

Боковой амиотрофический склероз - современные перспективы лечения

РНПЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, Минск

Боковой амиотрофический склероз (БАС) - самое распространенное нейродегенеративное заболевание нервной системы из группы болезни двигательного нейрона (БДН) с поражением моторных нейронов коры, мозгового ствола, передних рогов спинного мозга, характеризующееся неуклонным прогрессирующим и развитием мышечных атрофий, спастичности, пирамидных знаков. Болезнь поражает лиц трудоспособного и зрелого возраста, приводя в конечном итоге к гибели больных и чаще всего от дыхательной недостаточности.

Распространенность заболевания в среднем составляет 2-5 случаев на 100 000 населения, в 90% это спорадические случаи. Лишь 5-10% приходится на наследственные формы, из них у 1/5 больных выявлена доминантная мутация фермента супероксиддисмутазы (СОД-1), который играет важную роль в поддержании нормального уровня свободных радикалов. Клинических и патоморфологических различий в течение заболевания среди семейных и спорадических случаев не выявлено. К достоверным факторам риска развития БАС относят возраст старше 50 лет, мужской пол, наследственную предрасположенность, проживание в сельской местности, курение [2,4,5,10,15,16]. Патогенетические механизмы БАС продолжают активно изучаться, предложено множество гипотез, ни одна из которых в полной мере не является окончательной: теория глутаматной эксайтотоксичности в основе которой нарушения транспортной глутамат/аспартатной системы в моторных областях ЦНС, с избыточным накоплением возбуждающих кислот в данных областях; аутоиммунная теория с образованием антител у больных БАС к различным типам Са-каналов, что приводит через известный каскад реакций к гибели клетки; теория недостатка нейротрофического фактора в моторных областях спинного и головного мозга; последнее время активно обсуждается гипотеза митохондриальной дисфункции вследствие повышенной проницаемости митохондриальных мембран, выявленной у больных БАС [3,6,10-13,20,21].

Согласно классификации F. Norris структура БДН выглядит следующим образом [18]:

- БАС составляет 80% всех случаев;
- прогрессирующий бульбарный паралич - 10%;
- прогрессирующая мышечная атрофия - 8%;
- первичный боковой склероз (изолированное медленно прогрессирующее поражение центрального мотонейрона) - 2%.

По дебюту БАС F. Norris и соавт. выделяют [18]:

- шейный;
- грудной с развитием первичной слабости в мышцах спины и живота;
- поясничный;
- диффузный.

По темпам прогрессирования выделяют быстро-, средне- и медленно прогрессирующие типы, в зависимости от снижения балльной оценки по функциональным шкалам за определенный промежуток времени (6 или 12 месяцев) []. Неблагоприятными прогностическими факторами, указывающими на быстрое

прогрессирование заболевания являются ранний дебют болезни, короткий промежуток между первыми симптомами БАС и установлением диагноза, а также мужской пол [18,10].

По классификации отечественных авторов (Хондкариана О.А. и соавт., 1978 г.), которая тоже широко применяется в нашей стране выделяют, следующие формы БАС [7]:

- высокая (церебральная) - характеризуется избирательным поражением двигательных нейронов передней центральной извилины, кортикоспинальных и кортикобульбарных трактов. Ведет в клинике спастическим тетра- или парапарез с псевдобульбарным синдромом, с минимальными проявлениями поражения периферических двигательных нейронов. Наблюдается у 1-2% случаев.

- бульбарная - доминирует поражение ядер каудальной группы черепных нервов с последующим присоединением пирамидных знаков, амиотрофий, отмечается у 25% больных.

- шейно-грудная форма - развивается смешанный парез в руках и спастический парез в ногах (50%).

- пояснично-крестцовая форма - начало заболевания с нижнего вялого парапареза с восходящим течением (20-25%).

Для диагностики заболевания кроме анализа клинической картины (сочетания периферических параличей с пирамидными знаками, наличия фасцикуляций, бульбарного и/или псевдобульбарного синдрома и т.д.), важное значение имеет электромиография (ЭНМГ) с целью идентификации денервационного процесса и уточнения уровня поражения, МРТ ГМ для исключения другой потенциально излечимой патологии, сопровождающейся сходной симптоматикой на первых стадиях патологического процесса, при выполнении биопсии мышц отмечаются признаки денервационной атрофии, иногда опережающие изменения на ЭНМГ.

Согласно модифицированным Эль-Эскорианским диагностическим критериям БАС, (принятыми World Federation of Neurology, 2003 г.) для постановки диагноза необходимо [19] :

А - наличие:

A1- очевидных признаков дегенерации нижнего мотонейрона на основе клинического, электронейромиографического или патогистологического исследования.

A2- очевидных признаков дегенерации верхнего мотонейрона на основе клинического исследования и

A3- установление факта распространения симптомов от одной области к другим на основе анамнестических данных или клинического наблюдения.

Вместе с

В- отсутствием:

В1- электрофизиологических и патогистологических доказательств наличия иного заболевания, которое могло бы объяснить признаки дегенерации нижнего и/или верхнего мотонейрона, и

В2- нейровизуализационные доказательства наличия иного заболевания, что могло бы объяснить выявленные клинические и электрофизиологические изменения.

1. Клиническое обследование в диагностике БАС:

В ходе сбора анамнеза, терапевтического и неврологического обследования необходимо выявить доказательства дегенерации верхнего и/или нижнего

мотонейронов на четырех уровнях (головной мозг, шейный, грудной или пояснично-крестцовый отделы спинного мозга). Обязательным является использование вспомогательных методов диагностики (электродиагностики, нейровизуализации, клинико-лабораторных методов) для исключения иной патологии. Клинический диагноз БАС без патогистологического подтверждения может иметь различные уровни достоверности при выявлении клинических признаков совместного поражения верхнего и нижнего мотонейрона в одной анатомической области: мозгового ствола (бульбарный мотонейрон), шейного, грудного или поясничного отделов спинного мозга (мотонейроны переднего рога). Термины: «клинически достоверный БАС /вероятный БАС /возможный БАС и подозрение на БАС» обычно применяются для описания уровней диагностической достоверности:

- клинически достоверный БАС - устанавливается при наличии только клинических доказательств: наличия явных признаков поражения как верхнего, так и нижнего мотонейрона на трех уровнях;

- клинически вероятный БАС - при наличии только клинических признаков поражения верхнего и нижнего мотонейрона не менее чем в двух областях, при обязательном условии наличия признаков поражения верхнего мотонейрона рострально по отношению к нижнему мотонейрону;

- клинически возможный - устанавливается при наличии клинических признаков дисфункции верхнего и нижнего мотонейрона только в одной области; или верхнего мотонейрона в одной области в сочетании с дисфункцией нижнего мотонейрона, как минимум, на 2-х уровнях (по данным ЭНМГ);

- подозрение на БАС - устанавливается при наличии клинических признаков дисфункции как верхнего, так и нижнего мотонейрона только в одной области, или только верхнего мотонейрона или при обнаружении признаков дегенерации нижнего мотонейрона рострально по отношению к верхнему мотонейрону. Эта категория исключена из модифицированных Эль-Эскорианских критериев БАС.

Достоверность диагноза повышается при выявлении наследственной передачи определенной генетической мутации.

2. Электрофизиологические исследования в диагностике БАС

Целью данных исследований является:

- подтверждение дисфункции нижнего мотонейрона в клинически заинтересованных областях;
- выявление электрофизиологических доказательств дисфункции нижнего мотонейрона в клинически интактных областях;
- исключить другие патофизиологические процессы.

3. Нейровизуализация в диагностике БАС

Нейровизуализация должна быть проведена с целью исключения других патологических состояний приводящих к дисфункции нижнего и верхнего мотонейронов. В настоящее время нет нейровизуализационных критериев, позволяющих подтвердить диагноз БАС. Редко при магнитно-резонансной томографии головного мозга в T2-режиме возможно выявление усиления сигнала от кортико-спинальных трактов.

При неопределенности в постановке диагноза БАС диагностический процесс включает повторные клинические осмотры для верификации прогрессирования заболевания, повторные электрофизиологические и/или нейровизуализационные

исследования, использование лабораторных методов исследования для исключения иной патологии.

4. Патогистологические исследования в диагностике БАС

Диагноз спорадического БАС может быть установлен или исключен по результатам прижизненной мышечной биопсии, а также по результатам аутопсии [10,19].

За период с 2005 по май 2008 годы на базе неврологических отделений РНПЦ неврологии и нейрохирургии наблюдалось 55 больных БАС. Средний возраст пациентов составил $53,5 \pm 1,54$ года, преобладали мужчины - 31 больной (56,4%), что типично для данной патологии. Длительность заболевания варьировала от 4 до 60 месяцев, в среднем $19 \pm 2,2$ мес. Практически в половине случаев (49,1%) диагноз при поступлении был ошибочным: вертеброгенная шейная миелопатия (в 6 случаях), дисциркуляторная энцефалопатия (у 4 больных), последствия перенесенной нейроинфекции - в 3 случаях, энцефалит и объемное образование по 2 наблюдения, инфаркт мозга в вертебро-базиллярном бассейне артерий, миастения, невральная амиотрофия, мышечная дистония, сирингомиелия, нейроборрелиз, мультифокальная двигательная нейропатия по 1 случаю. Приведенные данные показывают определенные сложности у неврологов в правильной постановке диагноза БАС или отнесения его к БДН. По формам заболевания наблюдалось следующее распределение: шейно-грудная форма в 37,1% случаев, пояснично-крестцовая форма - 34,3%, бульбарная форма - 28,6%, в 1 случае выставлен первичный боковой склероз. Практически все больные теряли работу в течение 6-12 месяцев от начала заболевания. Постановка диагноза БАС является приговором для пациента, так как эффективного лечения болезни на данный момент не существует, требует тщательности и обдуманности со стороны невролога, соответствия модифицированным международным критериям постановки диагноза БАС приведенным выше.

В настоящее время единственным препаратом в мире с доказанной эффективностью, который продлевает жизнь больным БАС в среднем на 3 месяца является рилузол, который тормозит высвобождение из нейронов возбуждающей аминокислоты глутамата, избыток последнего запускает процесс дегенерации нейронов [10]. Препарат назначается по рекомендациям European Federation of Neurological Society (Европейской Федерации Неврологических сообществ) сразу после уточнения диагноза [10]. Однако стоит отметить что эффективность рилузола крайне низка и экспертами этот препарат расценивается лишь как основа для разработки препаратов последующих поколений. На территории нашей страны рилузол не зарегистрирован. В эксперименте показан дозозависимый эффект рекомбинантного человеческого эритропоэтина в виде замедления прогрессирования заболевания, снижения уровня воспалительных цитокинов, некоторого увеличения продолжительности жизни больных БАС, исследования продолжаются [23].

С целью уменьшения выраженности определенных симптомов болезни и поддержания качества жизни больного применяется наиболее доступная в нашей стране паллиативная терапия.

Так, для уменьшения крампи и фасцикуляций препаратом выбора является карбамазепин 200-600 мг/сут, препараты магния, фенитоин (у нас применяется редко в связи с тяжестью побочных эффектов), верапамил.

Повышение мышечного тонуса по спастическому типу корригируется миорелаксантами: баклофеном, мидокалмом, тизанидином, показаны немедикаментозные методы воздействия: регулярные физические упражнения и гидротерапия в бассейне с теплой водой (32-34°C).

Возможно назначение метаболических миотропных препаратов карнитин, мидокалм до 15 мг/сут. Однако следует помнить, что применение этой группы лекарственных средств не показано при значительном снижении мышечной силы, так как способствуют усилению катаболизма мышц. Поэтому при выраженном снижении двигательной активности не показано и назначение нандролона, который кроме указанного негетивного эффекта ведет к развитию импотенции [10].

Бульбарно-псевдобульбарные нарушения - наиболее грозные симптомы БАС, плохо поддающиеся коррекции, резко снижающие качество жизни больных, приводящие к тяжелым осложнениям (развитие оппортунистической инфекции, аспирационные пневмонии). К сожалению, эти нарушения встречаются у 67% больных БАС. К ранним проявлениям этого симптомокомплекса относится дизартрия, которая в зависимости от характера поражения может быть спастической с назофонией или вялой в виде осиплости голоса. При спастической дизартрии применяют препараты, снижающие мышечный тонус, кубики льда на язык, при любом типе дизартрии рекомендуют использовать краткие и простые речевые конструкции для облегчения коммуникации с окружающими. Развивающаяся дисфагия из-за невозможности сглатывать слюну и приводит к слюнотечению. Кроме рекомендаций по санации полости рта (полоскание антисептическими растворами, чистка зубов), ограничению по приему продуктов, сгущающих слюну (кефир, йогурт, др. кисломолочные продукты), показано назначение amitриптилина 100 мг/сут на ночь.

Также показаны муколитики (N-ацетилцистеин 200-400 мг 3 раза в день), бронхолитики для адекватной санации трахеобронхиального дерева. Прогрессирование дисфагии ведет к развитию алиментарной недостаточности, вторичного иммунодефицита. Поэтому больному рекомендуют гомогенные полутвердые продукты (пюре, суфле, каши и т.д.), прием пищи только в вертикальном положении, при необходимости выполняют эндоскопическую гастростомию.

Лечение депрессии, эмоциональной лабильности проводят amitриптилином, флуоксетином. При наличии апноэ во сне назначают флуоксетин 20 мг/сут на ночь курсом 3 месяца.

С целью определения выраженности дыхательных нарушений проводят спирометрию и полисомнографию. При потребности во вспомогательном дыхании решают вопрос о переводе на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) или о проведении трахеостомии.

Известно, что около 80% мотонейронов погибает до развития симптоматики, что значительно затрудняет поиск эффективных лечебных технологий, так как оставшимся 20% клеток сложно компенсировать весомый недостаток мотонейронов. Между тем научные исследования направлены не только на поиск новых лекарственных средств, но и на разработку новых способов их доставки непосредственно к мотонейронам с помощью вирусных носителей, РНК-вмешательства мишенью которых является вытеснение мутантного гена из молекулы ДНК, применение стволовых нейрональных клеток. В настоящее время эти методы

активно тестируются на мышах, трансгенных по мутациям гена СОД-1. Получены предварительные обнадеживающие результаты [23].

Одним из перспективных направлений в поиске эффективных методик по лечению БАС являются клеточные технологии с использованием стволовых клеток с целью замещения в организме поврежденных и изношенных клеток и тканей. Программы по исследованию и возможностям применения стволовых клеток существуют во многих развитых странах [1, 22]. Особого внимания заслуживают методики с использованием аутологичного материала, то есть использование собственных стволовых клеток больного, поскольку по сравнению с трансплантацией эмбриональных стволовых клеток это более простой, более дешевый метод и по имеющейся информации с отсутствием риска развития новообразований [8]. В нашей стране есть успешный опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении больных рассеянным склерозом [9].

Интерес к использованию клеток костного мозга велик не только из-за его аутогенного применения для регуляторной поддержки процессов восстановительной регенерации поврежденных тканей, но и возможностью возмещения дефицита клеток в тканях, которые имеют мезенхимальное происхождение [1, 8]. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются ретикулярной стромой костного мозга. Доказано, что МСК присутствуют во взрослом костном мозге и могут пролиферировать как недифференцированные клетки, а также обладают способностью дифференцироваться в ткани мезенхимального происхождения (кость, хрящ, жир, сухожилия, мышцы, строму), а по недавно полученным данным также в нейрональном и глиальном направлении [14]. Это дает основание считать, что при введении клеток костного мозга в соответствующее микроокружение, предварительно выдержав в специфических условиях *in vitro*, они способны будут осуществлять заместительную и морфорегулирующую функцию на паренхиматозные ткани [8,14].

Проведены исследования по аутоотрансплантации МСК больным БАС интраспинально в суспензии аутологичного ликвора с помощью микроинжектора. Из побочных эффектов наблюдалась межреберная боль иррадирующего характера, дизестезия в области ноги, ухудшения состояния пациентов не наблюдалось. Не было обнаружено каких-либо признаков злокачественной пролиферации или модификации клеток. Полученные данные показали безопасность введения МСК без риска возникновения эктопических очагов оссификации [17].

Отсутствие эффективного лечения, неуклонное прогрессирование заболевания с резким ухудшением и сокращением жизни больных БАС диктует необходимость активных научных поисков и дальнейших исследований. Одним из таких направлений стали клеточные технологии с применением стволовых клеток при БАС.

Литература

1. Вермель, А. Е. Стволовые клетки: общая характеристика и перспективы применения в клинической практике // Клиническая медицина. 2004;1:5-11.
2. Завалишин, И. А., Захарова, М. Н. Боковой амиотрофический склероз. Неврологич. журнал. 1998.
3. Захарова, М. Н. Боковой амиотрофический склероз и окислительный стресс: автореф. дис. М., 2001.
4. Иллариошкин, С. Н. Конформационные болезни мозга. М., 2002.

5. Скворцова, В. И., Слонимский, П. А., Шадрина, М. И. и др. Полиморфизм генов системы детоксикации и предрасположенность к болезни двигательного нейрона в российской популяции // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсокова. 2006;106: 1: 4-13.
6. Столяров, И. Д., Головкин, В. И., Петров, А. М. Современные взгляды и подходы к лечению бокового амиотрофического склероза // Невролог. журнал. 1999. № 3. С. 43-48.
7. Хондкариан, О. А., Бунина, Т. Л., Завалишин, И. А. Боковой амиотрофический склероз. М.: «Медицина», 1978, 264 с.
8. Шумаков, В. И., Онищенко, Н. А., Крашенников, М. Е., Зайденов В. А., Потапов, И. В. и др. Костный мозг как источник получения мезенхимальных клеток для восстановительной терапии поврежденных органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002; 4: 7-11.
9. Федулов, А. С., Усс, А. Л., Змачинский, В. А., Миланович, Н. Ф. и др. Комплексное лечение больных рассеянным склерозом с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. 2007. Вып. 8; 53-63.
10. Andersen, E.M., Borasio, G.D., Dengler, R., Hardiman, O. Amyotrophic lateral sclerosis // Eur. J. of Neurol. 2005, 12:921-938.
11. Beal, M. F. Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Ann. Neurol. 1995 357-366.
12. Berlett, B., Stadtman, E. Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress. J. Biol. Chem., 1997; 272: 20313-20316.
13. Couratier, P., Hugon, J., Sindou, P. et al. Cell culture evidence for neuronal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis being linked to glutamate AMPA/kainate receptors. Lancet 1993; 341: 265-268.
14. Deng, W, Obrocka, M, Fischer, I, Prockop, DJ // In vitro differentiation of human marrow stromal cells into early progenitors of neural cells by conditions that increase intracellular cyclic AMP// Biochem Biophys Res Commun. 2001. V. 282. № 1. P. 148-152.
15. Ikonomidou, C., Qin, Y.Q et al. Motor neuron degeneration induced by excitotoxin agonists has features in common with those seen in the SOD-1 transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1996; 55: 211-224.
16. Kunst, CB. Complex genetics of amyotrophic lateral sclerosis. Am J Hum Genet. 2004;75:933-947.
17. Mazzini, L, Fagioli, F, Boccaletti, R, et al. Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2003;4:158-161.
18. Norris, FN J. Neurol Sci 1993; 118:48-55.
19. Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Available at: <http://www.wfnals.org/guidelines/1998elescorial/elescorial1998.htm>. Accessed November 8, 2005.
20. Robberrecht, W, Van Den Bosch, L. Vleminckx Amyotrophic lateral sclerosis: pathogenesis // Acta neurol. belg. 2000: 100:181-187
21. Shulz, J.B., Lindenau, J., et al. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. Eur. J. Biochem. 2000; 267. 4904-4911.
22. Silani, V, Cova, L, Corbo, M, Ciammola, A, Polli, E. Stem-cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2004;364:200-202.

23. Vedlink, JH, Van den Berg, LN, Wokke, JHJ, J. Neurol 2004; 251:491-500.
24. Wiedau-Pasos, M., Goto, J.J., Rabizadeh, S. et al. Altered diactivity of superoxid dismutase in familial amyotrophic lateral sclerosis. Science, 1996; 271: 446-447