Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения.

Кафедра нервных болезней с курсом реабилитации ПО

Зав.кафедрой: д.м.н.,проф. Прокопенко С.В.

**Реферат на тему: «Боковой амиотрофический склероз»**

Выполнила: врач-ординатор

Петренко Екатерина Владимировна

Красноярск 2019

Содержание:

1. Определение БАС (бокового амиотрофического склероза)
2. Эпидемиология
3. Этиология и патогенез
4. Типы течения бокового амиотрофического склероза
5. Классификация
6. Диагностика БАС
7. Лечение
8. Разработка новых методов лечения

**Боковой амиотрофический склероз (БАС)** - нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся гибелью центральных и периферических мотонейронов и проявляющееся атрофиями скелетных мышц, фасцикуляциями, спастичностью, гиперрефлексией и патологическими пирамидными знаками при отсутствии глазодвигательных и тазовых нарушений; характерно неуклонное прогрессирующее течение, приводящее к летальному исходу.

**Эпидемиология:**

Заболеваемость спорадической формой БАС в мире в среднем составляет 0,2-2,4 случая на 100 000 населения в год, распространенность - 0,8-7,3 на 100 000 населения. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших при всех формах БАС составляет 1,5:1, после 65 лет оно выравнивается. Возраст начала болезни - 20-80 лет (чаще всего - 50-65 лет). В 90% случаев БАС является спорадическим; БАС с бульбарным дебютом выявляют в 10-28%, с шейным - в 20-44, с грудным - в 2-3,5, с диффузным - в 1-9% случаев. Прогрессирующую мышечную атрофию выявляют в 2,4-8%; первичный боковой склероз - в 2-3,7% случаев. В 10% БАС является семейным (при наличии более чем одного случая БАС в рамках одной семьи) или наследственным (единственный установленный случай в семье при наличии у пациента каузативной мутации). Приблизительно 25% случаев семейной формы БАС и 5-7% случаев спорадической формы связаны с мутациями гена медь-цинкзависимой супероксиддисмутазы. В 75% случаев семейной формы БАС генетическая причина остается неизвестной. Данные о заболеваемости и распространенности БАС в Российской Федерации отсутствуют. Согласно отдельным эпидемиологическим исследованиям, в РФ заболеваемость БАС составляет 2,5-2,9 на 100 000 населения.

**Этиология и патогенез:**

 В настоящее время доказано, что БАС является мультифакто-риальным заболеванием, в развитии которого играют роль как экзогенные, так и генетические факторы. Эпидемиологические исследования последних лет убедительно доказывают значение токсических факторов у определенной группы больных БАС. Например, среди офицеров и солдат армии США - участников активных боевых действий в войне в Ираке заболеваемость в 2,5 раза выше, чем в общей популяции.

На роль повторных травм, высоких физических нагрузок указывает высокая заболеваемость среди спортсменов, особенно футболистов, летчиков. В единичных случаях БАС доказана наследственная природа заболевания, при этом число генов, участвующих в инициировании патологического процесса неуклонно возрастает. Широко обсуждается и роль нейротропных вирусов (энтеровирусов, ретровирусов) в этиологии БАС.

Мультифакториальная природа заболевания объясняет отсутствие в настоящее время специфической этиотропной терапии при БАС. Экзогенный или эндогенный фактор инициирует развитие целого каскада патологических реакций, приводящих к гибели мотонейрона.

 К ним относятся:

• экзайтотоксичность;

• окислительный стресс;

• митохондриальная дисфункция и нарушение Са2+-гомеостаза;

• конформационные изменения белков и их агрегирование;

• дисбаланс протеолитической системы;

• нарушение функции белков цитоскелета и аксонального транспорта;

• дефицит нейротрофических факторов;

• активация микроглии.

**Классификация:**

По дебюту БАС F. Norris и соавт. Выделяют:

• 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 2 прогрессирование заболевания являются ранний дебют болезни, короткий промежуток между первыми симптомами БАС и установлением диагноза, а также мужской пол.

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

• 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%).

Согласно международным критериям El Escorial (1998), для постановки диагноза БАС необходимо наличие признаков поражения периферического мотонейрона по клиническим, электрофизиологическим и патоморфологическим данным, признаков поражения центрального мотонейрона по клиническим данным, а также прогрессирующего распространения симптомов в пределах одной или нескольких областей иннервации, что выявляют при наблюдении за больным.

Наряду с этим, чтобы поставить диагноз болезни двигательного нейрона (БАС), необходимо отсутствие электрофизиологических и патологических признаков другого заболевания, которые могли бы объяснить дегенерацию центральных и периферических мотонейронов, а также данных нейровизуализации о наличии других заболеваний, которые могли бы объяснить клинические и электрофизиологические признаки.

 В таблице приведены признаки поражения центрального и периферического мотонейронов в четырех отделах ЦНС, сочетание которых следует учитывать при клиническом обследовании пациента, чтобы установить категорию болезни двигательного нейрона согласно градации диагностической достоверности.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клинические признаки**  | **Ствол головного мозга** | **Отдел спинного мозга** |
| **шейный** | **грудной** | **Пояснично- крестцовый** |
| Признаки поражения периферического мотонейрона (парезы, атрофии, фасцикуляции) | Жевательная и мимическая мускулатура, мягкое нёбо, язык, мышцы гортани и глотки | Мышцы шеи, рук, диафрагма | Мышцы спины и живота, утрата брюшных рефлексов | Мышцы спины, живота, ног |
| Признаки поражения центрального мотонейрона (спастичность, гиперрефлексия, пирамидные знаки) | Усиление нижнечелюстного рефлекса, насильственный смех и плач, рефлексы орального автоматизма, тризм, ларингоспазм | Спастичность, гиперрефлексия или сохранные рефлексы в атрофированной конечности, патологические пирамидные знаки (сгибательные кистевые и разгибательные стопные), клонусы стоп, утрата брюшных рефлексов, защитные рефлексы спинального автоматизма |

**Диагностические категории БАС:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Диагностические категории** | **Требования** |
| Достоверный БАС | Признаки поражения ПМН и ЦМН в трех отделах ЦНС из четырех возможных (ствол головного мозга, шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга) |
| Клинически достоверный семейный лабораторно подтвержденный БАС | Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС и лабораторно подтвержденная генетическая мутация, ассоциированная с БАС |
| Вероятный БАС | Признаки поражения ПМН и ЦМН в двух отделах - некоторые признаки поражения ЦМН ростральнее (выше) признаков поражения ПМН |
| Возможный, лабораторно подтвержденный БАС | Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС или лабораторно подтвержденные признаки поражения ЦМН в одном либо нескольких отделах и признаки острой денервации по данным ЭМГ в двух и более мышцах в двух и более конечностях |
| Возможный БАС | Признаки поражения ПМН и ЦМН в одном отделе ЦНС |

Достоверность диагноза повышается при выявлении наследственной передачи определенной генетической мутации.

* Электрофизиологические исследования в диагностике БАС Целью данных исследований является: - подтверждение дисфункции нижнего мотонейрона в клинически заинтересованных областях; - выявление электрофизиологических доказательствх дисфункции нижнего мотонейрона в клинически интактных областях; - исключить другие патофизиологические процессы.
* 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 4 исследования, использование лабораторных методов исследования для исключения иной патологии.
* Патогистологические исследования в диагностике БАС Диагноз спорадического БАС может быть установлен или исключен по результатам прижизненной мышечной биопсии, а также по результатам аутопсии.

**Лечение:**

Цели терапии:

1. Замедлить прогрессирование болезни и продлить период заболевания, при котором больной не нуждается в постоянном постороннем уходе.
2. Уменьшить выраженность отдельных симптомов болезни и поддерживать стабильный уровень качества жизни.

Патогенетическая терапия:

 Единственный препарат, достоверно замедляющий прогрессирование БАС, - рилузол\*, пресинаптический ингибитор высвобождения глутамата. Применение препарата позволяет продлить жизнь больным в среднем на 3 мес. Рилузол\* показан больным с достоверным или вероятным БАС с длительностью болезни менее 5 лет, ФЖЕЛ более 60%, без трахеостомии.

Паллиативная терапия:

Направлена на уменьшение определенных симптомов при БАС и улучшение качества жизни. Методы коррекции основных симптомов БАС представлены в таблице.

|  |  |
| --- | --- |
| ***Симптом/показание*** | ***Методы коррекции*** |
|  Фасцикуляции, крампи | Карбамазепин по 100 мг 2 раза в день, баклофен по 10-20 мг в день или тизанидин с постепенным увеличением дозы до 8 мг/сут |
| Спастичность | Баклофен по 10-20 мг в день или тизанидин с постепенным увеличением дозы до 8 мг/сут, диазепам в дозе 2,5-5 мг 3 раза в день |
| Болевой синдром | Парацетамол по 1 г 4 раза в день. Трамадол по 50 мг (не более 400 мг/сут).Морфин в начальной дозе 2,5 мг перорально каждые 4-6 ч |
| Депрессия, эмоциональная лабильность | Амитриптилин до 100 мг/сут на ночь, флуоксетин по 20 мг/сут на ночь |
| Улучшение метаболизма | Глутоксим\* 3% 2,0 мл внутримышечно через день 3 мес.Кортексин\* по 10 мг на 5,0 мл 0,5% прокаина внутримышечно через день 3 мес (глутоксим\* и кортексин\* чередовать).Левокарнитин 20% раствор по 15 мл 4 раза в день. Курсовая терапия по 2 мес 3 раза в год.Тиоктовая кислота 600 мг ежедневно в течение 2 нед 1-2 раза в год |

|  |  |
| --- | --- |
| ***Симптом/показание*** | ***Методы коррекции*** |
| Поливитаминная терапия | Поливитамины (мильгамма\* по 2 мл внутримышечно ежедневно в течение 2 нед 1-2 раза в год, нейромультивит\* по 2 капсулы 3 раза в день по 2 мес 2 раза в год) |
| Перонеальные парезы, эквиноварусная деформация стоп | Ортопедическая обувь |
| Нарушения ходьбы | Трости, ходунки, коляски |
| Утомление | Амантадин по 100 мг/сут в течение 1 мес, при неэффективности - этосуксимид по 37,5 мг/сут, при неэффективности - гимнастика 2 раза в день по 15 мин (упражнения с пассивным сокращением) |
| Тромбозы глубоких вен нижних конечностей | Эластичное бинтование ног |
| Спастическая контрактура кисти | Расслабляющие лонгеты |
| Плечелопаточный периартроз | Компрессы с диметилсульфоксидом 30% (одна чайная ложка), прокаином 0,25% (две чайные ложки), 3 мл гиалуронидазы (растворить 64 ЕД порошка) на 30-40 мин в течение 3-5 дней |
| Слюнотечение | Механическая или медикаментозная санация полости рта (частые полоскания антисептическими растворами, чистить зубы 3 раза в день).Ограничение кисломолочных продуктов. Амитриптилин, имипрамин до 100 мг/сут на ночь.Атропин 0,1% 1 мл по 2 капли в каждый угол рта за 10-20 мин до приема еды и на ночь. Системное применение атропина чревато побочными эффектами (тахикардия, запор).Портативные отсосы.Бронхолитики и муколитики (ацетилцистеин по 600 мг внутрь в день). Коррекция обезвоживания |

**Разработка новых методов лечения:**

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.

 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 .

 В нашей стране есть успешный опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении больных рассеянным склерозом .

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 . 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 происхожденияг (кость, хрящ, жир, сухожилия, мышцы, строму), а по недавно полученным данным также в нейрональном и глиальном направлении . 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 .

Проведены исследования по аутотрансплантации МСК больным БАС интраспинально в суспензии аутологичного ликвора с помощью микроинжектора. Из побочных эффектов наблюдалась межреберная боль иррадиирующего 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.

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.

**Список используемой литературы:**

1. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коно валова, А. Б. Гехт. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 688 с. https://vrachirf.ru/storage/7b/da/77/de/e9/76/4a/ad/4bd3-f6593c-6116cd.pdf
2. Лихачев С. А., Рушкевич Ю.Н., Корбут Т.В., Войтов В.В. Боковой амиотрофический склероз http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/3089/Боковой%20амиотрофический%20склероз.Image.Marked.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Статья журнала «The lancet» в переводе Н. Кутакова, Редакция: М. Гусев http://old.medach.pro/neuroscience/nevrologiya/als/