростковые зоны. Несколько тер-

миналей вырастает в каналы Бюнгнера, сформированные шванновскими клетками, и достигают области концевой пластинки [102].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе аксонального спрутинга, до конца не изучены. Некоторые авторы полагают, что регенерации аксона способствует высвобождение стимулирующих факторов из дегенерирующих нейронов [28], другие же считают, что реиннервация является реакцией на снижение ретроградного аксонального транспорта нейротрофических факторов из органа-мишени, то есть мышцы [87].

Если спрутинг происходит вследствие прерывания аксона, процесс регенерации сопровождается изменением тела нейрона или «аксональной реакцией». На гистологических препаратах это представлено хроматолизом, дисперсией гранулярного эндоплазматического ретикулума, набуханием перикариона и смещением ядра мотонейрона. Наряду с этими изменениями отмечается снижение синтеза НФ и увеличение синтеза микротрубочек. Эти процессы отражают изменение метаболизма клетки — вместо поддержания калибра аксона обмен начинает работать на рост аксонов и ветвление их нервных отростков. На клеточных культурах показано, что ростковые зоны аксонов содержат преимущественно актиновые микрофиламенты в подвижных окончаниях филоподий, тогда как микротрубочки формируют в ростковой зоне локусы, из которых будут расти нервиты, а НФ появляются уже после того, как произошла реиннервация [69]. Явление спрутинга в ходе процесса реиннервации при БАС было продемонстрировано морфологическими и электрофизиологическими методами [35, 102]. Морфология концевой пластинки и ветвлений аксона исследовалась различными методами, в том числе двойным мечением на ацетилхолинэстеразу и аксоны [21, 85]. В концевой пластинке при БАС отмечается ряд аномалий, в частности удлинение и сегментация [102]. «Индексом спрутинга» называется среднее количество ответвлений терминального аксона, умноженное на среднюю длину концевой пластинки [85]. Считается, что при денервации дополнительные терминалы, образовавшиеся в результате спрутинга, реиннервируют концевые пластинки, тогда как при миопатиях отмечается расширение концевой пластинки или арборизация без коллатерального спрутинга [39]. Однако при БДН описаны оба процесса — как коллатеральный спрутинг, характерный для прогрессирующей гибели мотонейронов, что подразумевает денервацию и реиннервацию, так и множественная иннервация, имеющая место при миопатиях. Подобные «миопатические изменения» выявляются на ранних стадиях БАС и в мышцах больных БАС с быстрым прогрессированием [25].

Работы, посвященные изучению ДРП с помощью игольчатой ЭМГ при нервно-мышечных заболеваниях в динамике, в том числе при БДН, малочисленны [9, 105]. Это связано с широким применением стимуляционных методик (подсчет количества ДЕ, в том числе методики множественной стимуляции) для изучения динамики заболевания, в частности исследования эффективности лекарств. Преимуществом этих методик по сравнению с игольчатой ЭМГ является неинвазивность. В то же время недостатками методов подсчета ДЕ являются: 1) возможность ошибочной регистрации возбуждения одной и той же группы ДЕ (что возможно и при игольчатой ЭМГ), 2) ошибка в результате способности отдельных групп ДЕ возбуждаться не при стимуляции, а только при небольшом произвольном сокращении (что исключено при игольчатой ЭМГ), 3) эти исследования проводятся только в ограниченной группе мышц (в основном дистальных, которые страдают в большей степени), что не позволяет оценить ДРП в более сохранных мышцах, где больше выражены процессы компенсации, тогда как с помощью игольчатой ЭМГ можно исследовать любую мышцу с известными нормативными показателями [27, 54, 83]. Игольчатые методики (исследование плотности мышечных волокон и макроЭМГ) не уступают подсчету ДЕ в воспроизводимости повторных результатов. В исследовании M. Bromberg и соавт. доказана высокая воспроизводимость результатов повторных измерений числа ДЕ с помощью

игольчатой ЭМГ: коэффициенты корреляции между ними составили 0,83; 0,98 и 0,65 соответственно [27, 83].

Исследования динамики ДРП с помощью подсчета ДЕ показали, что на начальных стадиях БДН темпы гибели ДЕ выше, чем на поздних стадиях, то есть динамика ДРП носит нелинейный характер; при этом более быстрый темп гибели ДЕ на начальных стадиях болезни коррелирует с худшим, а более быстрый темп нарастания плотности мышечных волокон — с лучшим прогнозом выживания [41, 70].

Рядом исследователей отмечено несоответствие темпов падения мышечной силы, темпов гибели ДЕ и показателей игольчатой ЭМГ при БАС/БДН. Такое несоответствие может быть связано с тремя группами причин. Во-первых, для БАС характерны морфологические особенности ДРП — на начальных стадиях БАС количество нервных терминалей преобладает над количеством мышечных волокон, а концевые пластинки на мышечных волокнах имеют большие размеры, что предполагает большой резерв компенсации, чем, например, при невралной денервации [9, 28, 92]. Показано, что у больных с медленным прогрессированием БАС при подсчете ДЕ в динамике периодически может регистрироваться низкое, но впоследствии более высокое количество ДЕ, а при макроЭМГ — периодически низкая, а впоследствии более высокая амплитуда потенциалов, что косвенно свидетельствует о возвратно-поступательном характере ДРП и чередовании процессов уменьшения и увеличения компенсации [4, 41, 93]. Во-вторых, выраженность пареза может доминировать над изменениями количества ДЕ и выраженностью ДРП, если преобладает его центральный компонент, не связанный с поражением ПМН [3, 27]. В-третьих, суммарный показатель изометрической силы регистрируется в результате напряжения нескольких мышц-синергистов, тогда как подсчет ДЕ и игольчатая ЭМГ проводятся лишь в одной мышце [27, 54].

Наиболее комплексно особенности ДРП при заболеваниях мотонейрона с помощью игольчатой ЭМГ были изучены в отечественной работе А.В. Кевиша [9]. Основными анализируемыми параметрами при игольчатой ЭМГ является выраженность спонтанной активности, длительность, а также амплитуда и полифазия ПДЕ. Работа А.В. Кевиша является одним из трудов Центра нервно-мышечной патологии РАМН, подтверждающим концепцию стадийности течения ДРП. В последующем эта концепция была подтверждена в других работах Центра нервно-мышечной патологии, результаты которых были использованы для проведения настоящего исследования [3, 4, 6, 8]. На выборках больных с заболеваниями мотонейронов (полиомиелит, миелопатии, сирингомиелия, БДН, спинальные и невралные амиотрофии, пирамидные дегенерации), обследованных в динамике с интервалом 3–6 месяцев, А.В. Кевиш показал, что с течением заболевания средняя длительность потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) в мышцах на начальных стадиях заболеваний мотонейрона уменьшается, а средняя амплитуда увеличивается (1-я и 2-я стадии ДРП). Впоследствии средние длительность и амплитуда сонаправленно увеличиваются (3–5-я стадии ДРП).

С учетом патоморфологических и электромиографических данных ДРП можно представить следующим образом [6, 27, 92, 93, 102, 105].

В норме мышечные волокна, иннервируемые различными мотонейронами (то есть мышечные волокна различных ДЕ), располагаются в мышце мозаично, как показано на рис. 6.1, а, где они обозначены «квадратами», «кружками», «треугольниками» и «ромбами». ДЕ характеризуются нормальной длительностью (в пределах $\pm 13\%$) от возрастной величины, спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций (ПФ), положительных острых волн (ПОВ) и потенциалов фасцикуляций (ПФЦ) отсутствует. При гибели мотонейрона, иннервирующего «ромбы», в денервированных мышечных волокнах усиливается холиночувствительность за счет расширения концевых пластинок, и появляется спонтанная активность. Терминалы соседних мотонейронов, реагируя на продукты распада дегенерирующих мышечных волокон (или на отсутствие ретроградно доставляемых

нейротрофических факторов), начинают реиннервировать их, и таким образом «ромбы» превращаются в «квадраты», «кружки» и «треугольники». При этом в мышце утрачивается мозаичная структура: мышечные волокна, принадлежащие различным ДЕ, начинают располагаться компактными пучками, что сопровождается уменьшением территорий ДЕ и снижением средней длительности ПДЕ, а также увеличением плотности расположения ДЕ и увеличением средней амплитуды ПДЕ. Наконец, возбуждение по терминалам функционально перегруженных мотонейронов перестает проводиться синхронно, что сопровождается увеличением полифазии ПДЕ. Это соответствует 1-й и 2-й стадиям ДРП (рис. 6.1, б). Функционально перегруженные мотонейроны, помимо этого, обмениваются между собой мышечными волокнами («отдавая» те, для реиннервации которых необходимы более длинные терминалы, и «принимая» те, для реиннервации которых терминалы могут быть короче), и таким образом структура новых ДЕ становится еще более компактной. Это сопровождается небольшим повышением средней амплитуды при неизменной длительности ПДЕ (рис. 6.1, в). В дальнейшем, при гибели мотонейрона, иннервирующего «треугольники», соседние мотонейроны реиннервируют их, и они превращаются в «кружки» и «квадраты». Это сопровождается увеличением территории ДЕ, а следовательно, уже увеличением средней длительности ПДЕ. Параллельно с этим плотность расположения ДЕ также увеличивается, что сопровождается увеличением средней амплитуды ПДЕ. И вновь увеличивается полифазия, поскольку сохранные мотонейроны становятся еще более функционально перегруженными и импульсы по концевым терминалам начинают проходить к мышечным волокнам еще более асинхронно. Это соответствует 3–5-й стадиям ДРП (рис. 6.1, г). Наконец, когда мотонейроны, иннервирующие «квадраты» и «кружки», начинают дегенерировать сами, наступает нулевая стадия ДРП, в мышце выявляются «гигантские» по амплитуде и длительности полифазные ДЕ и «распадающиеся» ДЕ (рис. 6.1, д).

В исследовании А.В. Кевиша 1-я и 2-я стадии ДРП выявлялись в 10,7% мышцу при БДН, в 21,4% мышцу при невралгических и спинальных амиотрофиях, в 60% мышцу у больных с пирамидными дегенерациями и в 42% мышцу у больных миелопатиями и сирингомиелией. Эти мышцы были клинически менее пораженными. В клинически более пораженных мышцах при указанных формах патологии автор выявлял 3-ю, 4-ю и 5-ю стадии ДРП. Вместе с тем автор не обнаружил корреляции между выраженностью пареза в мышце и стадией ДРП и ввел интегральный показатель эффективности реиннервации. Так, при эффективной реиннервации стадии ДРП нарастали параллельно с усилением пареза или опережали развитие пареза; кроме того, эффективность реиннервации сопровождалась преобладанием спонтанной активности двигательных единиц (САДЕ), то есть фасцикуляций, над спонтанной активностью мышечных волокон (САМВ), то есть ПФ и ПОВ. При неэффективной реиннервации стадии ДРП отставали от пареза и САМВ преобладала над САДЕ [9].

В своей работе А.В. Кевиш делает вывод о том, что при дифференциальной диагностике злокачественных (БАС) и доброкачественных заболеваний мотонейрона (ДЗМН) при исследовании наиболее пораженных мышц следует уделять внимание факту наличия «гигантских» и «распадающихся» ДЕ, а также ДЕ, «нетипичных» для поражения мотонейрона (то есть ДЕ «демиелинизирующего типа» с высокой длительностью, нормальной амплитудой и высокой полифазией), которые являются дифференциальным признаком БАС, но не ДЗМН. Также в работе сделан важный вывод о том, что сама по себе стадия ДРП не может характеризовать функциональное состояние ДЕ в мышце; она лишь указывает на относительное количество сохранных мотонейронов, осуществляющих реиннервацию мышечных волокон, то есть пула мотонейронов, более резистентных к нейропатии. Прогностическим критерием является интегральный показатель эффективности реиннервации (то есть сочетание стадии ДРП и мышечной силы), на которую, по-видимому, может оказывать влияние не только количество сохранных мотонейронов, но и другие факторы, на-

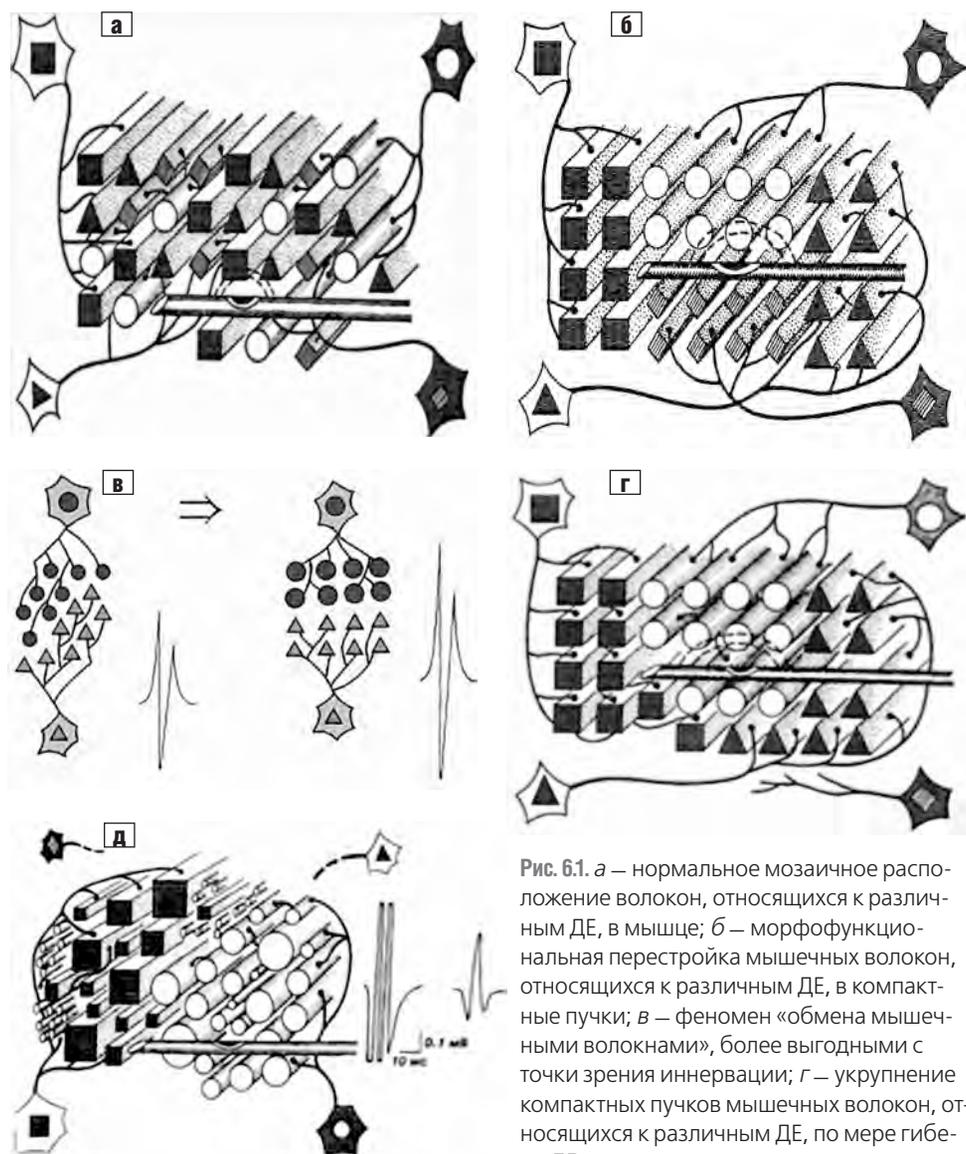


Рис. 6.1. а – нормальное мозаичное расположение волокон, относящихся к различным ДЕ, в мышце; б – морфофункциональная перестройка мышечных волокон, относящихся к различным ДЕ, в компактные пучки; в – феномен «обмена мышечными волокнами», более выгодными с точки зрения иннервации; г – укрупнение компактных пучков мышечных волокон, относящихся к различным ДЕ, по мере гибели ДЕ; д – декомпенсация реиннервации [рисунки а, б, г, д из Б.М. Гехт, Л.Ф. Касаткина, М.И. Самойлов, А.Г. Санадзе «Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний», 1997 (с разрешения)].

пример наличие дополнительного центрального компонента пареза, снижающего эффективность реиннервации.

Процитированные выше работы отечественных и зарубежных авторов оставляют нерешенным ряд вопросов, а именно: 1) какова выраженность изменений в зависимости от близости мышцы к первичному уровню сегментарного поражения на более и менее клинически пораженной стороне, что является важной информацией как в методологическом плане при обследовании больного, так и для общих фундаментальных представлений о топическом распределении дегенерации мотонейронов, 2) что происходит с ДРП в более

Глава 13

Паллиативная терапия БАС

Г.Н. Левицкий, Е.Д. Федоров, М.Г. Полуэктов

Данная глава посвящена терапии отдельных симптомов БАС. Многие из них хорошо поддаются лечению, что позволяет в ряде случаев продлить больным жизнь, а в большинстве — улучшить качество жизни как самих больных, так и тех, кто находится с ними рядом и осуществляет за ними уход. Это и есть две основные задачи паллиативной терапии. Некоторые симптомы, влияющие на продолжительность и качество жизни, например бульбарные нарушения, могут возникать при поражении одного сегментарного уровня. Другие требующие коррекции симптомы связаны с поражением различных уровней сегментарной иннервации (например, дыхательная недостаточность — ДН). Ряд лекарственных средств помогает контролировать несколько симптомов БАС (например, amitриптилин влияет на интенсивность слюнотечения и уровень депрессии). Наличие этих внутренних взаимосвязей обосновывает необходимость коллегиального мультидисциплинарного подхода к паллиативной терапии. Не менее важна коррекция психологических нарушений, поскольку их раннее выявление и своевременное частичное или полное устранение нередко позволяют провести более полные лечебные мероприятия, улучшить сотрудничество пациента, осознающего неизлечимый и фатальный характер заболевания. Следует отметить, что эффективность многих симптоматических средств при БАС научно не доказана в связи с методологическими трудностями проведения клинических испытаний. Такие препараты применяются эмпирически, и, следовательно, суждение о целесообразности их применения носит лишь рекомендательный характер. При коррекции тех или иных симптомов БАС необходимо следовать общим стратегическим и этическим принципам ведения больных от начала болезни до ее терминальной стадии, что обсуждалось в предыдущей главе. В условиях ограниченных возможностей медицинской помощи больным следует учитывать и социальные аспекты терапии, что будет подробно обсуждено в главе 14.

Комплексный и мультидисциплинарный подход к паллиативной терапии БАС с участием неврологов, психиатров, логопедов, специалистов по лечебной физкультуре и эрготе-

рапевтов, нутрициологов, хирургов, пульмонологов и социальных работников строится в соответствии с общей концепцией реабилитации. Реабилитация — это процесс, помогающий больному достичь наиболее полного физического, психологического, социального, профессионального, бытового, досугового и образовательного потенциала при имеющихся анатомических и психологических нарушениях, ограничениях со стороны окружающей обстановки, а также жизненных планах и установках [67]. БАС является прогрессирующим заболеванием, при котором задачи комплексной реабилитации постоянно меняются с учетом нарастающих неврологических и соматических нарушений, поэтому при БАС процесс реабилитации, в отличие от непрогрессирующих заболеваний, полностью носит паллиативный характер, так как невозможно добиться полной стабилизации или регресса каких-либо симптомов. Это требует непрерывного динамического наблюдения и своевременного планирования и проведения тех или иных реабилитационных мероприятий, которые могут оказаться уже ненужными или неэффективными, если отдельным симптомам внимание будет уделяться позже, чем это следует. В процессе реабилитации в каждом индивидуальном случае необходимо, с одной стороны, стремиться к поэтапности паллиативной терапии, то есть осуществлять целенаправленную коррекцию лишь тех симптомов, которые уже имеются у больного. Преждевременное обсуждение симптомов, которые могут возникнуть в будущем, может психологически травмировать пациента и негативно повлиять на сотрудничество с врачами. С другой стороны, оповещать больного о необходимости вмешательств, которые касаются жизнеугрожающих нарушений глотания и дыхания, необходимо заранее, но лишь с того момента, когда появились первые признаки этих симптомов, пусть даже инструментальные. Прежде чем проводить гастростомию или НПВА, необходимо достичь психологической адаптации больного к новым условиям течения болезни, а впоследствии физически адаптировать его к энтеральному питанию и вспомогательному дыханию, что особенно важно в последнем случае. Необходимо помнить, что принятие решения о проведении того или иного вида терапии должно основываться на согласии больного, но такое согласие в значительной степени зависит от профессионального умения членов мультидисциплинарной бригады БАС к комплексному обоснованию и психологической адаптации больного перед тем, как он примет то или иное решение. В беседе с больными необходимо подчеркивать, что любое вспомогательное устройство или медицинское вмешательство, будь то ремень для поднятия бедра или гастростома, не «приклеивает» к пациенту ярлык инвалида, а, напротив, частично избавляет его от инвалидности.

13.1. Коррекция общих симптомов

Фасцикуляции и крампи

На начальных этапах заболевания, еще до появления парезов, отношение больных к фасцикуляциям и крампи различно и во многом зависит от степени внимания больных к собственному здоровью. Одни не обращают на них внимания, другие, напротив, проявляют чрезмерное волнение, вне зависимости от выраженности симптомов. Как уже говорилось в главе 4, при БАС фасцикуляции и крампи привлекают к себе внимание в качестве первого симптома лишь у 9% больных. Крампи могут возникать после значимой физической нагрузки или во сне и при болезненности могут его нарушать. Их следует отличать от синдрома беспокойных ног и миоклоний, которые тоже могут наблюдаться у больных БАС. Если подергивания безболезненны, лечения на начальном этапе болезни, как правило, не требуется. Кроме того, фасцикуляции являются генерализованными на первых этапах болезни столь же редко, как и являются первым ее симптомом. В большинстве случаев они сами по себе не указывают на диагноз БАС, категория которого может быть

лишь «вероятной» или даже «подозреваемой», и невозможно определить их генез без динамического наблюдения и повторной ЭМГ. Поэтому многие исследователи не рекомендуют полностью медикаментозно устранять эти симптомы из соображений своевременной постановки диагноза.

По мере течения заболевания, уже проявившегося парезами, амиотрофиями и пирамидными симптомами, когда достоверность диагностической категории БАС увеличивается, пациенты замечают, что инвалидизирующие симптомы (парезы и атрофии) впоследствии развиваются в тех мышцах, где отмечались фасцикуляции и крампи. На данной стадии их выраженность надо уменьшать, даже если они не болезненны, но являются достаточно значимой жалобой, вызывающей тревогу у пациента.

Клинических испытаний медикаментозного уменьшения фасцикуляций и крампи при БАС не проводилось в связи с тем, что они не являются инвалидизирующими симптомами, и их коррекция происходит в случаях, когда применяются другие средства с эффектами снижения возбудимости нейронов (например, рилузол). На основании эмпирического опыта рекомендуется применять карбамазепин в дозе по 100 мг 2 раза в день или баклофен в дозе по 10–20 мг 2–3 раза в день. В качестве альтернативных карбамазепину антиконвульсантов можно использовать лоразепам в дозе по 0,5–1 мг до 2 раз в день, диазепам по 5 мг 1–3 раза в день, габапентин (нейронтин) 300–600 мг/сут (в 2 приема) или дифенин в дозе 117 мг в 2 приема. В качестве альтернативного баклофену противоспастического средства можно применять тизанидин (сирдалуд) с постепенным увеличением дозы до 8 мг (4 таблетки) в сутки. При выраженных крампи возможно применение кардиотропных мембраностабилизирующих препаратов — сульфат хинидина в дозе по 300 мг 1–3 раза в сутки. Наиболее безопасным и экономически выгодным является карбамазепин, поскольку остальные перечисленные препараты могут оказывать побочные эффекты, требующие их отмены, требовать рецептурной прописи либо быть существенно дороже при сравнимой эффективности. По этим же причинам при подборе наиболее эффективного препарата следует стремиться к монотерапии для устранения симптома. Некоторые препараты могут быть противопоказаны по уже существующим заболеваниям. Так, например, хинидин нежелателен при ишемической болезни сердца с блокадами ножек пучка Гиса, а также чаще вызывает тромбоцитопению по сравнению с другими средствами, а дифенин не показан при преморбидной патологии печени. Оба эти препарата нежелательны у пожилых больных в связи с риском кумуляции [99]. Рилузол уменьшает и фасцикуляции, и спастичность, в связи с чем дозы вышеуказанных препаратов на фоне его применения могут быть уменьшены либо, в зависимости от ощущений больного, они вообще могут не использоваться, особенно у категорий больных, у которых концентрации рилузола в сыворотке максимальны: женщины, некурящие пациенты [64]. По мере прогрессирования болезни выраженность фасцикуляций и крампи уменьшается в связи с дегенерацией все большего числа ПМН, соответственно, данные препараты могут быть отменены еще до выраженного ограничения самообслуживания и наступления терминальной стадии заболевания.

Спастическое повышение мышечного тонуса

Спастическое повышение мышечного тонуса (или спастичность) при БАС связано с дегенерацией ЦМН в двигательной коре головного мозга и аксонов ЦМН в спинном мозге. Этот симптом наблюдается у относительно небольшого числа больных в начальной и терминальной стадиях болезни и у большего числа — в развернутой стадии, что связано с редкостью пирамидного варианта БАС, диагностируемого уже в дебюте болезни (18,4% случаев, см. главу 4), меньшей распространенностью спастичности по сравнению с другими пирамидными симптомами (парезы, гиперрефлексия и патологические пирамидные знаки) при классическом варианте заболевания, в том числе на развернутой стадии, а также