ОБЗОРЫ

УДК 616.8-091.81:616.831/.832

ФАКТОРЫ РИСКА И МЕТОДИКИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ МОТОНЕЙРОНА**Ткач В.В., Адонкин Д.А., Ткач А.В.***Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, e-mail: v_veber@mail.ua*

Болезнь двигательного нейрона (БДН), болезнь мотонейрона (БМН) или боковой (латеральный) амиотрофический склероз (БАС)) является одной из важнейших проблем в области современной неврологии. Данная патология характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и неизбежно приводит к фатальному исходу независимо от возраста, пола и социального положения. Это заболевание встречается нечасто (в среднем 2–5 чел. на 100000 населения в год), но по данным исследований, проведенных в различных регионах мира, к 2040 г. прогнозируется рост заболевания БДН на 69 %. На сегодняшний день факторы риска развития болезни двигательного нейрона до конца не изучены, а это необходимо для планирования различных способов и методов оказания паллиативной медицинской помощи, из-за уровня сложности которых она может быть предоставлена пациентам лишь в специализированных медицинских центрах. Принимая во внимание данные факторы, цель статьи – провести комплексную оценку факторов риска развития болезни двигательных нейронов, а также рассмотреть методики прогнозирования течения болезни мотонейрона у пациентов с необходимостью и возможностью проведения им на определенном этапе болезни таких способов оказания медицинской помощи, как нутритивная и респираторная поддержка и др.

Ключевые слова: болезнь двигательного нейрона, БДН, факторы риска, методы прогнозирования, паллиативная медицина

RISK FACTORS AND METHODS FOR PREDICTING THE COURSE OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH MOTONEURON'S DISEASE**Tkach V.V., Adonkin D.A., Tkach A.V.***Medical Academy named after S.I. Georgievskiy of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadskiy, Simferopol, e-mail: v_veber@mail.ua*

Motor neuron disease (MND), motor neuron disease (MND) or amyotrophic lateral sclerosis (ALS)) is one of the most important problems in the field of modern neurology. This pathology is characterized by a steadily progressive course and inevitably leads to a fatal outcome of the patient, regardless of age, gender and social status. This disease is not common (an average of 2-5 people per 100,000 population per year), but studies in various regions of the world predict a 69 % increase in MND by 2040. To date, the risk factors for the development of motor neuron disease are not fully understood, and this is necessary for planning various ways and methods of providing palliative care, due to the level of complexity of which, it can be provided to patients only in specialized medical centers. Taking into account these factors, the purpose of the article is to conduct a comprehensive assessment of risk factors for the development of motor neuron disease, as well as to consider methods for predicting the course of motor neuron disease in patients with the need and the possibility of providing them with such methods of providing medical care at a certain stage of the disease as: nutritional and respiratory support, etc.

Keywords: motor neuron disease, MND, risk factors, forecasting methods, palliative medicine

Болезнь двигательного нейрона (БДН) – это идиопатическое нейродегенеративное заболевание, развивающееся вследствие избирательного поражения как верхних (моторная кора головного мозга), так и нижних (передние рога спинного мозга и двигательные ядра черепных нервов) мотонейронов ЦНС. Это приводит к развитию смешанных парезов конечностей, с последующей функциональной несостоятельностью мышц [1, 2].

Согласно МКБ 10, БДН – это целая группа заболеваний мотонейронов ЦНС.

Клиническую изменчивость можно разделить на четыре основных фенотипа, различающихся в зависимости от относительной степени преобладания симптомов поражения верхнего двигательного нейрона

(ВДН) или нижнего двигательного нейрона (НДН), а также от места начала заболевания:

1) боковой амиотрофический склероз (БАС) наиболее распространен и составляет примерно 70 % всех случаев БДН с поражением как ВДН, так и НДН. Средняя выживаемость составляет 3 года;

2) пациенты с прогрессирующим бульбарным параличом имеют глотательную и речевую дисфункции более 6 месяцев с относительным сохранением силы конечностей. Средняя выживаемость – менее 2 лет;

3) прогрессирующая мышечная атрофия манифестируется признаками поражения исключительно НДН. Средняя выживаемость – 7 лет;

4) первичный боковой склероз проявляется поражением только ВДН, демонстри-

руя при этом более медленную динамику заболевания. Средняя продолжительность жизни при данном фенотипе может составлять 12 лет и более [3, 4].

Течение БДН характеризуется значительным темпом прогрессирования: 50% пациентов умирают через 30 месяцев после появления первых симптомов заболевания, и только 20% могут прожить более 5 лет. С низкой выживаемостью связывают преклонный возраст на момент дебюта симптоматики, низкую оценку по шкале ALSFRS-R на момент постановки диагноза, быструю потерю веса, раннюю дисфункцию дыхательных мышц и манифестацию заболевания с поражения ствола головного мозга, сопутствующие заболевания, наличие мутации в гене C9orf72 и др.

Симптоматика данного заболевания проявляется в возрасте 40–60 лет. Однако в последнее время рядом авторов отмечено учащение заболеваемости у лиц молодого возраста (до 40 лет).

В нашей стране используют классификацию болезни двигательных нейронов и тип течения заболевания по О.Я. Хондриана 1978 г.

Выделяют:

- Бульбарную форму с поражением продолговатого мозга (20–25%), для которой характерны дисфагия и дизартрия. При поражении нижних мотонейронов наблюдается затруднение движений мягкого неба, атрофия и фасцикуляция мышц языка.

- Шейно-грудная форма (35–40%), которая характеризуется слабостью и атрофией мышц рук, гиперрефлексией, что проявляется в результате поражений мотонейронов шейного утолщения спинного мозга.

- Пояснично-крестцовая форма (25–35%), что связано с преимущественным поражением нижних мотонейронов, проявляется в мышечных подергиваниях, слабости и атрофии мышц ног.

Хотя начальные симптомы и скорость прогрессирования могут варьироваться у различных пациентов, патологический процесс распространяется на ранее интактные отделы, вследствие чего зона поражения становится более обширной.

Фатальный исход у пациентов с БДН наступает, как правило, в результате вторичных осложнений: пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), внезапной сердечной смерти и др. Но основной причиной летального исхода является отказ дыхательной мускулатуры.

Цель работы – изучение факторов риска развития болезни двигательных нейронов, а также рассмотрение методик прогнозирования течения болезни мотонейрона как не-

отъемлемого этапа оказания паллиативной помощи пациентам.

Материалы и методы исследования

Анализ источников отечественной и зарубежной литературы, посвященных проблеме диагностики и лечения БДН, с целью выработки алгоритма проведения методов паллиативной терапии.

В зависимости от типа наследования выделяют следующие формы БДН:

- спорадическую форму: 90–95% БДН, 2–3 случая / 100 000 населения; с дебютом в 40–60 лет и соотношением мужчин к женщинам 1,6 к 1;

- семейную форму (как с аутосомно-доминантным, так и с аутосомно-рецессивным типами наследования, но первый вариант встречается чаще): 5–10% БДН. Дебют в 45–50 лет; соотношение мужчин к женщинам 1:1.

Клинические и патоморфологические характеристики семейной и спорадической БДН во многом идентичны.

Несмотря на то, что данное заболевание было впервые описано более 100 лет назад, вопрос этиологии до сих пор остается открытым.

В настоящее время установлено, что БДН – это мультифакториальное заболевание ЦНС. Есть ряд предположений, что для инициации этого необратимого патологического процесса необходимо прохождение до шести ступеней, каждая из которых может соответствовать воздействию экзогенного или генетического фактора риска. Такая ступенчатая форма БДН напоминает патогенез онкологических заболеваний, что и объясняет трудности в поиске отдельных факторов риска [5].

В зависимости от уровня риска можно разделить этиологические факторы на три группы (таблица).

Эпидемиологические исследования описывают значение различных внешних факторов. Так, например, среди офицеров и солдат армии США, участников активных боевых действий в войне в Ираке, заболеваемость была в 2,5 раза выше, чем в общей популяции. Возможно, это связано с использованием в боеприпасах металлов и химических реагентов, с ранениями, травмами головы, а также с повышенными физическими и психическими перегрузками или перенесенными вирусными заболеваниями в условиях жаркого климата [6].

Британскими и американскими учеными проводилось изучение влияния перенесенных травм головы у профессиональных спортсменов как возможного фактора риска возникновения БДН. Было проведено несколько исследований по данной проблеме.

Этиология факторов риска развития БДН

Факторы повышенного риска	Факторы с недостаточными для оценки данными	Факторы, имеющие противоречивые данные
Металлы (Pb, Hg)	Контакт с органическими растворителями	Нейротропные вирусы (ретровирусы и энтеровирусы)
С/х удобрения	Электромагнитные поля	Черепно-мозговая и другие виды травм
Генетические факторы	Семейный анамнез в плане других нейродегенеративных заболеваний	
Курение – наиболее постоянный негенетический фактор риска	Отдельные виды спорта (американский и английский футбол), изнуряющий физический труд	

Результаты части исследований были признаны необъективными ввиду небольшой выборки. Также следует учитывать, что у спортсменов, вероятно, могла иметь место хроническая травматическая энцефалопатия – нейродегенеративное заболевание, связанное с множественными и повторными травмами головы.

Возможно, что интенсивные физические перегрузки спровоцировали у известного американского бейсболиста Лу Геринга развитие БДН и раннюю смерть через 2 года от начала заболевания. В Америке и Канаде БАС известен как Болезнь Лу Герига.

Генетическая предрасположенность, по мнению многих экспертов, является обязательным условием развития заболевания, однако не все гены, повреждение которых повышает риск БДН, на сегодняшний день известны. В семейных формах болезни генетическую причину выявляют в 68 % случаев, в то время как в спорадических формах – только в 11 % [7].

В развитии семейной БДН участвуют более 20 генов. Наиболее частая причина семейного типа – мутации в C9orf72 (40 %), SOD1 (20 %), FUS (1–5 %) и TARDBP (1–5 %) [8]. Риск развития заболевания у родственников первой степени родства человека с БДН составляет около одного процента.

Болезнь мотонейрона характеризуется олигогенным типом наследования, то есть заболевание возникает только при мутации сразу в двух или более генах.

Гены, приводящие к возникновению БДН, условно можно разделить на основные патологические подтипы: аномальная укладка и агрегация протеинов, повреждение цитоскелета и процессинг РНК с развитием вторичных нарушений белкового обмена [9].

Ввиду мультифакторности и сложности этиологии и патогенеза данного заболевания этиотропная терапия на сегодняшний день не разработана, поэтому важную роль играют препараты, замедляющие прогрес-

сирование болезни, а также снижающие проявления симптоматики [10].

Рилузол – препарат, ингибирующий высвобождение нейромедиатора глутамата (одобрен в 1995 г.). Довольно хорошо переносится, но обладает ограниченной эффективностью: повышает продолжительность жизни приблизительно на три месяца в терминальной стадии, не улучшая при этом ее качества [11].

Эдаравон – поглотитель свободных радикалов (одобрен в США в 2017 г.). Замедляет скорость прогрессирования болезни на 33 %, а также снижает темпы ухудшения качества жизни с БДН в целом [12].

Таким образом, паллиативная медицина играет основную роль в оказании помощи больным с БДН. Для ее эффективного и своевременного проведения необходима надежно функционирующая программа диагностирования этой патологии, а также прогнозирования темпов развития заболевания [13].

Основными инструментами прогнозирования в настоящее время служат:

- клиническая картина и формы заболевания;
- стадии БДН;
- шкала функционального дефицита ALSFRS-R и др.;
- модель прогнозирования ENCALS.

Оценка функционального состояния и темпы прогрессирования БДН оцениваются по специализированным оценочным шкалам, одной из которых является ALSFRS-R. Данная шкала используется в диагностике, при оценке прогрессирования заболевания, при определении результатов клинических испытаний. Применение ALSFRS-R ограничено тем, что она не применима для сравнения оценок людей с различной манифестацией заболевания.

Дабы оценить темпы БДН, необходимо сравнить баллы, выставленные при диагностике заболевания, с баллами, рассчитанными во время динамического наблюдения [14].

Скорость прогрессирования определяется по формуле: суммарный балл по ALSFRS-R/длительность заболевания в месяцах.

Модель прогнозирования ENCALS – это компьютеризированная автоматическая система определения вероятной продолжительности жизни. Расчет проводится на основе следующих данных: дата рождения пациента, дата начала заболевания, дата диагностики БДН, ALS FRS-R (с датой), бульбарная/спинальная форма, наличие/отсутствие мутации в гене C9orf72, наличие/отсутствие лобно-височной деменции, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) [15, 16].

На сегодняшний день разработан ряд методов для стадирования БАС. Наиболее востребованными являются функциональная система Милано – Турино (ALS-MiToS) и система Королевского колледжа Лондона (King's clinical staging system). Обе системы основаны на стандартных клинических наблюдениях [17].

Стадии БАС по King's clinical staging system

Оценка состояния двигательной системы больных проводится по количеству пораженных уровней пирамидного тракта:

- руки – изменение тонуса, гипотрофии, слабость, повышение или снижение рефлексов;
- ноги – изменение тонуса, гипотрофии, слабость, повышение или снижение рефлексов;

– бульбарные нарушения – гипотрофия языка, слюнотечение, дизартрия, фасцикуляции мышц языка, повышение подбородочного рефлекса.

При исследовании оцениваются симптомы поражения всех трех регионов (критерием вовлечения уровня является наличие хотя бы одного симптома).

Система состоит из четырех стадий (рисунков), летальный исход считается последней, пятой стадией.

Таким образом, на четвертую стадию больной переводится в том случае, если у него выявляются показания для гастростомы или для вспомогательной вентиляции легких, независимо от стадии, на которой появились данные показания. Четвертая стадия характеризуется критическим состоянием пациента: выраженная дисфагия, дыхательная недостаточность [18, 19].

Показанием для гастростомии является выраженная дисфагия. Заброс частиц еды в дыхательные пути вызывает аспирационную пневмонию, что отличается тяжелым течением и высокой степенью резистентности к проводимой терапии. Постоянный дефицит питательных веществ, в свою очередь, вызывает резкое похудение вплоть до кахексии. Таким образом критерии для проведения гастростомы: снижение массы тела на 10 % и/или невозможность полноценно есть ртом [20–22].

Стадии БАС по системе Королевского колледжа Лондона

Наиболее предпочтительным видом гастростомы для данных больных является чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ), так как ее проведение возможно у пациентов с высоким операционным риском и не требует общего наркоза с возможностью проведения у постели больного [23, 24].

Учитывая, что БАС неизбежно приводит к терминальной дыхательной недостаточности (ДН), чрезвычайно важную роль играет НИВЛ (неинвазивная вентиляция легких) как основной метод ее лечения.

Критерии для вспомогательной вентиляции легких: жизненная емкость легких ниже 50 % или 80 % в сочетании с симптомами гиповентиляции: ортопноэ, одышка при нагрузке, избыточная дневная сонливость. Первоначально назначается НИВЛ. Если удается контролировать симптоматику, то пациент остается на НИВЛ с регулярной оценкой эффективности (раз в 3 месяца). НИВЛ не может полностью взять на себя функцию дыхания: со временем человек с БДН вновь начинает испытывать прежнюю симптоматику из-за прогрессирования заболевания. В таком случае назначается искусственная вентиляция легких, которая способна полностью заместить собственное дыхание больного независимо от слабости дыхательной мускулатуры и стадии заболевания [25–27].

Результаты исследования и их обсуждение

– Несмотря на то, что данное заболевание было впервые описано более 100 лет назад, вопрос этиологии до сих пор остается открытым.

– Специфического лечения БДН в настоящее время не существует. Эдаравон, рилузол и паллиативная медицина способны продлить жизнь пациента лишь на несколько месяцев.

– В вопросе прогнозирования медицина далеко шагнула вперед, но остается нерешенной проблема сравнения течения БДН у больных с различным началом заболевания.

Заключение

Клинические и экспериментальные исследования в области генетики являются перспективным направлением в изучении данной патологии. Это позволит не только установить этиологию заболевания, но и создать новые подходы к лечению, что продлит жизнь больных и улучшит ее качество.

Список литературы

1. Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Самарцев И.Н. Боковой амиотрофический склероз (современные представ-

ления, прогнозирование исходов, эволюция медицинской стратегии) // Вестн. Рос. военно-медицинской академии. 2011. № 3. С. 244–251.

2. Захарова М.Н., Брылев Л.В., Авдонинова И.А. Боковой амиотрофический склероз // Неврология: национальное руководство. 2018. С. 644–661.

3. Ковражкина Е.А., Разинская О.Д., Губский Л.В. Клинический полиморфизм бокового амиотрофического склероза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 8. С. 4–10.

4. Бакулин И.С., Закройщикова И.В., Супонева Н.А. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации // Нервно-мышечные болезни. 2017. Т. 7. № 3. С. 10–20.

5. Al-Chalabi A., Calvo A., Chio A. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population-based modelling study. *Lancet*. 2014. Vol. 13. P. 1108–1113.

6. Couratier P., Corcia P., Lautrette G. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2016. Vol. 172. P. 37–45.

7. Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Мороз А.А. Гены ATXN2 и C9orf72 как универсальные факторы развития различных нейродегенеративных заболеваний // Неврологический журнал. 2016. Т. 21. № 6. С. 323–329.

8. Liu Y., Yu J.-T., Zong Y. C9orf72 mutations in neurodegenerative diseases. *Mol. Neurobiol.* 2014. Vol. 49. P. 386–398.

9. Zufiria M., Gil-Bea F.J., Fernández-Torrón R. ALS: A bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients. *Progr Neurobiol.* 2016. Vol. 142. P. 104–129.

10. Левицкий Г.Н. Боковой амиотрофический склероз – лечение и теоретические вопросы. М.: Практическая медицина, 2010. 568 с.

11. Riviere M., Meininger V., Zeisser P. An analysis of extended survival in patients with ALS treated with riluzole. *Arch. Neurol.* 2018. Vol. 55. P. 526–528.

12. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии // Журнал неврологии и психиатрии. 2017. Т. 6. № 2. С. 1–8.

13. Borasio G.D., Voltz R., Miller R.G. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol. Clin.* 2001. Vol. 19. P. 829–847.

14. Cedarbaum J.M., Stambler N. Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials. *J. Neurol. Sci.* 2012. Vol. 152. P. 1–9.

15. Knibb J.A., Keren N., Kulka A. A clinical tool for predicting survival in ALS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016. Vol. 87. P. 1361–1367.

16. Marin B., Desport J.C., Kajeu P. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011. Vol. 82. P. 628–634.

17. Roche J.C., Rojas-Garcia R., Scott K.M. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2012. Vol. 135. P. 847–852.

18. Захаров М.Н., Авдонинов И.А., Лысогорская Е.В. Рекомендации по оказанию паллиативной помощи при боковом амиотрофическом склерозе // Нервно-мышечные болезни. 2014. № 4. С. 4–11.

19. Кром И.Л., Еругина М.В., Шмеркевич А.Б. Современные векторы паллиативной помощи // Саратовский научно-медицинский журн. 2015. № 4. С. 503–506.

20. Ruoppolo G., Schettino I., Frasca V. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings. *Acta Neurol. Scand.* 2013. Vol. 6. P. 397–401.

21. Nunes G., Santos C.A., Grunho M. Enteral feeding through endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Nutr Hosp.* 2016. Vol. 33. P. 561.

22. Шестопалов А.Е., Сытов А.В., Луфт В.М. Клинические рекомендации. Нутритивная поддержка и регидратационная терапия у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. М., 2017. 34 с.
23. Кузьмин-Крутецкий М.И., Демко А.Е., Сафонов А.И. Чрескожная эндоскопическая гастростомия // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014. Т. 173. № 3. С. 19–23.
24. Белевич В.Л., Струков Е.Ю., Бреднев А.О. Чрескожная эндоскопическая гастростомия – метод выбора для длительного энтерального питания // Новости хирургии. 2014. Т. 22. № 6. С. 750–754.
25. Васильев А.В., Елисеева Д.Д., Иванова М.В. Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе // Анналы клин. и эксперим. неврологии. 2018. № 4. С. 76–85.
26. Левицкий Г.Н., Бабак С.Л., Левин О.С. Эффективность неинвазивной вентиляции легких при боковом амиотрофическом склерозе // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 8. С. 74–77.
27. Bourke S.C., Tomlinson M., Williams T.L. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 5. P. 140–147.