

КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



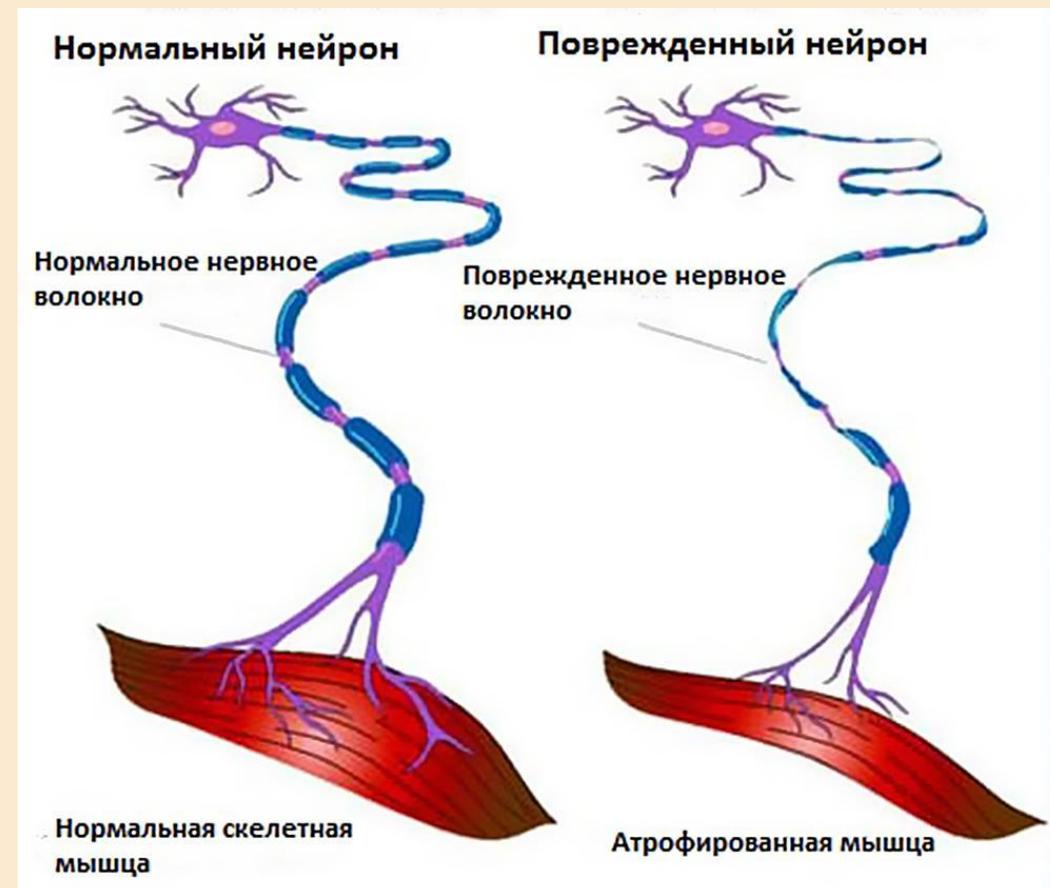
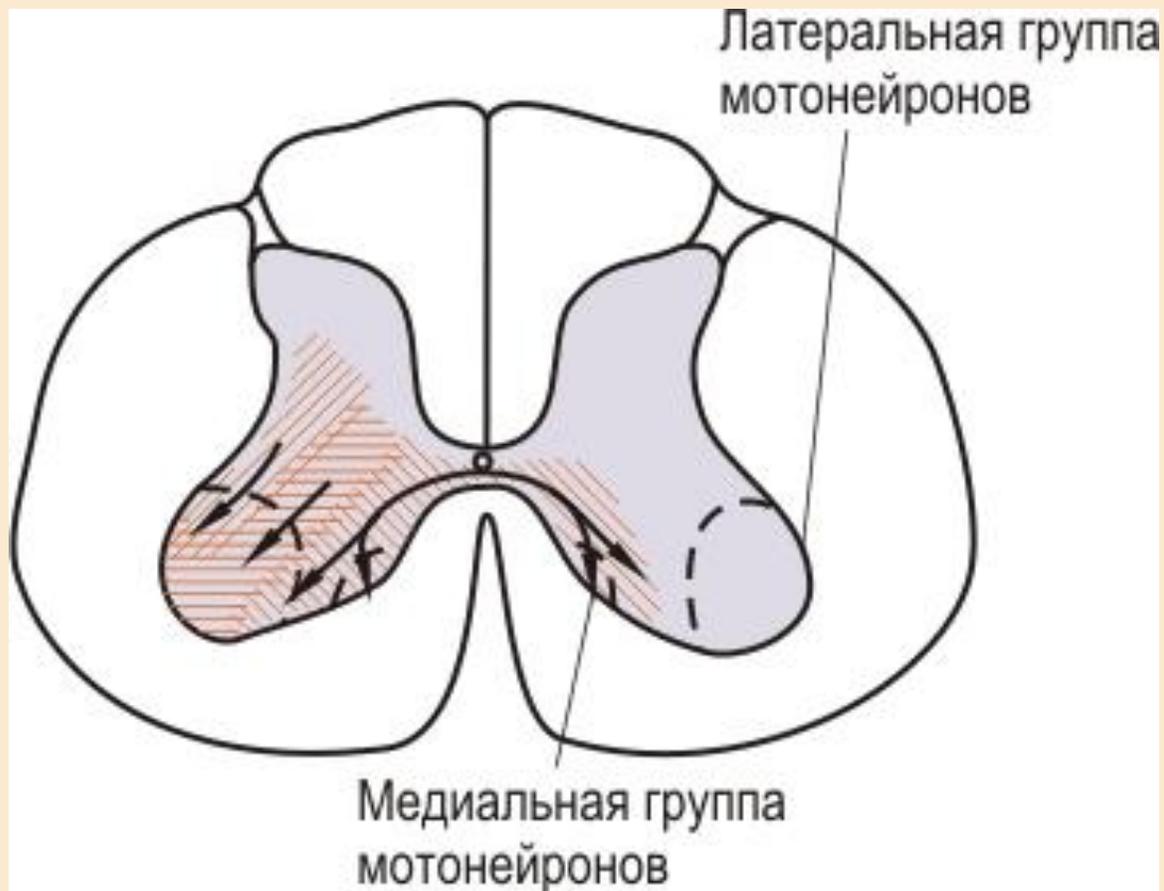
Кафедра нервных болезней и нейрохирургии с
курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и
ППС

БОЛЕЗНИ МОТОНЕЙРОНА (Боковой амиотрофический склероз)

Егиев Иван Хачатурович

КРАСНОДАР 2016

Болезнь двигательного нейрона охватывает широкий спектр дегенеративных нейромышечных заболеваний, которые сопровождаются гибелью периферических и центральных мотонейронов, неуклонным прогрессированием и летальным исходом.



Особую значимость в клинической неврологии данная проблема приобрела в последние десять лет, что связано с увеличением заболеваемости и «омоложением» больных.



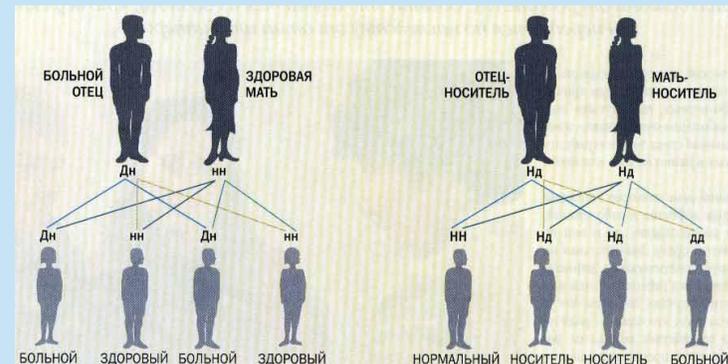
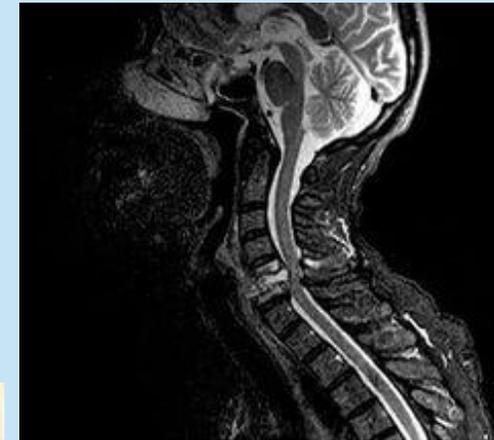
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

1. Возраст от 50 до 80 лет

2. Мужской пол (в 1,5-2 раза чаще)

3. Травмы (переломы трубчатых костей, позвоночника или костей черепа)

4. Наследственность
(5-10% случаев БДН являются наследственными, или семейными)



Болезнь, как правило, возникает у соматически здоровых людей.

Однако, возможны сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, аденома предстательной железы, доброкачественные опухоли (очень часто липомы)

ЧЕМ ОПАСНА ГИПЕРТОНИЯ?

Мозг

Инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения!

75 из 100 случаев инсульта вызываются гипертонией, которую не лечили

Кровь

Повышенный уровень сахара, поражающий центральную нервную систему

Глаза

Необратимая дегенерация сетчатки, кровоизлияние, отслойка сетчатки, приводящие к слепоте

Сердце

Гипертрофия левого желудочка, инфаркт миокарда! Наличие гипертрофии левого желудочка в пять раз увеличивает риск смерти. 68 из 100 случаев инфаркта миокарда вызываются гипертонией, которую не лечили.

Почки

Протеинурия, почечная недостаточность! Наличие протеинурии является показателем прогрессирования



ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ МОТОНЕЙРОНОВ

А. СПИНАЛЬНАЯ АМИОТРОФИЯ

1. Спинальная амиотрофия 1 типа
(болезнь ВЕРДНИГА-ГОФФМАНА)
2. Спинальная амиотрофия 2 типа
(хроническая детская форма)
3. Спинальная амиотрофия 3 типа
(болезнь Кутельберга-Веландер)

Б. X-сцепленная бульбоспинальная амиотрофия

В. ГАНГЛИОЗИДОЗЫ

1. болезнь Тея-Сакса (взрослая форма)

ПОРАЖЕНИЕ КОРКОВЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ МОТОНЕЙРОНОВ



БАС

ПОРАЖЕНИЕ КОРКОВЫХ МОТОНЕЙРОНОВ

А. СЕМЕЙНАЯ СПАСТИЧЕСКАЯ ПАРАПЛЕГИЯ

1. Аутосомно-доминантная
2. Аутосомно-рецессивная
3. X-сцепленная

**ПЕРВИЧНЫЕ
ПОРАЖЕНИЯ**

Классификация болезней мотонейронов (А.Л. Lemer в 2006)

1. Сочетанное вовлечение верхнего и нижнего мотонейронов:

- БАС (спорадический, семейный взрослых, семейный ювенильный).

2. Исключительное вовлечение нижнего мотонейрона:

- острая проксимальная наследственная моторная нейропатия (Верднига — Гофмана);
- хроническая проксимальная наследственная моторная нейропатия у взрослых (Кугельберга — Веландер);
- наследственный бульбарный паралич (X-сцепленный, бульбоспинальная нейропатия Кеннеди);
- с глухотой (Фацио — Лонде);
- мультифокальная моторная нейропатия;
- постполиомиелитический синдром;
- пострадиационный синдром;
- фокальная спинальная мышечная атрофия.

3. Исключительное вовлечение верхнего двигательного нейрона:

- первичный латеральный склероз;

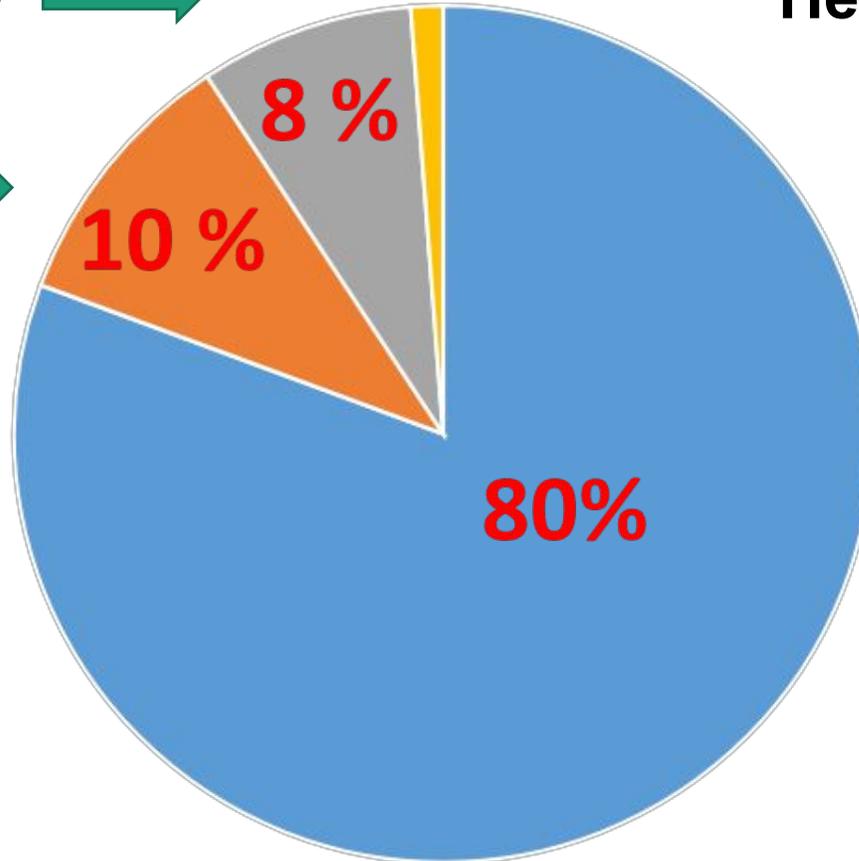
ВТОРИЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МОТОНЕЙРОНА

- **ОРГАНИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ** (ОПУХОЛИ, ОСТЕОХОНДРОЗ, АРТЕОРИОВЕНОЗНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ)
- **ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ** (СТОЛБНЯК, ПОЛИОМИЕЛИТ)
- **ОТРАВЛЕНИЯ И ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ** (СВИНЕЦ, ФЕНИТОИН, ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ)
- **БОЛЕЗНИ ИМУННОЙ СИСТЕМЫ** (МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ ГАММАПАТИИ)
- **ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**
- **МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ**
- **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ** (ГЛИКОГЕНОЗ ВТОРОГО ТИПА)

Данные F. Noms

Прогрессирующая
мышечная атрофия (ПМА)
до 10 лет и более

Прогрессирующий
бульбарный паралич
(ПБП)
2,2
года



Первичный боковой склероз
(ПБС)
до 10 лет и
более

Боковой
амиотрофический
склероз (БАС)
3,3
года

Боковой амиотрофический склероз (БАС)- это хроническое прогрессирующее, клинически и генетически неоднородное, фатальное заболевание, которое характеризуется признаками поражения **центральных и периферических** мотонейронов .

1_АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ

21q22.1

22q12.2

2_АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ (ЮВЕНИЛЬНЫЙ)

2q33

15q



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 БАС О.А. Хондариана (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

ПАТОГЕНЕЗ

- 1) Теория глутаматной эксайтотоксичности в основе которой нарушения транспортной глутамат/аспартатной системы в моторных областях ЦНС, с избыточным накоплением возбуждающих кислот в данных областях**
- 2) Аутоиммунная теория с образованием антител у больных БАС к различным типам Са-каналов, что приводит через известный каскад реакций к гибели клетки**
- 3) Теория недостатка нейротрофического фактора в моторных областях спинного и головного мозга**
- 4) Митохондриальной дисфункции вследствие повышенной проницаемости митохондриальных мембран, выявленной у больных БАС**

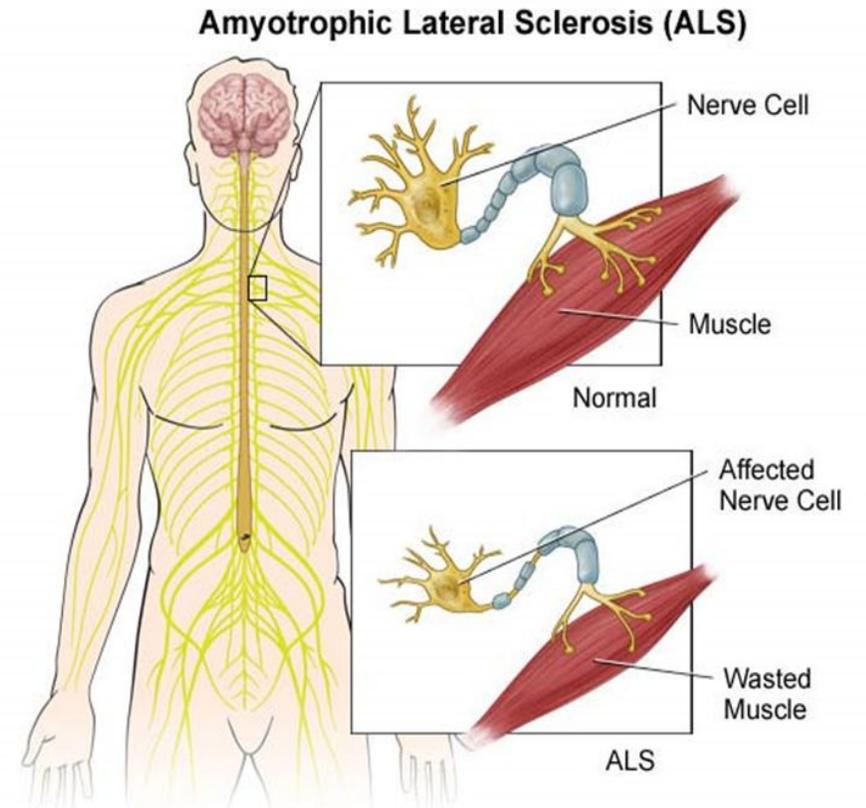
Распространенность заболевания в среднем составляет 2-5 случаев на 100 000 населения, в 90% это спорадические случаи.

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.



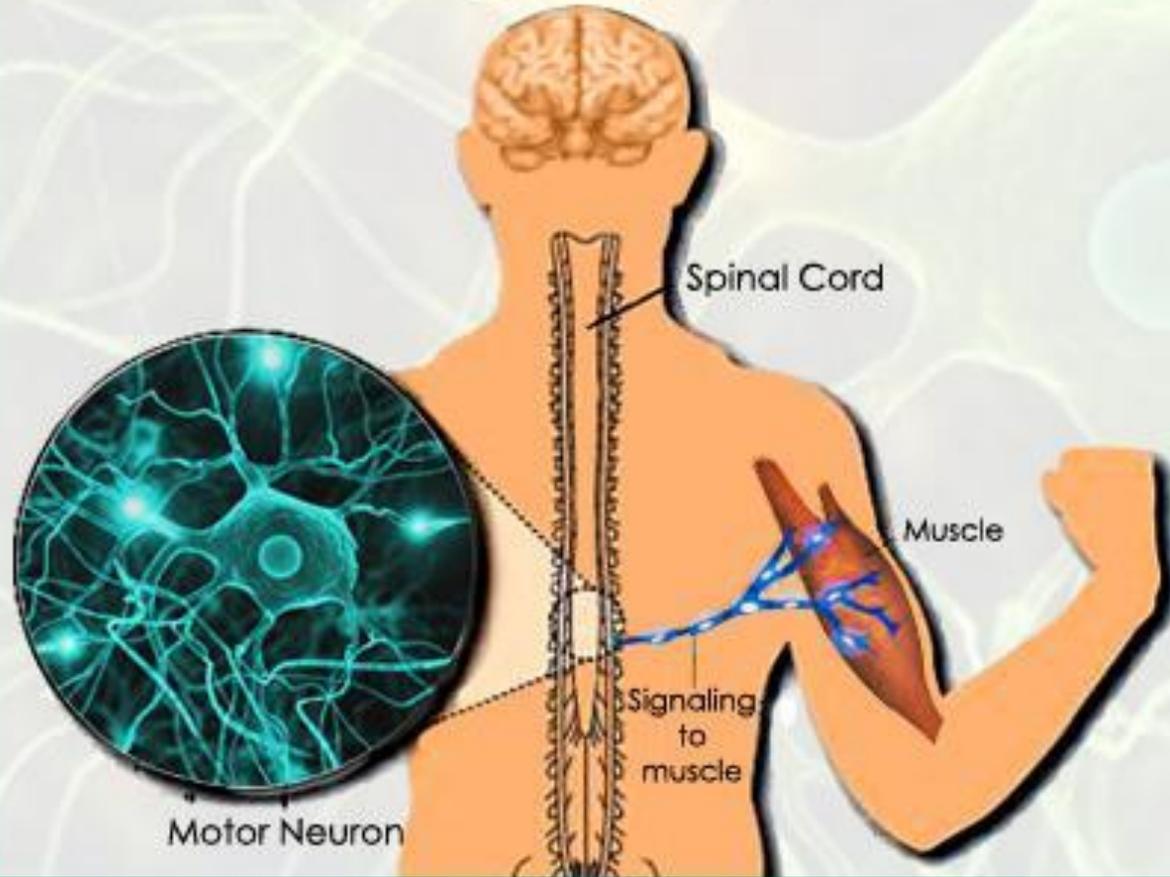
ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При боковом амиотрофическом склерозе быстро разрушается цитоскелет мотонейронов. В проксимальных отделах аксонов нередко образуются утолщения из скоплений нейрофиламентов. За исключением умеренной пролиферации астроцитов, всегда сопутствующей дегенеративным процессам в ЦНС, нет изменений в интерстициальной и опорной ткани (астроциты, олигодендроциты), макрофагальной системе (микроглия), отсутствует воспалительная реакция. В результате гибели мотонейронов соответствующие мышечные волокна денервируются и атрофируются.

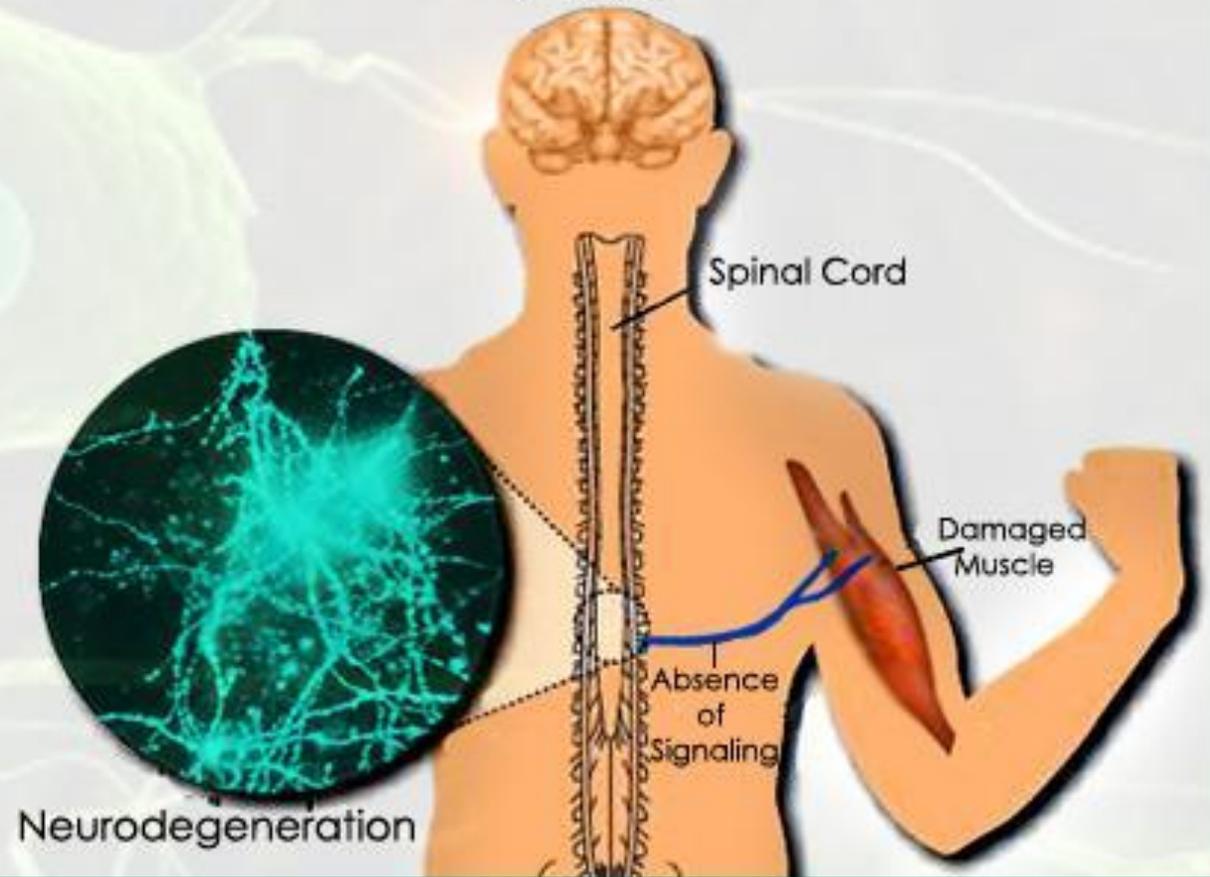


Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

Normal



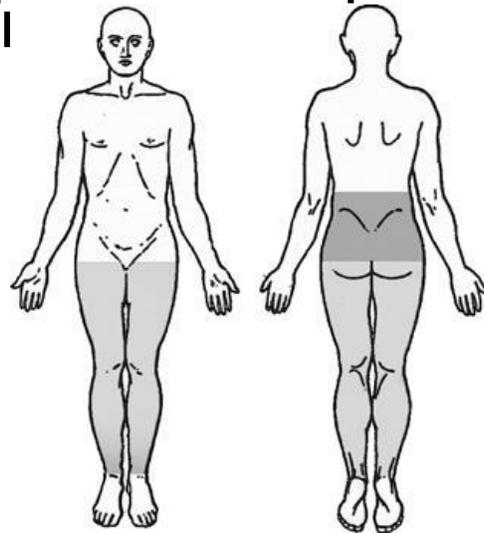
ALS



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 первыми проявлениями заболевания



Характерные клинические проявления БАС

Для бокового амиотрофического склероза характерно сочетанное поражение нижнего мотонейрона (периферического) и поражение верхнего мотонейрона (пирамидных путей и/или пирамидных клеток двигательной коры головного мозга).

Признаки поражения нижнего мотонейрона:

- мышечная слабость (парезы)
- гипорефлексия (снижение рефлексов)
- мышечные атрофии
- фасцикуляции (спонтанные, быстрые, неритмичные сокращения пучков мышечных волокон)

Признаки поражения верхнего мотонейрона:

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

- **Первая жалоба - исподволь 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



КЛИНИКА

Если первыми страдают стволотые мотонейроны, начальные жалобы – **ЗАТРУДНЕНИЕ ЖЕВАНИЯ, ГЛОТАНИЯ, ДВИЖЕНИЙ МИМИЧЕСКИХ МЫШЦ И ЯЗЫКА.**

При поражении дыхательных мышц больной может **погибнуть еще до развития полной клинической картины болезни.**

Если преобладает гибель **корковых мотонеронов** , **повышаются сухожильные рефлексy и тонус мышц соответствующих конечностей** (больного беспокоит скованность мышц)

!!! Нарушения функций тазовых органов не характерны, но в далеко зашедшей стадии может наблюдаться задержка или недержание мочи!!!

!!! Особенностью БАС является отсутствие пролежней даже у парализованных лежачих больных!!!

!!! Что мышечные атрофии имеют избирательный характер!!!

• На руках наблюдаются атрофии:

тенара

гипотенара

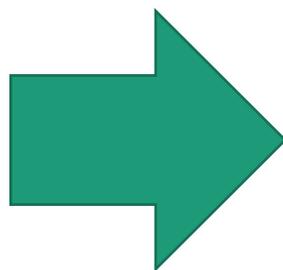
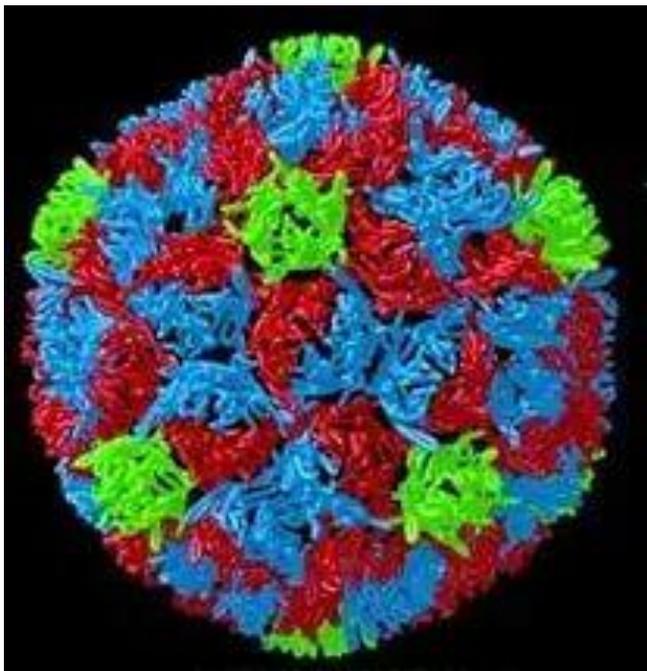
межкостных мышц

дельтовидных мышц

• На ногах вовлекаются мышцы, осуществляющие тыльное сгибание стопы.

• В бульбарной мускулатуре поражаются мышцы языка и мягкого неба.

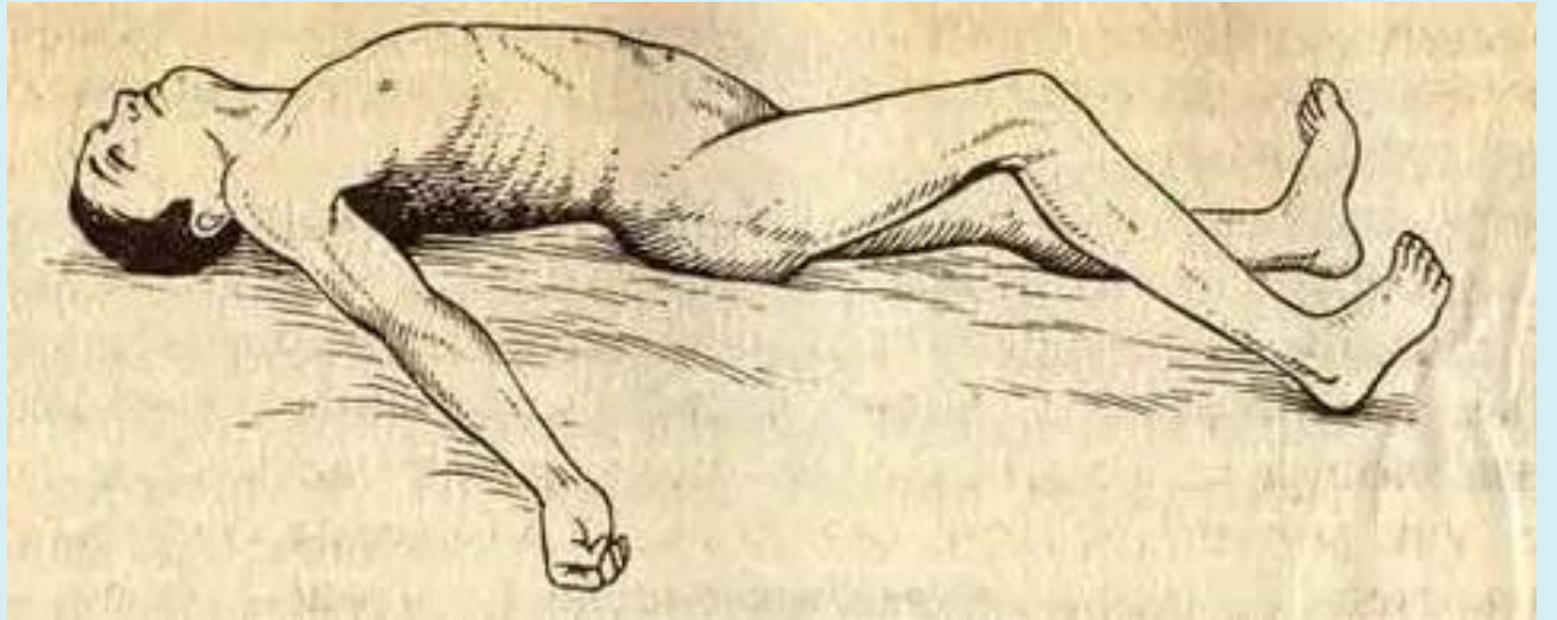
При наличии семейной слабости , атрофии и фасцикуляции может возникнуть через много лет после перенесенного полиомиелита . Причина этого осложнения не выяснена; возможно, оно обусловлено предшествующим тяжелым повреждением мотонейронов вирусом полиомиелита .



Болезнь может начаться практически с любой группы мышц, но со временем поражение приобретает симметричный генерализованный характер. Деменция не характерна для спорадического бокового амиотрофического склероза, но наблюдается в части семейных случаев. 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.
- Описаны единичные случаи стабилизации и даже улучшения состояния.



Клиника основных форм заболевания

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

Пояснично-крестцовая форма (20 – 25% случаев):

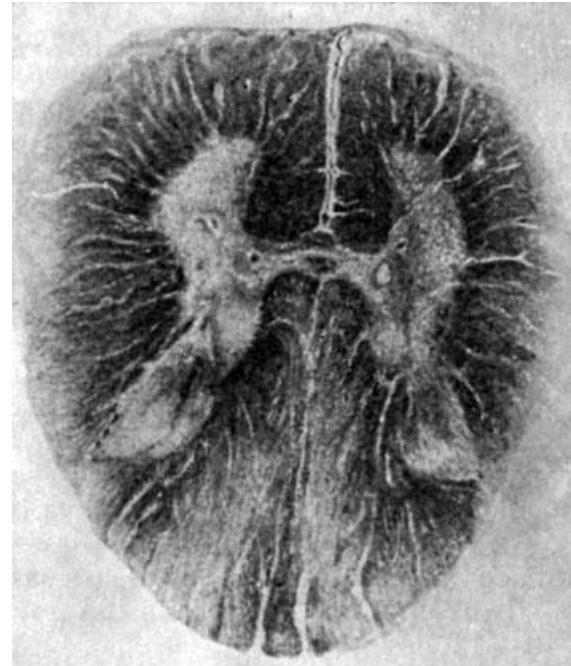
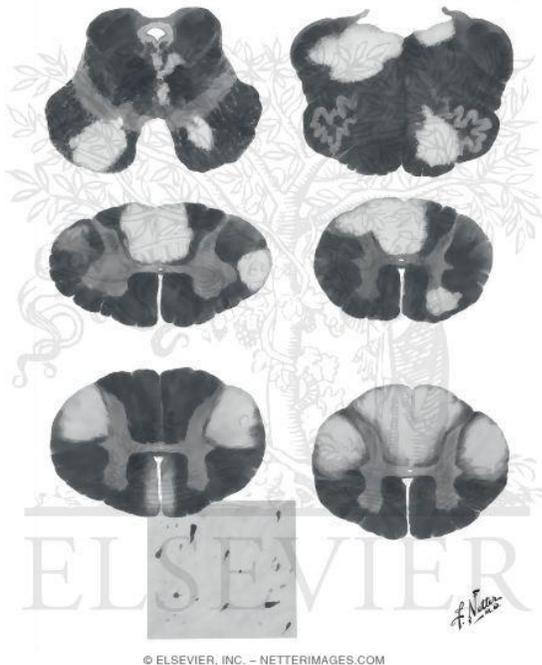
- развиваются атрофические парезы ног при нерезко выраженных пирамидных симптомах
- на поздних этапах вовлекаются мышцы рук и краниальная мускулатура

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

Дифференциально-диагностическим признаком может служить **отсутствие поражения черепных нервов**, хотя иногда при патологических процессах в области большого затылочного отверстия **сдавливается подъязычный нерв и развивается паралич языка**.

В пользу бокового амиотрофического склероза свидетельствуют **отсутствие боли, расстройств чувствительности и расстройств функций тазовых органов**, нормальная рентгенограмма позвоночника и нормальная СМЖ. При необходимости проводят МРТ спинного мозга и миелографию.



Клиническая диагностика бокового амиотрофического склероза (критерии Международной федерации неврологии EI Escorial)

Достоверный диагноз	Признаки поражения центральных и периферических двигательных нейронов в бульбарном и двух спинальных регионах или трех спинальных регионах
Вероятный диагноз	Признаки поражения центральных и периферических двигательных нейронов в двух или более регионах; регионы могут варьировать, но некоторые признаки поражения центральных двигательных нейронов должны быть ростральнее признаков поражения периферических двигательных нейронов
Возможный диагноз	Признаки поражения центральных и периферических двигательных нейронов только в одном регионе или признаки поражения только центральных двигательных нейронов в двух или более регионах или признаки поражения периферических двигательных нейронов ростральнее признаков поражения центральных двигательных нейронов
Предполагаемый диагноз (подозрение)	Признаки поражения периферических (но не центральных) двигательных нейронов как минимум в двух регионах

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

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

ЭМГ (электромиография) помогает в подтверждении клинических данных и находок.

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

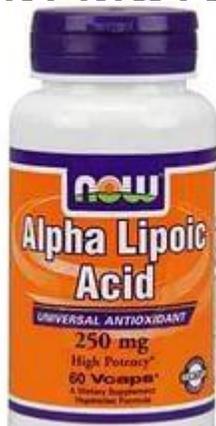
ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения состоит в замедлении прогрессирования патологического процесса и уменьшении выраженности его отдельных симптомов.

Определенный эффект наблюдается при применении **пресинаптического ингибитора высвобождения глутамата рилутека**, особенно при его раннем назначении. Возможно использование антиоксидантных препаратов, витаминов, карнитина, креатина.



- Альфа-липоевая кислота является мощным антиоксидантом, что определяет возможность ее использования для лечения и профилактики широкого спектра заболеваний. Возможность с помощью альфа-липоевой кислоты влиять на воспаление, апоптоз, кровоток, эндотелиальную дисфункцию, активацию нейротрансмиттеров, метаболические процессы позволяет рассматривать ее препараты как потенциальное лекарственное средство в различных областях медицины, в том числе и при лечении болезни мотонейронов



Паллиативная терапия включает устранение болевого синдрома, вызванного мышечными спазмами (крампи). С этой целью назначают **карбамазепин** по 100-200 мг 2-3 раза в сутки.

При повышении мышечного тонуса применяют миорелаксанты (**баклофен, сирдалуд**).

Нарушения глотания требуют кормления больного через назогастральный зонд или установки **гастростомы**. При дыхательных нарушениях проводится ИВЛ.



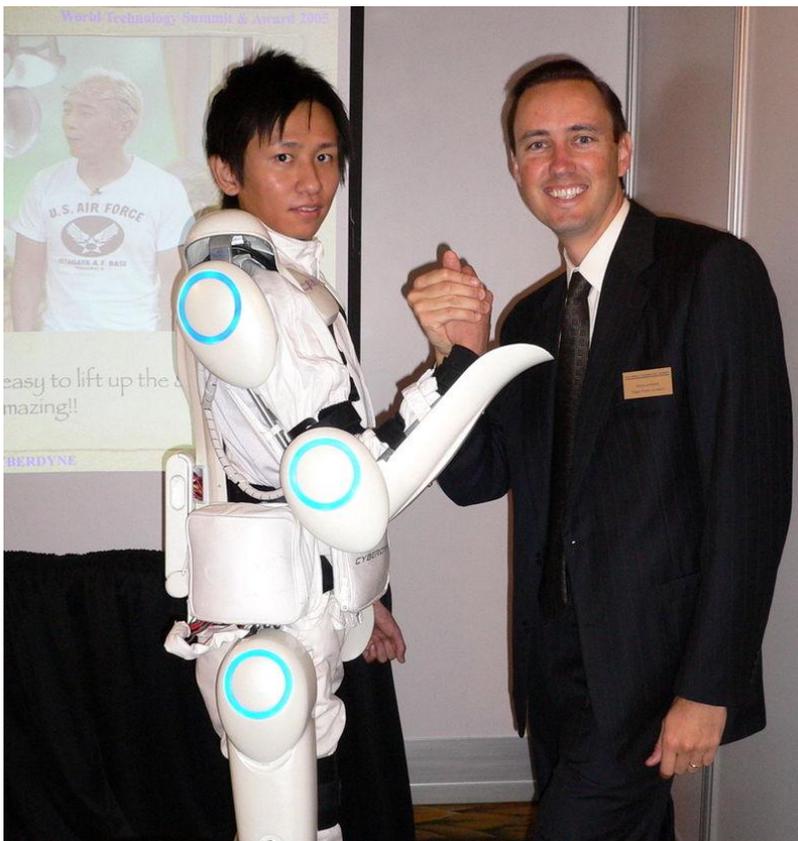
Для уменьшения слюноотечения применяют **антихолинергические препараты** (например гликопирролат, тригексифенидил, amitриптилин, гиосцин, атропин).

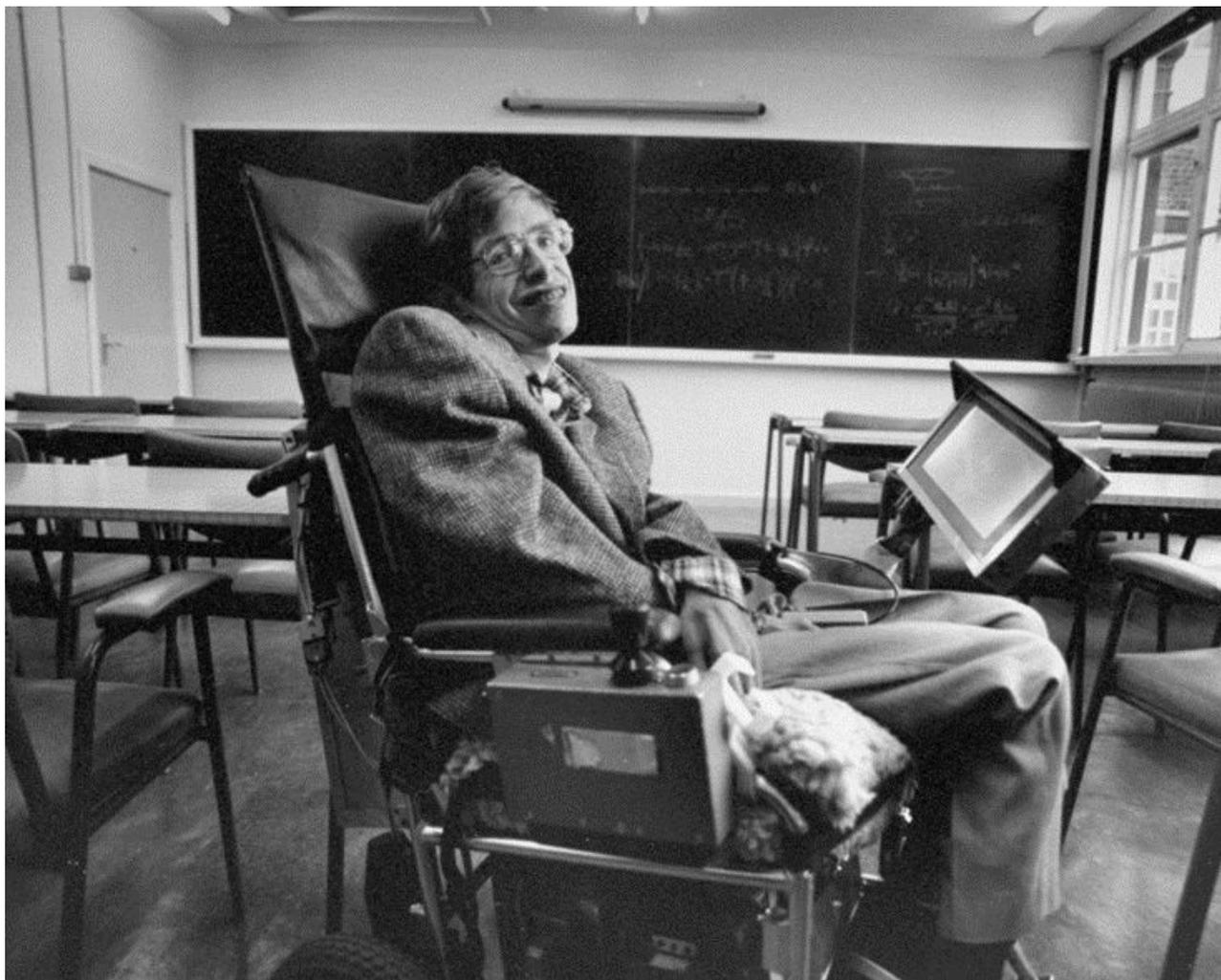
Применение ортопедических приспособлений и ходунков позволяет повысить двигательную активность больного.

Лечебная гимнастика и пассивные движения предотвращают развитие контрактур.

HAL — экспериментальный экзоскелет, разработанный в университете Цукубы

С 2013 года HAL применяется в ряде клиник
Японии





Стивен Уильям Хокинг