



Боковой амиотрофический склероз

Определение

Боковой амиотрофический склероз (БАС, «болезнь Шарко», "болезнь Герига", «болезнь двигательных нейронов») – идиопатическое нейродегенеративное прогрессирующее заболевание неизвестной этиологии, обусловленное избирательным поражением периферических двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер ствола мозга, а также корковых (центральных) мотонейронов и боковых столбов спинного мозга.

Эпидемиология

- **дебютирует в возрасте 40 – 60 лет.** Средний возраст начала заболевания 56 лет. **БАС - болезнь взрослых**, и не наблюдается у лиц моложе 16 лет.
- **Несколько чаще заболевают мужчины** (отношение мужчины-женщины 1,5-3.0: 1).
- БАС является **спорадическим заболеванием** и встречается с частотой 1,5 – 5 случая на 100 000 населения.
- **В 90% случаев БАС носит спорадический, а в 10% - семейный или наследственный характер** как с аутосомно-доминантным (преимущественно), так и с аутосомно-рецессивными типами наследования.
- БАС чаще встречается у мужчин до 55 лет (при этом у них отмечается более раннее начало и быстрое прогрессирование заболевания по сравнению с женщинами); с наступлением менопаузы женщины болеют также часто, как и мужчины;

Этиология

Этиология заболевания не ясна. Обсуждается роль вирусов, иммунологических и метаболических нарушений.

В развитии семейной формы БАС показана роль мутации в гене **супероксиддисмутазы-1** (Cu/Zn-супероксиддисмутаза, SOD1), 21q22-1 хромосома, выявлен также БАС, связанный с 2q33-q35 хромосомой.

Патогенез

Согласно современным представлениям, развитие БАС обусловлено взаимодействием наследственных и экзогенных провоцирующих факторов. Множество патологических изменений в нейронах приводит к предположению, о многовариантном этиологическом факторе.

Расстройства на клеточном уровне при болезни двигательного нейрона обширны и включают:

- изменения в цитоскелете: структурную дезорганизацию нейрофиламентов, что ведет к нарушению аксонального транспорта

- токсичное действие внутриклеточных белковых агрегатов, влияющих на функционирование митохондриального аппарата и нарушение вторичной сборки цитоплазматических белков

- микроглиальную активацию и изменения метаболизма свободных радикалов и глутамата.

В норме SOD-1 ингибирует ИЛ-1 β -конвертирующий фермент. Под действием последнего образуется ИЛ-1 β , инициирующий гибель нейронов после связывания со своим мембранным рецептором. Продукт дефектного гена SOD-1 не способен к ингибированию ИЛ-1 β -конвертирующего фермента, образующийся ИЛ- β индуцирует гибель мотонейронов на различных уровнях нервной системы.

Патогенез

Современные взгляды на патогенез бокового амиотрофического склероза включают в себя представление о большой роли окислительного стресса в развитии этой патологии.

Предполагается, что перекись водорода, может служить аномальным субстратом для конформированной молекулы SOD1. В результате происходит усиление пероксидантных реакций и возрастает продукция токсичных гидроксильных радикалов. Существенная роль окислительного стресса в патогенезе БАС подтверждается биохимическими исследованиями, при которых обнаружилось наличие у больных недостаточности ряда систем антиоксидантной защиты, дисфункции митохондрий, дисметаболизма глутатиона, эксайтотоксина глутамата и механизмов глутаматного транспорта. Возможно, окислительное повреждение белковых мишеней (SOD1, нейрофиламентных белков, альфа-синукленина и т.д.) может облегчать и ускорять их совместную агрегацию, формирование цитоплазматических включений, которые служат субстратом для дальнейших патохимических окислительных реакций.

Классификация

По преимущественной локализации поражения различных мышечных групп выделяют следующие формы бокового амиотрофического склероза:

- шейно-грудная форма (50% случаев)
- бульбарная форма (25% случаев)
- пояснично-крестцовая форма (20 – 25% случаев)
- высокая (церебральная) форма (1 – 2%)

В отдельный вариант БАС выделяют синдромы "БАС-плюс", к которым относят:

- БАС, сочетающийся с лобно-височной деменцией. Имеет чаще всего семейный характер и составляет 5-10% случаев заболевания.
- БАС, сочетающийся с лобной деменцией и паркинсонизмом, и связанный с мутацией 17-й хромосомы.

Классификация

Североамериканская классификация БАС (Hudson A.J. 1990)

Спорадический БАС

1. Классический БАС

Дебюты:

- бульбарный
- шейный
- грудной
- поясничный
- диффузный
- респираторный

2. Прогрессирующий бульбарный паралич

3. Прогрессирующая мышечная атрофия

4. Первичный боковой склероз

Семейный БАС

1. Аутосомно-доминантный

- ассоциированный с мутациями СОД-1
- без мутации СОД-1 (мутации других генов, генетический дефект не известен)

2. Аутосомно-рецессивный

- ассоциированный с мутациями СОД-1
- другие формы (всего известно 10 локусов сцепления)

3. Западно-тихоокеанский комплекс БАС-паркинсонизм-деменция

Классификация

□ **Классификация БАС О.А. Хондкарлана (1978)**

Формы БАС:

- бульбарная
- шейно-грудная
- пояснично-крестцовая
- первично-генерализованная
- высокая

Варианты:

- смешанный (классический) – равномерное поражение ЦМН и ПМН
- сегментарно–ядерный – преимущественное поражение ПМН
- пирамидный (высокая форма БАС) – преимущественное поражение ЦМН

Патоморфология

- **При патоморфологическом исследовании находят:**
 - избирательную атрофию передних двигательных корешков и клеток передних рогов спинного мозга, наиболее выраженные изменения происходят в шейных и поясничных сегментах
 - задние чувствительные корешки остаются нормальными
 - в нервных волокнах боковых кортикоспинальных трактов спинного мозга наблюдается демиелинизация, неравномерное набухание с последующим распадом и гибелью осевых цилиндров, что обычно распространяется и на периферические нервы
 - в некоторых случаях отмечается атрофия прецентральной извилины большого мозга, иногда атрофия захватывает VIII, X и XII пары черепных нервов, наиболее выраженные изменения происходят в ядре подъязычного нерва
 - атрофия или отсутствие мотонейронов, сопровождающиеся умеренным глиозом без признаков воспаления
 - утрата гигантских пирамидных клеток (клетки Беца) двигательной коры
 - дегенерация боковых пирамидных путей спинного мозга
 - атрофия групп мышечных волокон (в составе двигательных единиц)

Клиника

- **Начальные проявления заболевания:**
 - 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

- **Характерные клинические проявления БАС**
Для бокового амиотрофического склероза характерно сочетанное поражение нижнего мотонейрона и поражение верхнего мотонейрона. Признаки поражения нижнего мотонейрона:
 - мышечная слабость (парезы)
 - гипорефлексия (снижение рефлексов)
 - мышечные атрофии
 - фасцикуляции (спонтанные, быстрые, неритмичные сокращения пучков мышечных волокон)

Клиника

□ **Признаки поражения верхнего мотонейрона:**

- мышечная слабость (парезы).
- спастичность (повышение мышечного тонуса)
- гиперрефлексия (повышение рефлексов)
- патологические стопные и кистевые знаки

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.

Клиника

- **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. Больной ощущает затруднения при подборании мелких предметов, при застегивании пуговиц, при письме.

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.

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 (нарушения речи), дисфагии (нарушения глотания), слюнотечения.

Клиника

- **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).
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).

Клиника

- **!!! Характерно, что мышечные атрофии имеют избирательный характер.**
 - На руках наблюдаются атрофии:
тенара
гипотенара
межкостных мышц
дельтовидных мышц
 - На ногах вовлекаются мышцы, осуществляющие тыльное сгибание стопы.
 - В бульбарной мускулатуре поражаются мышцы языка и мягкого неба.

Клиника

- **!Могут быть нарушения чувствительности. У 10% больных наблюдаются парестезии в дистальных отделах рук и ног. Боли, порою выраженные, обычно ночные, могут быть связаны с тугоподвижностью суставов, длительной неподвижностью, спазмами вследствие высокой спастичности, с крампи (болезненными мышечными спазмами), депрессией.**
- **Выпадения чувствительности не характерны !!! Глазодвигательные нарушения не характерны и встречаются на терминальной стадии заболевания.**

Клиника

- **!!!** 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.

Клиника

- **Клиника основных форм БАС**
- **Шейно-грудная форма (50% случаев):**
 - характерны атрофические и спастико-атрофические парезы рук и спастические парезы ног
- **Бульбарная форма:**
 - встречается в 25% случаев БАС
 - преобладают бульбарные нарушения (паралич мягкого неба, языка, слабость жевательных мышц, нарушения речи, глотания, непрерывное истечение слюны, на поздних стадиях дыхательные расстройства), возможно присоединение псевдобульбарных проявлений в виде насильственного смеха и плача, оживления нижнечелюстного рефлекса
 - позднее присоединяются признаки поражения конечностей
 - при этой форме самая короткая продолжительность жизни: больные умирают от бульбарных нарушений (вследствие аспирационной пневмонии, дыхательной недостаточности), при этом нередко оставаясь способными к самостоятельному передвижению

Клиника

- **Пояснично-крестцовая форма (20 – 25% случаев):**
 - развиваются атрофические парезы ног при резко выраженных пирамидных симптомах
 - на поздних этапах вовлекаются мышцы рук и краниальная мускулатура
- **Высокая (церебральная) форма (1 – 2%):**
 - проявляется спастическим тетрапарезом (или нижним парапарезом), псевдобульбарным синдромом (насильственный смех и плач, оживление нижнечелюстного рефлекса) при минимальных признаках поражения периферических мотонейронов.

Осложнения БАС

□ Осложнения БАС

- парезы и параличи конечностей, мышц шеи (невозможность держать голову)
- нарушения глотания
- нарушения дыхания, дыхательная недостаточность
- аспирационная пневмония
- контрактуры конечностей
- уросепсис
- депрессия
- множественные крампи (болезненные мышечные спазмы)
- кахексия

Прогрессирование двигательных расстройств **заканчивается смертью** через несколько (2—6) лет. Иногда болезнь имеет острое течение.

Диагностика

- **Боковой амиотрофический склероз нужно заподозрить:**
 - при развитии слабости и атрофий, фасцикуляций в мышцах кисти
 - 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
 - при развитии слабости в проксимальных отделах рук и плечевом поясе, атрофий в мышцах ног в сочетании с нижним спастическим парапарезом
 - при развитии у пациента дизартрии (нарушений речи) и дисфагии (нарушений глотания)
 - при появлении у пациента крампи (болезненных мышечных сокращений)

Диагностика

- **Диагностические критерии БАС всемирной организации неврологов (1998):**
 - поражение (дегенерация) нижнего мотонейрона, доказанное клинически, электрофизиологически или морфологически
 - поражение (дегенерация) верхнего мотонейрона по данным клинической картины
 - прогрессирующее развитие субъективных и объективных признаков заболевания на одном уровне поражения центральной нервной системы или распространение их на другие уровни, определяемое по данным анамнеза или обследования
- !!! При этом необходимо исключить иные возможные причины дегенерации нижнего и верхнего мотонейронов.**

Диагностика

□ 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

Электромиография

Характерные изменения и находки на ЭМГ при БАС:

- фибрилляции и фасцикуляции в мышцах верхних и нижних конечностей, или в конечностях и области головы
- уменьшение количества двигательных единиц и увеличение амплитуды и длительности потенциала действия двигательных единиц
- 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)
- нормальная электрическая возбудимость и скорость проведения импульса по волокнам чувствительных нервов

Дифференциальная диагностика

- Спондилогенная шейная миелопатия.
- Опухоли краниовертебральной области и спинного мозга.
- Краниовертебральные аномалии.
- Сирингомиелия.
- Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга при недостаточности витамина В12.
- Семейный спастический парапарез Штрюмпеля.
- Прогрессирующие спинальные амиотрофии.
- Постполиомиелитический синдром.
- Интоксикации свинцом, ртутью, марганцем.
- Недостаточность гексозаминидазы типа А у взрослых при ганглиозидозе GM2.
- Диабетическая амиотрофия.
- Мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения.

Дифференциальная диагностика

- Болезнь Крейтцфельдта-Якоба.
- Паранеопластический синдром, в частности при лимфогранулематозе и злокачественной лимфоме.
- Синдром БАС при парапротеинемии.
- Аксональная нейропатия при болезни Лайма (Лайм-боррелиозе).
- Лучевая миопатия.
- Синдром Гийена-Барре.
- Миастения.
- Рассеянный склероз.
- ОНМК.
- Эндокринопатии (тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, диабетическая амиотрофия).
- Синдром мальабсорбции.
- Доброкачественные фасцикуляции, т.е. фасцикуляции, продолжающиеся годами без признаков поражения двигательной системы.
- Нейроинфекции (полиомиелит, бруцеллез, эпидемический энцефалит, клещевой энцефалит, нейросифилис, болезнь Лайма).
- Первичный боковой склероз.

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.

Основу лечения составляет симптоматическая терапия:

- При крампи : фенитоин (Дифенин) 200–300 мг/сут, или карбамазепин (Финлепсин, Тегретол,) 200–400 мг/сут.
- При спастичности: баклофен (Баклосан) 10 – 80 мг/сут, или тизанидин (Сирдалуд) 6 – 24 мг/сут, а также клоназепам 1 – 4 мг/сут.
- При слюнотечении атропин 0,25 – 0,75 мг три раза в день, или гиосцин (Бускопан) 10 мг три раза в день.
- При болевых синдромах используют весь арсенал анальгетиков. В том числе на конечных стадиях наркотические анальгетики.
- Иногда некоторое временное улучшение приносят антихолинэстеразные препараты (неостигмина метилсульфат - прозерин).
- Церебролизин в высоких дозах (10-30 мл в/в капельно 10 дней повторными курсами). Существует ряд небольших исследований, показывающих нейропротективную эффективность церебролизина при БАС.

Лечение

- Антидепрессанты: Серталин 50 мг/день или Паксил 20 мг/день.
- При появлении дыхательных нарушений : искусственная вентиляция легких (больные приобретают портативные приборы ИВЛ и проводят ИВЛ в домашних условиях).
- Ведутся разработки к применению гормона роста, нейротрофических факторов при БАС.
- Последнее время активно ведутся разработки лечения стволовыми клетками. Этот метод обещает быть перспективным, но все же пока находится на стадии научных экспериментов.

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).

Профилактика



Специфическая профилактика отсутствует.

Клинический случай

- Пациент А.И., 47 лет. обратился в неврологическое отделение с жалобами на слабость в конечностях, больше в руках, “дрожание” в теле.
- В анамнезе: весной 2015г. без видимой причины появилась слабость и онемение в левой руке, больше в кисти, не мог застегивать пуговицы. Зимой 2016г. появились подергивания мышц рук и плечевого пояса, постепенно присоединилась слабость в правой руке, последние два месяца появилась слабость в ногах.
- Наследственный анамнез: со слов родственников у отца в возрасте 70 лет отмечалось нарушение глотания,

Клинический случай

- речи и голоса; умер через два года от начала заболевания (диагноз не знают).
- Неврологический статус: сознание ясное, по шкале Глазго 15 баллов. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы: зрачки D=S, движение глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметричное, глотание не нарушено, глоточный рефлекс вызывается симметрично с 2-ух сторон, язык по средней линии, трофика языка не нарушена, фибриллярные подергивания. Объем активных движений в кистях рук снижен, сила в мышц дистальных отделах -2,5 балла, в ногах – 3.5 балла.

Клинический случай

- Гипотрофия мышц в дистальных отделах конечностей, больше кистей и стоп. Чувствительных нарушений нет.
- Сухожильные рефлексы с рук и ног спастичные, с расширением рефлексогенной зоны $D < S$. Патологические кистевые рефлексы с 2-ух сторон, Бабинского с 2-ух сторон.
- Вегетативных нарушений нет.
- Высшие корковые функции не нарушены. Эмоционально лабилен, тревожен.
- Функции тазовых органов контролирует.

Клинический случай

- ❑ **Лабораторные данные** (о/а крови, коагулограмма, о/а мочи, биохимический анализ крови) – без патологии.
- ❑ **Консультация окулиста:** без патологии.
- ❑ **МРТ шейного отдела позвоночника:** мр – признаки дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника.
- ❑ **МРТ головного мозга:** мр – данных за очаговое поражение головного мозга не получено. Мр – признаков патологических изменений сосудов головного мозга не выявлено.

Клинический случай

- **Консультация кардиолога:** данных за острую коронарную патологию нет.
- **Флюорограмма:** органы грудной клетки в пределах нормы.
- **УЗИ органов брюшной полости:** уз-признаки диффузных изменений печени, хронич. холецистита.

Клинический случай

- **ЭНМГ:** Проведено исследование чувствительных и двигательных волокон срединного и локтевого нерва с двух сторон, малоберцового нерва слева, игольчатым электродом исследована дельтовидная мышца слева, первая межкостная мышца слева, латеральная головка четырехглавой мышцы бедра справа, передняя большеберцовая мышца слева. **Заключение:** текущий генерализованный процесс поражения мотонейронов спинного мозга, выраженный в мышцах рук и ног. Во всех обследованных мышцах признаки выраженного денервационно-реиннервационного процесса с бурными фасцикуляциями.

Клинический случай

- **Заключение: Боковой амиотрофический склероз, сегментарно-ядерный, первично-генерализованная форма.**

Тестовый контроль

Синдром, характерный для бокового амиотрофического склероза:

1. эпилепсии

- **2. нарушения функций тазовых органов**
- **3. амиотрофии с фибрилляциями и гиперрефлексией**
- **4. центральные монопарезы**
- **5. трофические язвы**

- **Симптом, характерный для бульбарной формы бокового амиотрофического склероза**
- **1. нарушения чувствительности**
- **2. амблиопия**
- **3. дизартрия и дисфагия**
- **4. атрофия нижних конечностей**

Тестовый контроль

- **При боковом амиотрофическом склерозе поражается система:**
 - **1. вегетативная**
 - **2. двигательная**
 - **3. чувствительная**
- **При боковом амиотрофическом склерозе развивается сочетанное поражение:**
 - **1. передних и задних рогов спинного мозга**
 - **2. передних рогов и пирамидного пути**
 - **3. задних рогов и задних столбов спинного мозга**
 - **4. пирамидного пути и мозжечка**

Тестовый контроль

- Боковой амиотрофический склероз чаще развивается в возрасте:
 1. 20 - 30 лет
 2. 15 - 20 лет
 3. 50 - 70 лет
 4. 30 - 40 лет
-

Тестовый контроль

- Шейно-грудная форма бокового амиотрофического склероза начинается с:
 - 1. слабости в дистальных отделах рук
 - 2. атрофии мышц рук
 - 3. фасцикуляций
 - 4. нарушения функции зрения

ОТВЕТЫ

- 1-3
- 2-3
- 3-2
- 4-2
- 5-3
- 6-1,2,3