

БАС: диагностика и лечение

Работу выполнила: Петроковская Анастасия
a.v.petrokovskaia@gmail.com

11.02.2021 МОСКВА

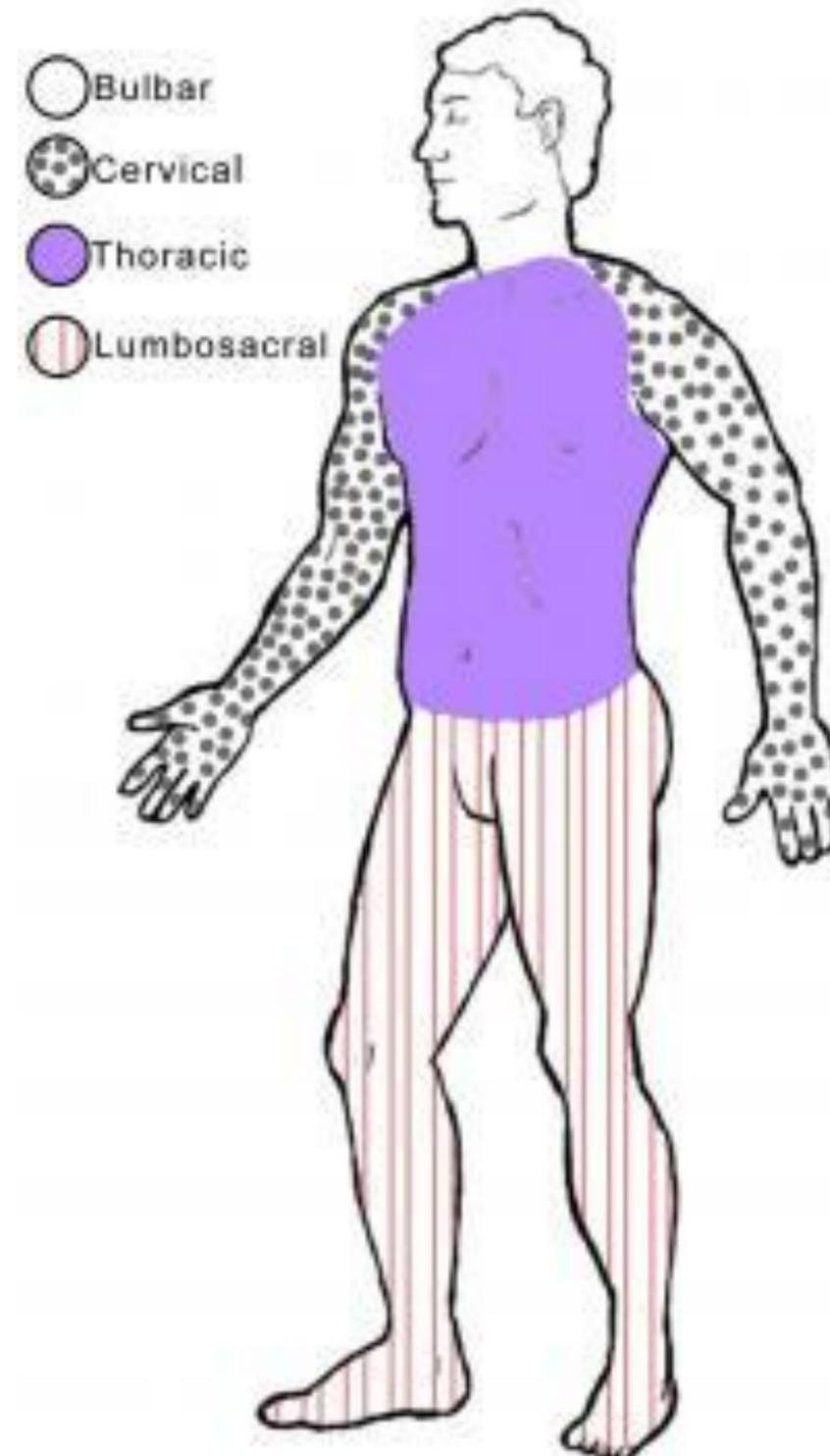
Диагностика

- **Нейрофизиологическое исследование**
- **ЭНМГ**
- МРТ головного мозга, шейного отдела спинного мозга
- Лабораторная диагностика (клинический анализ крови, биохимический, исследование ликвора, молекулярно-генетический анализ)
- Биопсия мышц, нервов

Диагноз поражения двигательного нейрона устанавливается на основании прогрессирующей, генерализованной мышечной слабости без значимых нарушений чувствительности.

El Escorial критерии диагностики БАС

World Federation of Neurology : 4 региона:



Диагностика. Неврологический осмотр.

ЦМН

- 1) Снижение мышечной силы;
- 2) Повышение мышечного тонуса по спастическому типу;
- 3) Сухожильная гиперрефлексия;
- 4) Патологические рефлекс (симптом Бабинского и пр.);
- 5) Псевдобульбарные симптомы

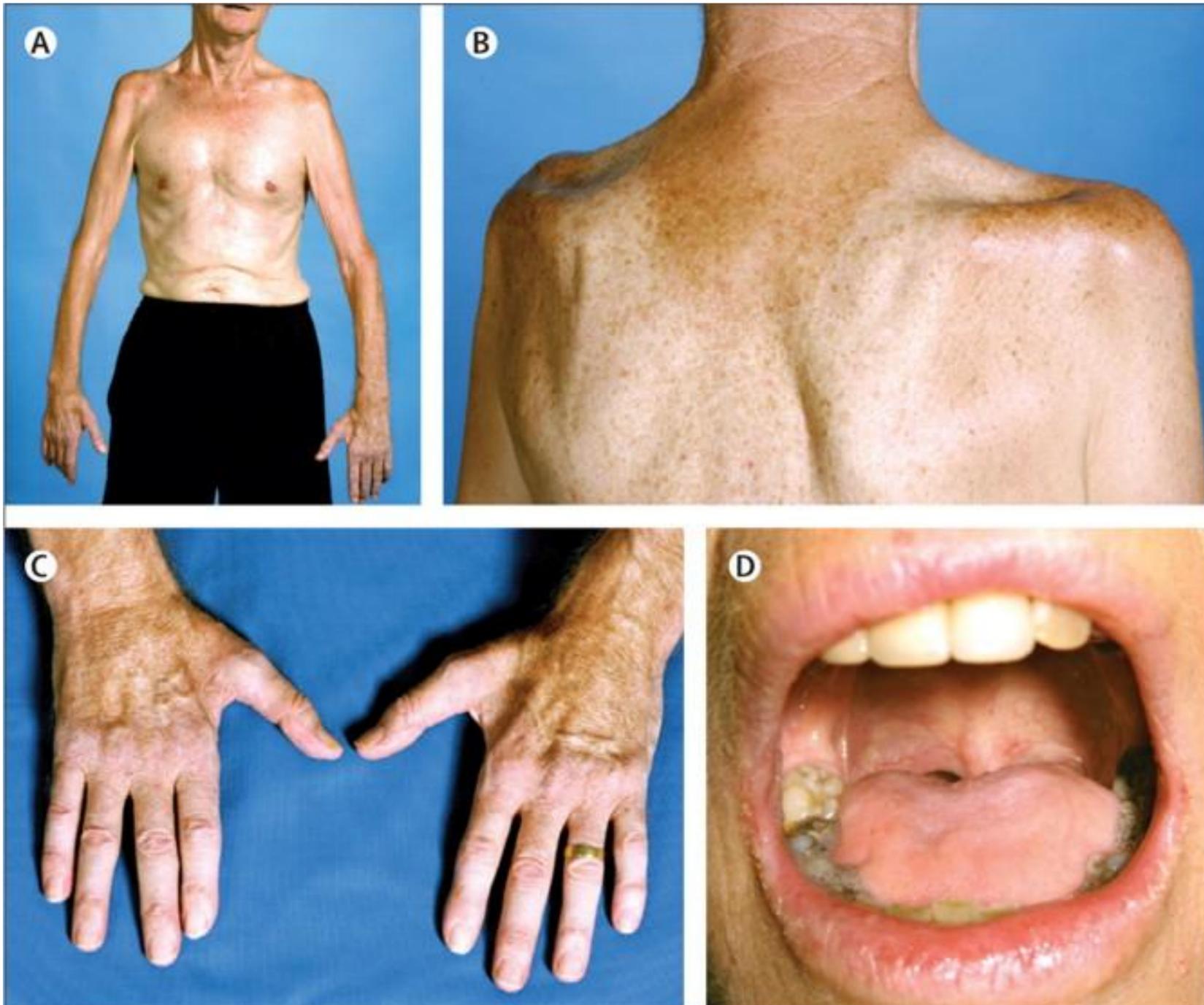
ПМН

- 1) Фасцикуляции, крэмпи;
- 2) Вялые парезы;
- 3) Гипо- и атрофия мышц конечностей, туловища и головы;
- 4) Снижение мышечного тонуса;
- 5) Сухожильная гипорефлексия.

Бульбарный синдром

- 1) Дизартрия;
- 2) Дисфагия;
- 3) Дисфония.

Диагностика. Неврологический осмотр.



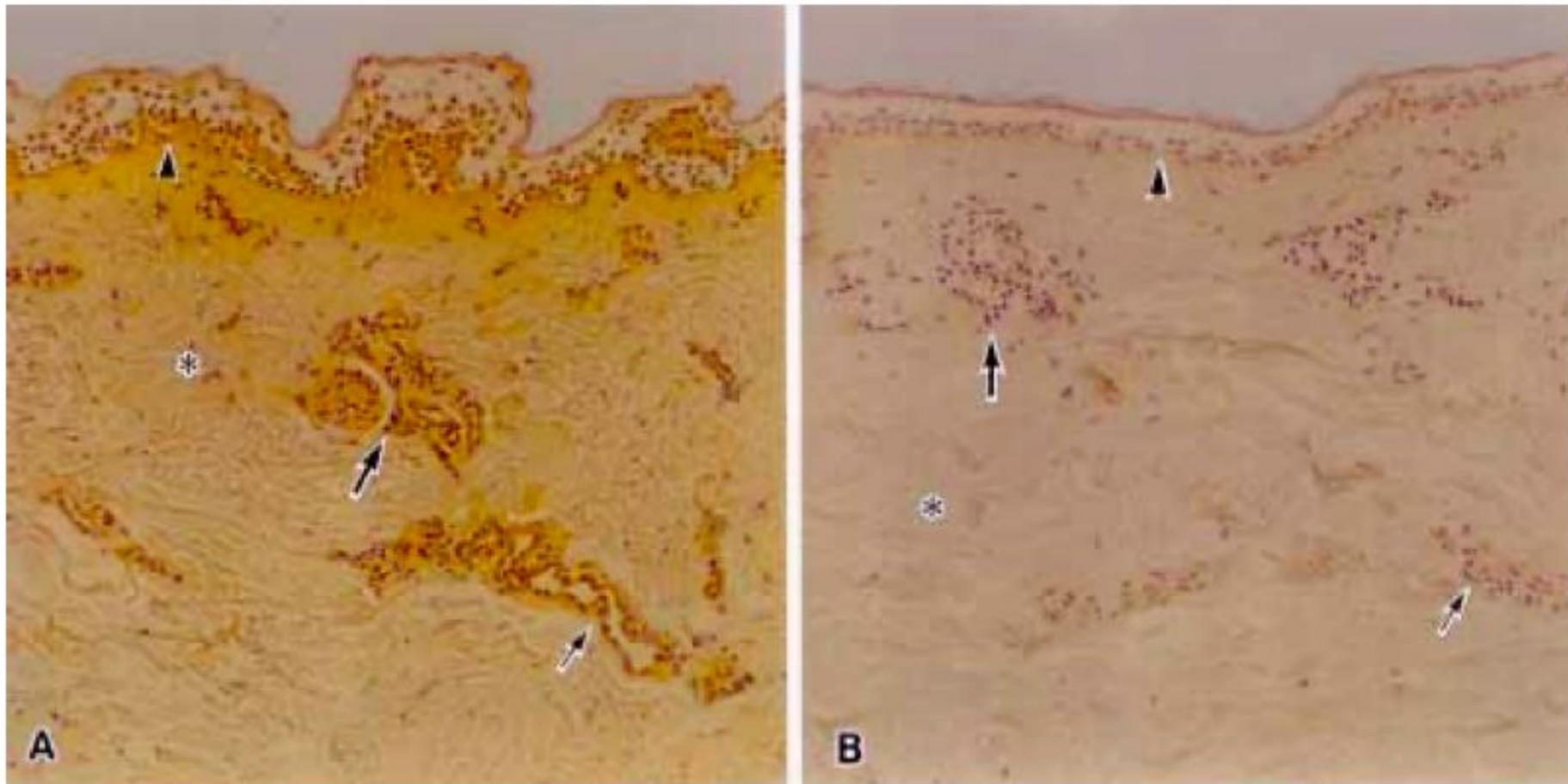
Source: Anthony A. Amato, James A. Russell: Neuromuscular Disorders, 2nd Edition
www.neurology.mhmedical.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

VOLUME 377, ISSUE 9769, P942-955, MARCH 12, 2011

Amyotrophic lateral sclerosis

Конституциональные симптомы БАС

- БАС-ассоциированная кахексия (утрата более 20% тела за 6 мес);
- Патологическое мышечное утомление в следствие перестройки концевых пластинок (в ряде случаев выявляется декремент 15-30%)
- Отсутствие пролежней при БАС (гиперэкспрессии ламинина)



Immunohistochemical staining for laminin 1 in the skin of the flexor part of the left upper arm from case 7 in the ALS group (A), case 7 in control group A (B). Note that the dermis (asterisk), the epithelial basement membrane of the epidermal layer (arrowhead), and the basement membrane of skin appendages (thick arrow) and blood vessels (thin arrow)

Ono, S., Imai, T., Shimizu, N., & Nagao, K. (2000). *Increased Expression of Laminin 1 in the Skin of Amyotrophic Lateral Sclerosis*

Инструментальные методы диагностики

1) ЭНМГ: игольчатая ЭМГ, стимуляционная

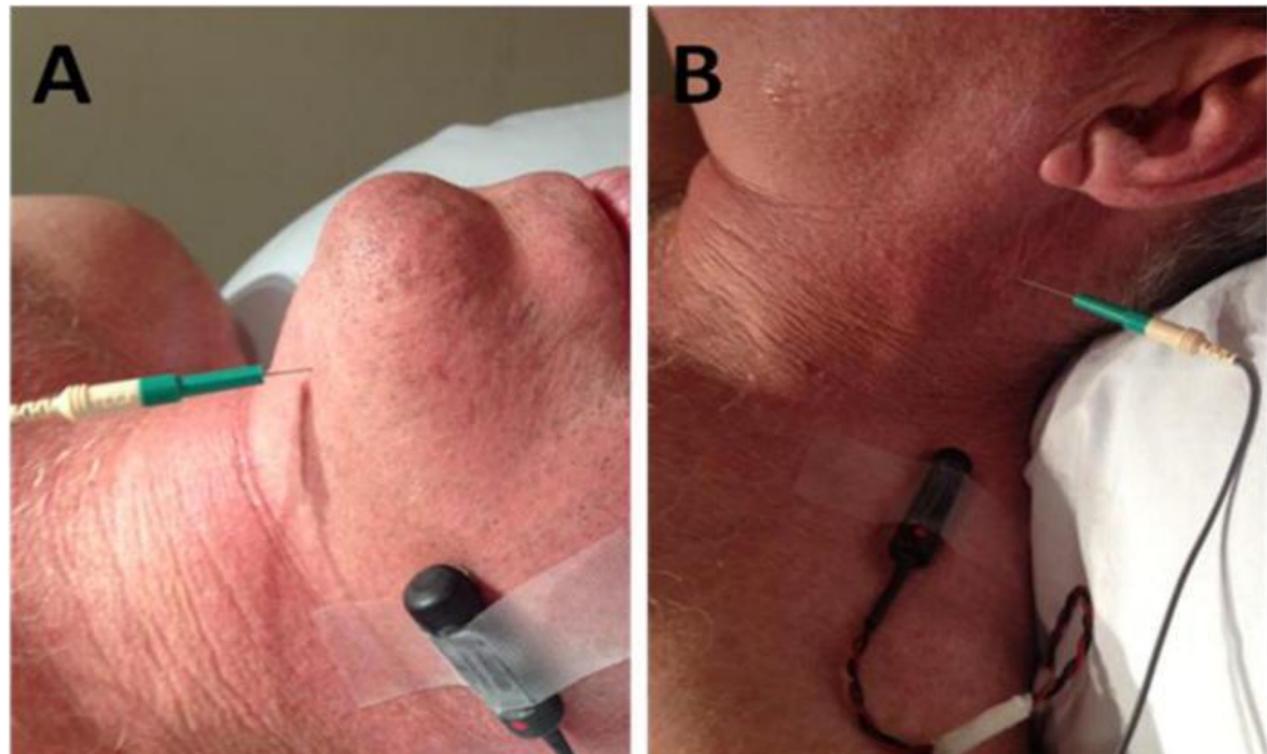
Для верификации генерализованного характера процесса, подтверждения отсутствия миопатического поражения

ЭМГ критерии Айрли Хаус

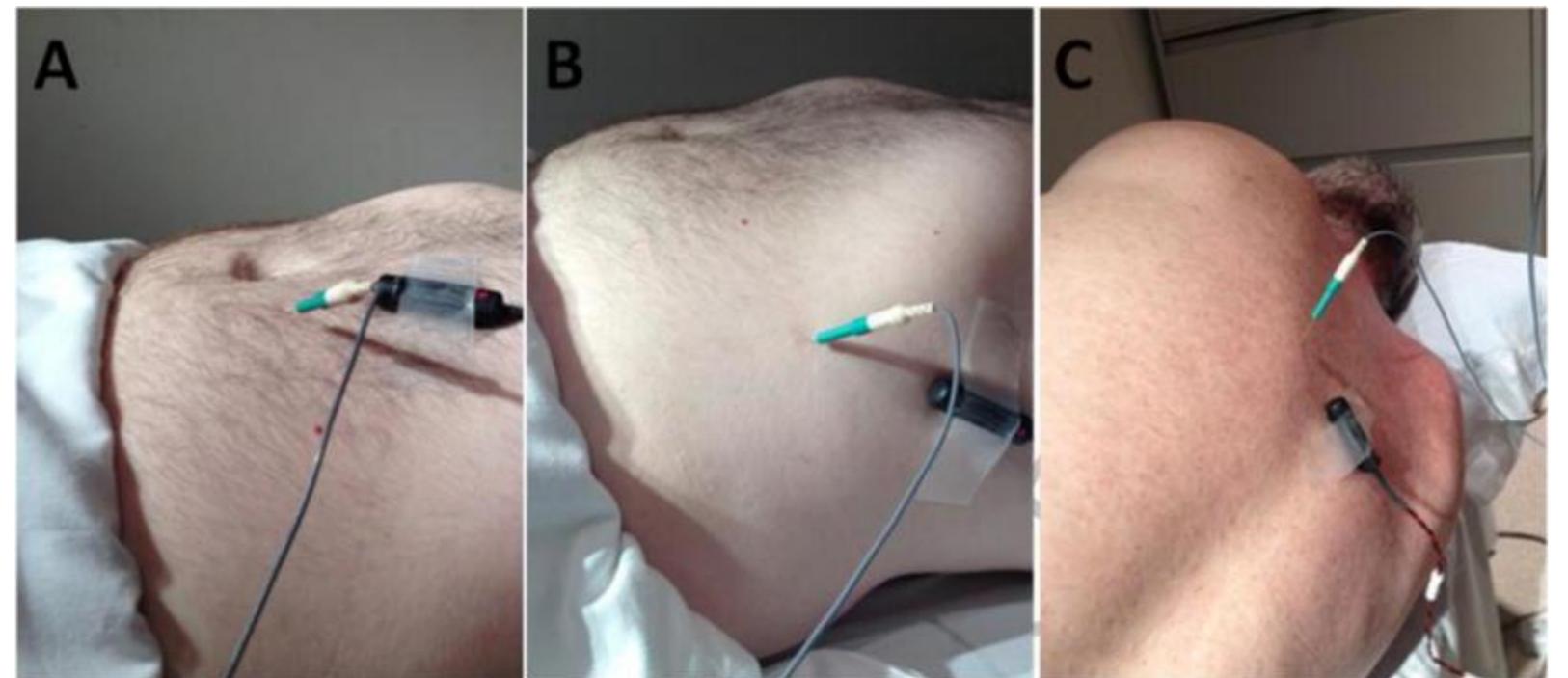
Признаки острой и хронической денервации	фибрилляции, положительные острые волны, фасцикуляции, увеличение амплитуды, длительности и полифазии потенциалов двигательных единиц
Скорость проведения	снижение скоростей проведения по двигательным волокнам в пораженных мышцах в пределах 10%
Отсутствие не характерных для БАС ЭМГ данных	блоки проведения, декремент, изменение чувствительных волокон

Игольчатая ЭМГ при БАС

- 1) конечности(мин 3): дистальный и проксимальные мышцы; мышцы, иннервируемые разными нервами; разными корешками
- 2) Параспинальные мышцы (3 сегмента, кроме T11-T12)
- 3) Бульбарные мышцы(1: язык/m.masseter/m.SCM, лицевые м)

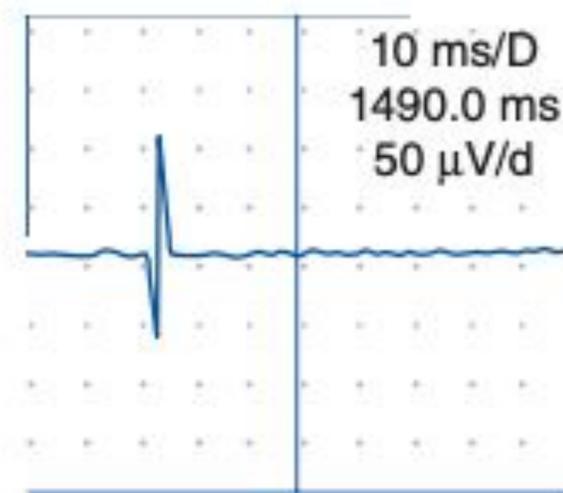
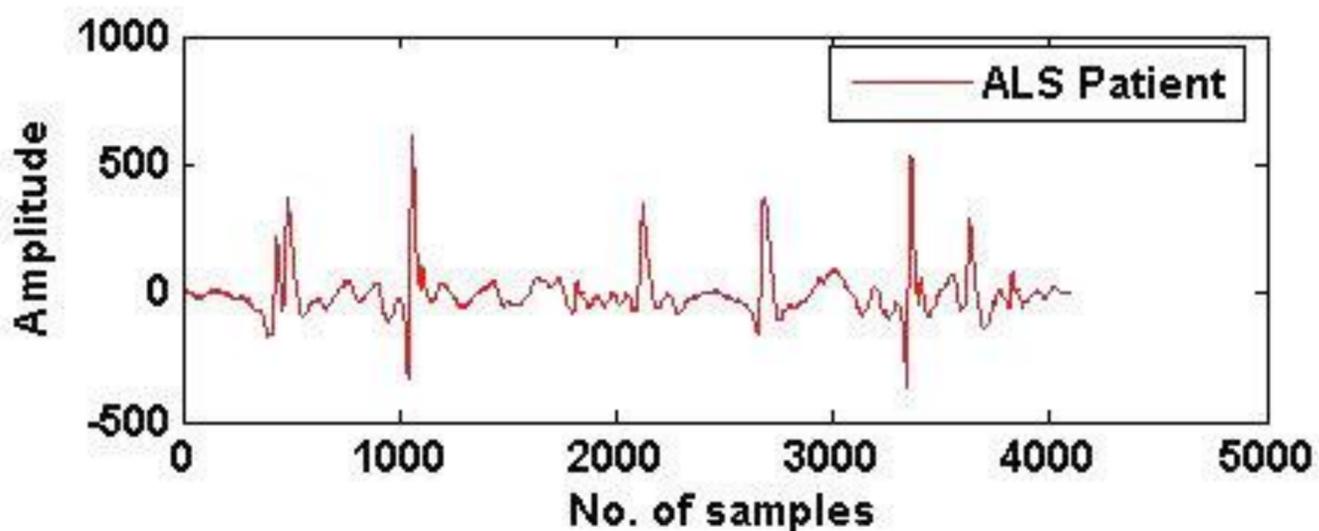
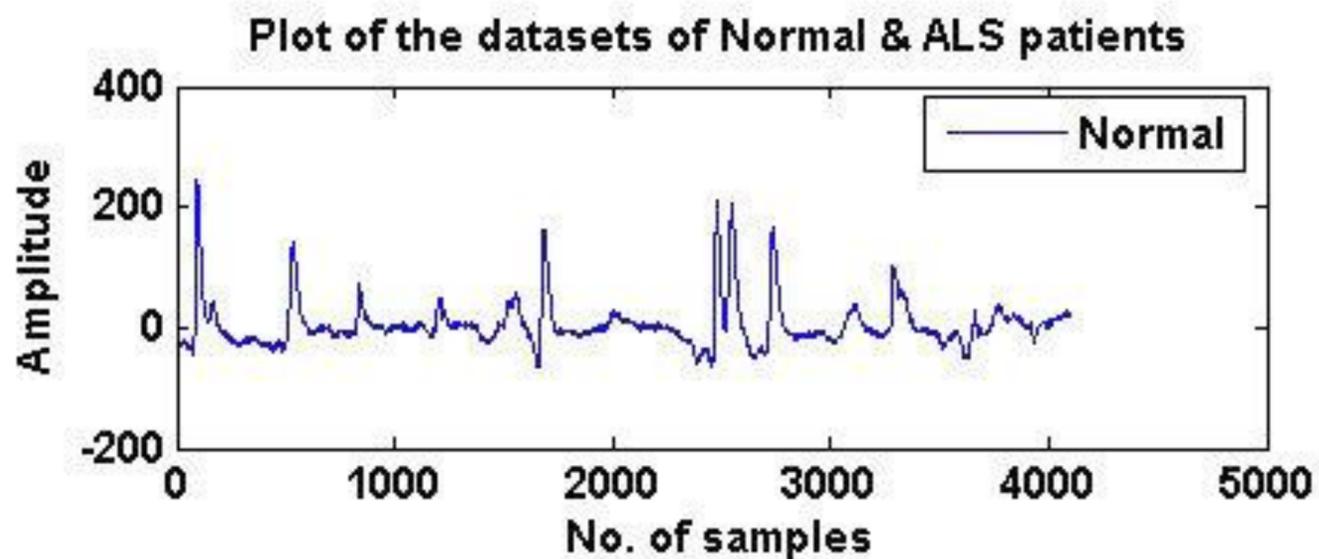


A. EMG of the genioglossus muscle. B. EMG of the sternocleidomastoid muscle.

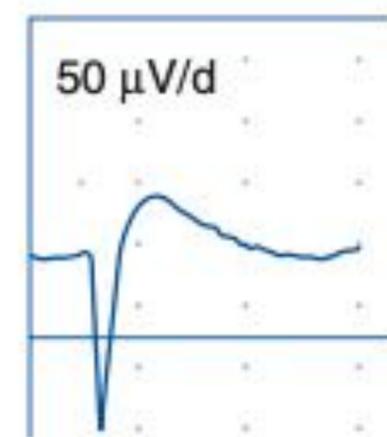


A. EMG study of the rectus abdominis muscle. B. EMG of the external oblique. C. EMG of the thoracic paraspinal muscles at the level of T8, avoiding potential confounding from multi-level innervations of the lower cervical and upper lumbar roots.

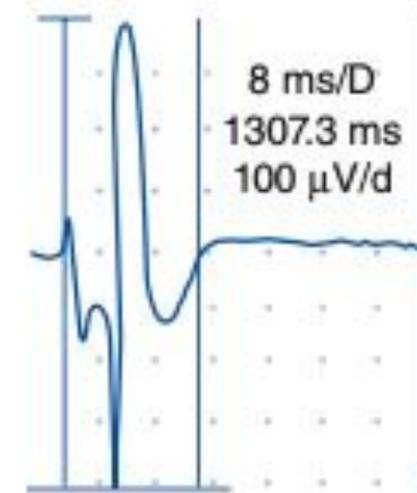
Игольчатая ЭМГ при БАС



Fibrillations



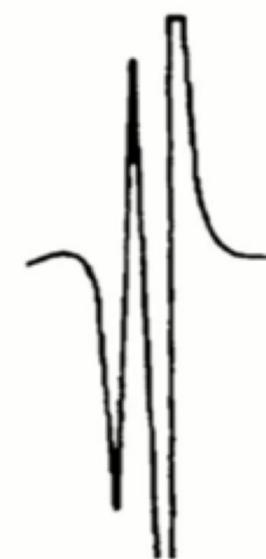
Positive sharp waves



Fasciculations



Нестабильный потенциал двигательной единицы (МУП)



«Нейрональный» МУП

Стимуляционная ЭНГ

- 1) Исследование 2-х нервов на верхней конечности (двигательные и чувствительные волокна) с наиболее пораженной стороны;
- 2) Исследование 3-х нервов на нижних конечностях (2- двигательных и 1-ого чувствительного) с наиболее пораженной стороны;
- 3) На менее пораженной стороне обследуется по одному нерву на руке и ноге;
- 4) Дополнительно исследуются лицевой и/или подъязычный нервы с одной или двух сторон.

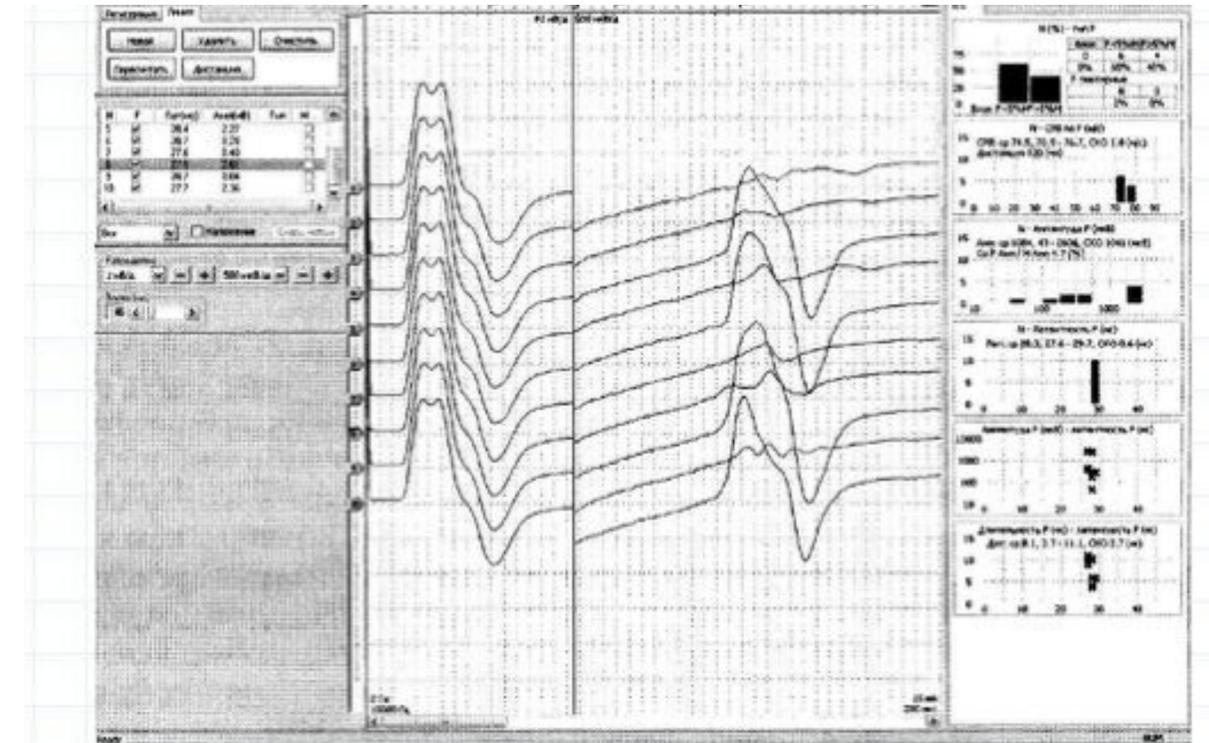
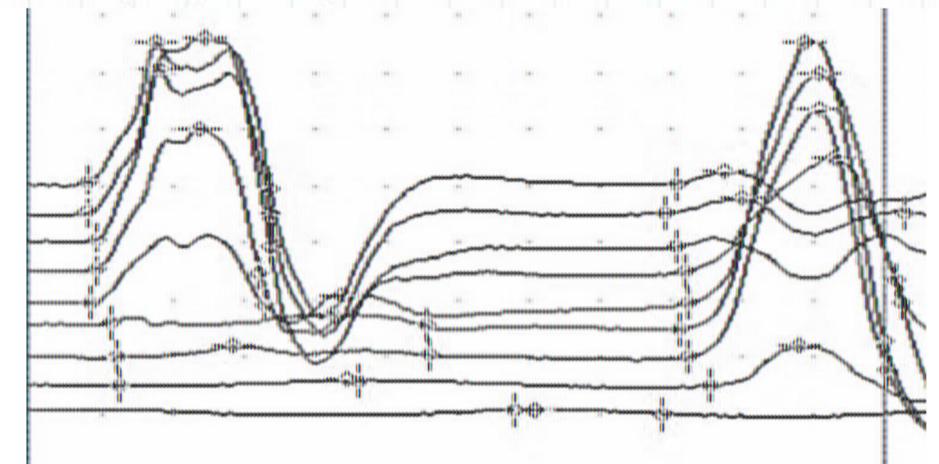


Рис. 8-6. "Гигантские" F-волны. Исследование локтевого нерва больного (48 лет) с БАС. Разрешение области M-ответа - 2 мВ/д, области F-волн - 500 мкВ/д, развёртка - 1 мс/д. Средняя амплитуда F-волн составляет 1 084 мкВ (43-2606 мкВ). Диапазон скоростей в норме (71 -77 м/с).



Увеличение соотношения Н-рефлекс/М-ответ

Диагностика БАС

«+» Признаки

- Признаки вовлечения ПМН
 - Признаки вовлечения ЦМН
 - Любой из вышеперечисленных признаков минимум в 2 областях тела
-

- **Фасцикуляции**
- **Нейрогенные изменения при игольчатой ЭМГ;**
- **Нормальная скорость проведения по моторным и сенсорным нервным волокнам;**
- **Отсутствие блоков проведения при ЭНГ**

«-» Признаки

- Сенсорные нарушения;
- Тазовые расстройства;
- Глазодвигательные нарушения;
- Деменция альцгеймеровского типа;
- Расстройство ВНС;
- Синдромы, мимикрирующие под БАС
- Дисфункция базальных ядер

Модифицированные критерии El Escorial для диагностики БАС (1998)

Клинически достоверный БАС	Поражение ПМН+ЦМН(3 сегмента)
Вероятный БАС	Поражение ПМН + ЦМН на 2 сегментарных уровнях, при этом признаки поражения ЦМН возникают раньше, чем ПМН
Возможный БАС	<ul style="list-style-type: none">- ПМН + ЦМН на 1 сегментарном уровне- поражение ЦМН на 2 уровнях- поражение ПМН + ЦМН на 2 сегментарных уровнях, при этом признаки поражения ЦМН не опережают поражение ПМН;
Подозреваемый БАС	Изолированные признаки поражения ПМН на >2 сегментарных уровнях

Диагностика БАС

Тест	Уровень доказательности
ЭМГ(игольчатая), ЭНМГ	III
Биопсия мышц	III
Анализ крови : СОЭ, СРБ, АСТ, АЛТ, ТТГ, В12, фолаты, Креатинин, электролиты, Лактат, электрофорез с иммунофиксацией, антитела к GM1, Anti-Hu, Anti-MAG, антинуклеарные ат, Серологический анализ(Борелия, вирусы)	IV
Анализ мочи(тяжелые металлы, электрофорез белковых фракций)	IV
МРТ, КТ, рентген, маммография	IV
Биопсия костного мозга, лимфоузлов	IV

MPT

13

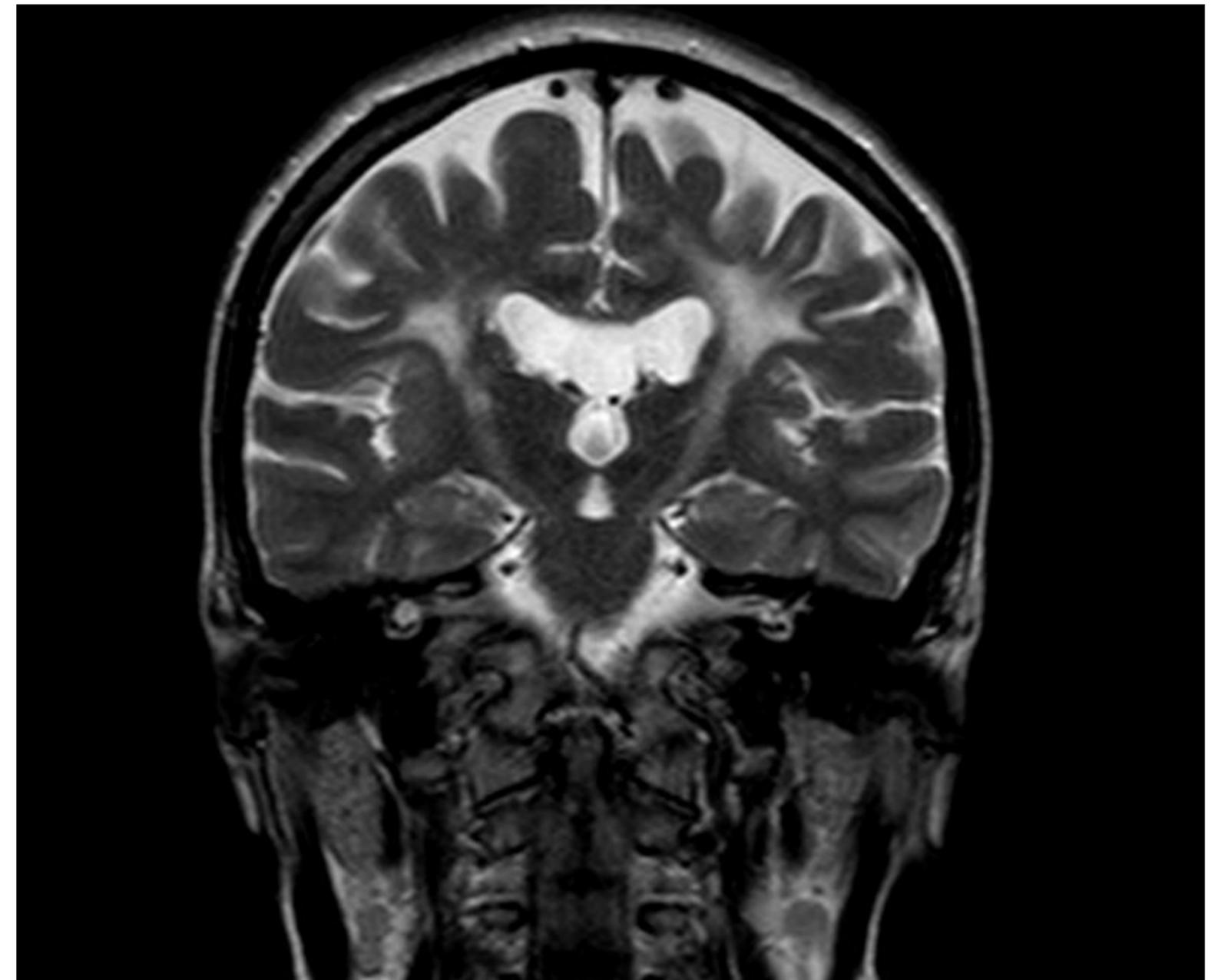


FLAIR

БАС с поражением внутренней капсулы

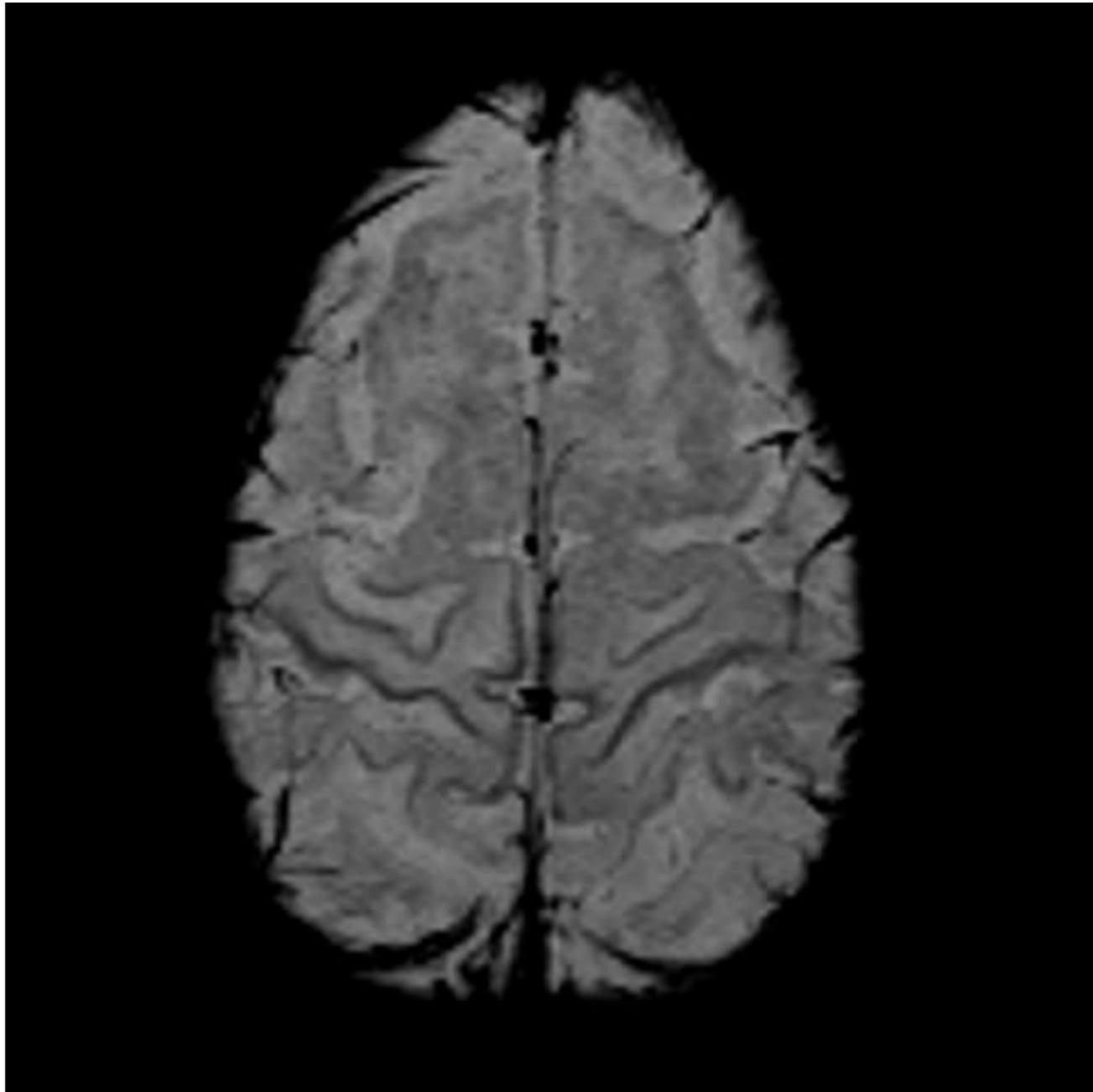
<https://radiopaedia.org>

W 396 : L 287

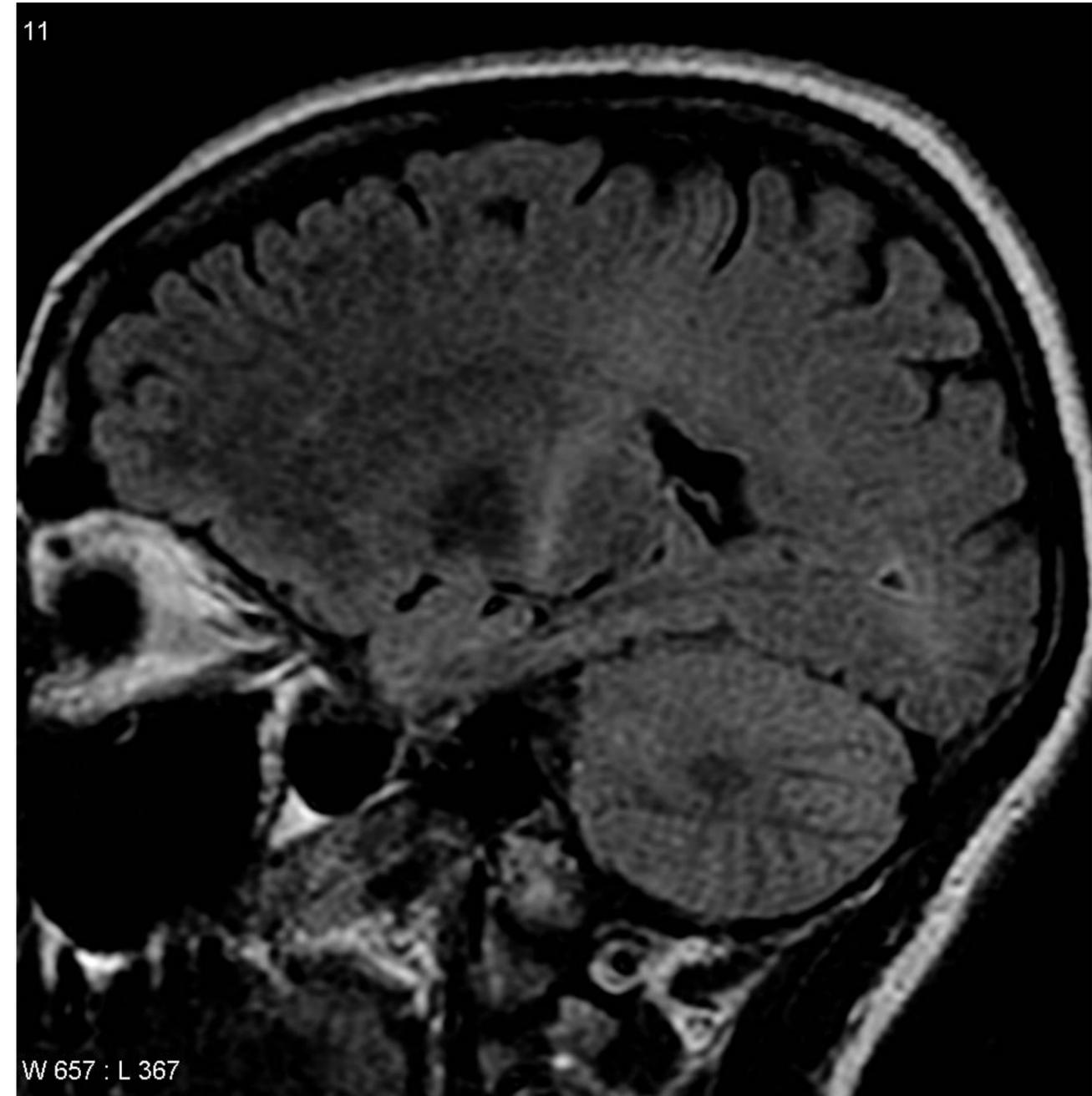


Двухстороннее повышение МР-сигнала на T2, Flair от кортико-спинальных трактов на уровне мост / предцентральной извилины. T2

MPT



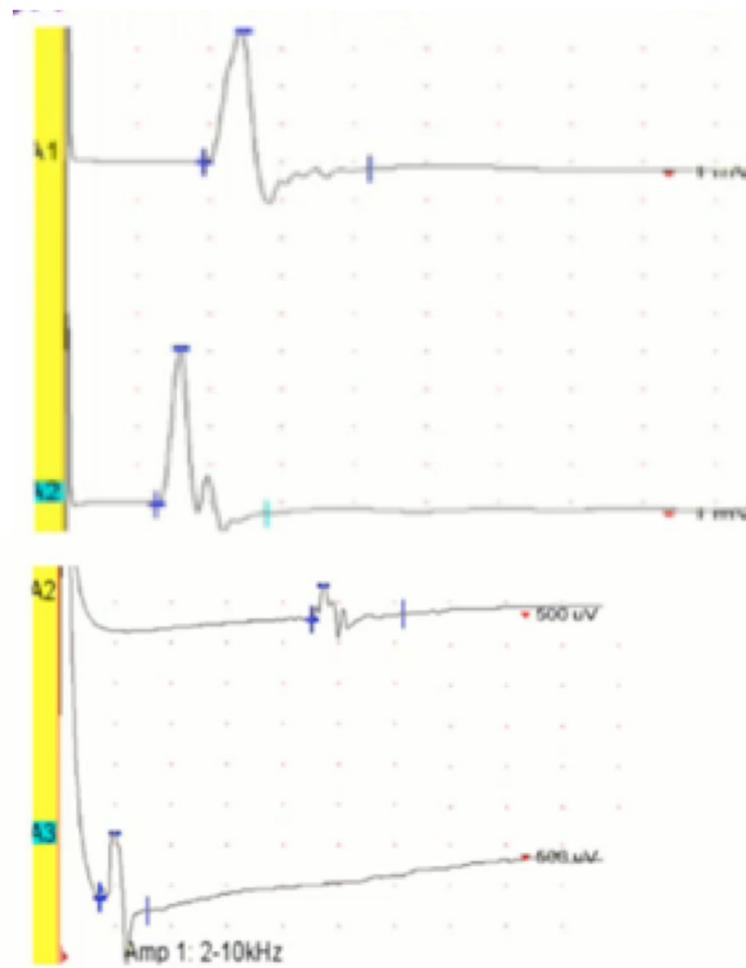
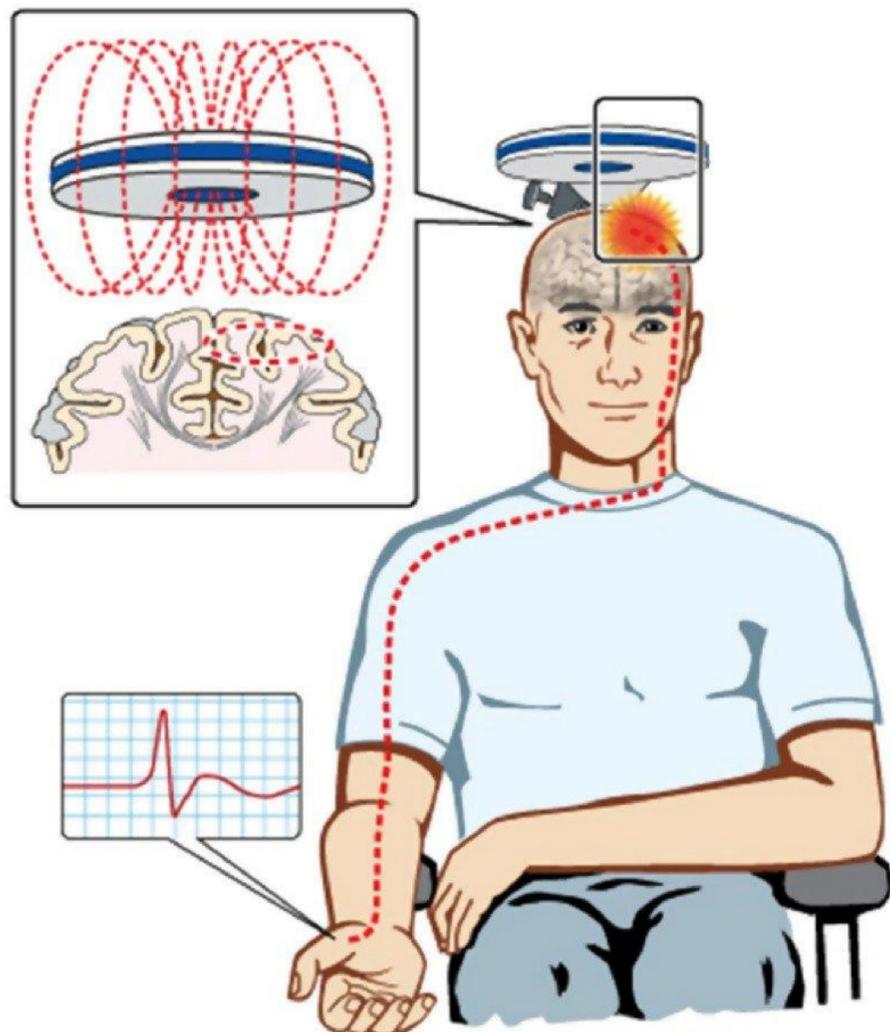
SWI двусторонней снижение интенсивности сигнала криволинейного характера по ходу прецентральных извилин из-за накопления железа
<https://radiopaedia.org>



Повышение МР-сигнала на T2 от кортико-спинальных трактов

Транскраниальная магнитная стимуляция при БАС

- Увеличение времени центрального моторного проведения по пирамидным трактам
- Снижение возбудимости моторной коры



Нормальное проведение по кортико-спинальным трактам

Результаты ТКМС пациентки с пирамидным вариантом БАС: ВЦМП увеличено, амплитуда ВМО снижена

Лабораторные исследования

Исследование SOD1 гена при БАС методом ПЦР

Образец №:

Вид материала: Венозная кровь

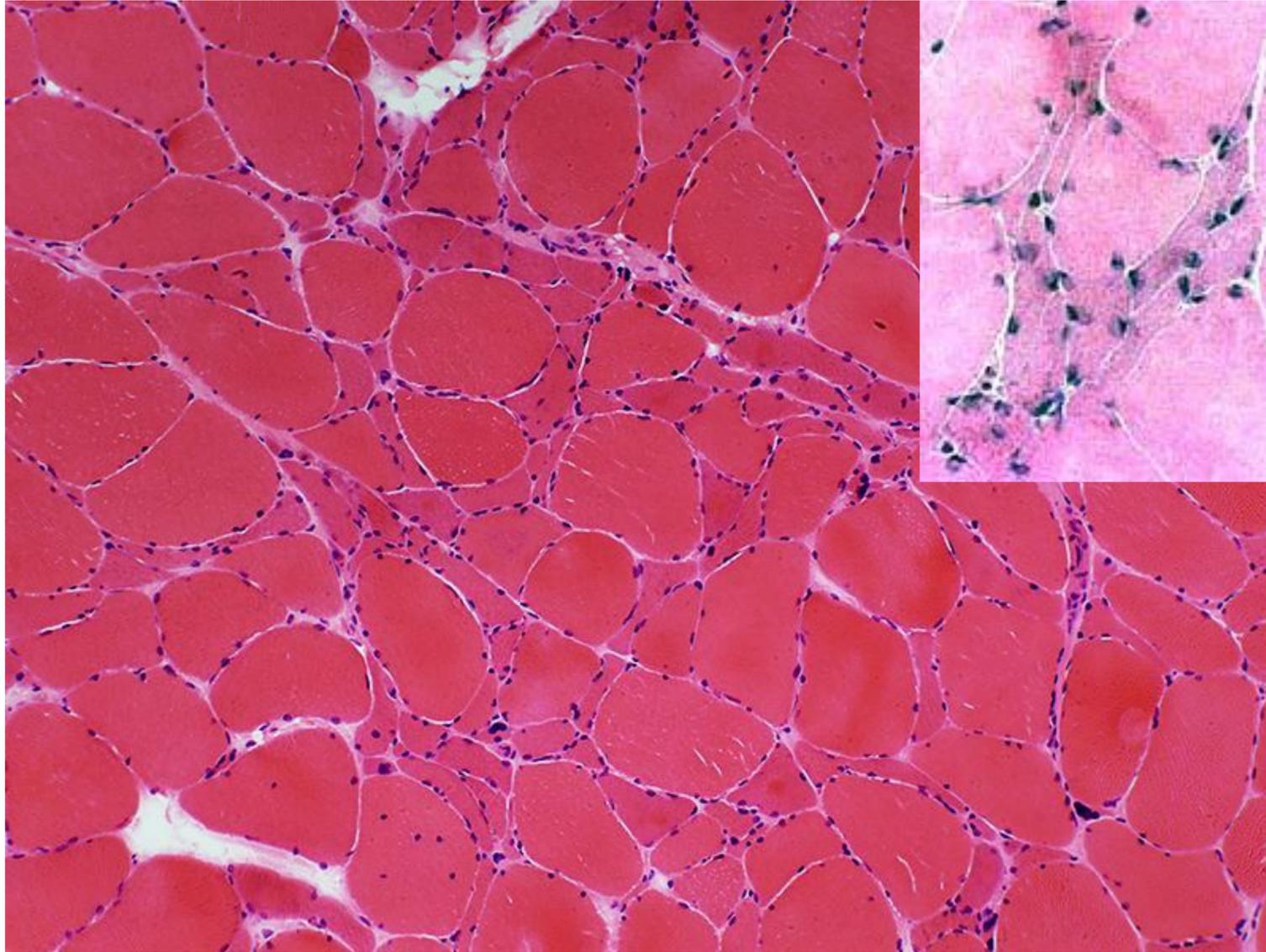
Регистрация:

Валидация (врач):

Название/показатель	Результат	Референсные значения *
Исследование SOD1 гена при боковом амиотрофическом склерозе		
Метод: Полимеразная цепная реакция (ПЦР).		
Результат	Обнаружена aberrация: S45R	Аберрации в экзоне 1, 2, 3, 4, 5 не обнаружено

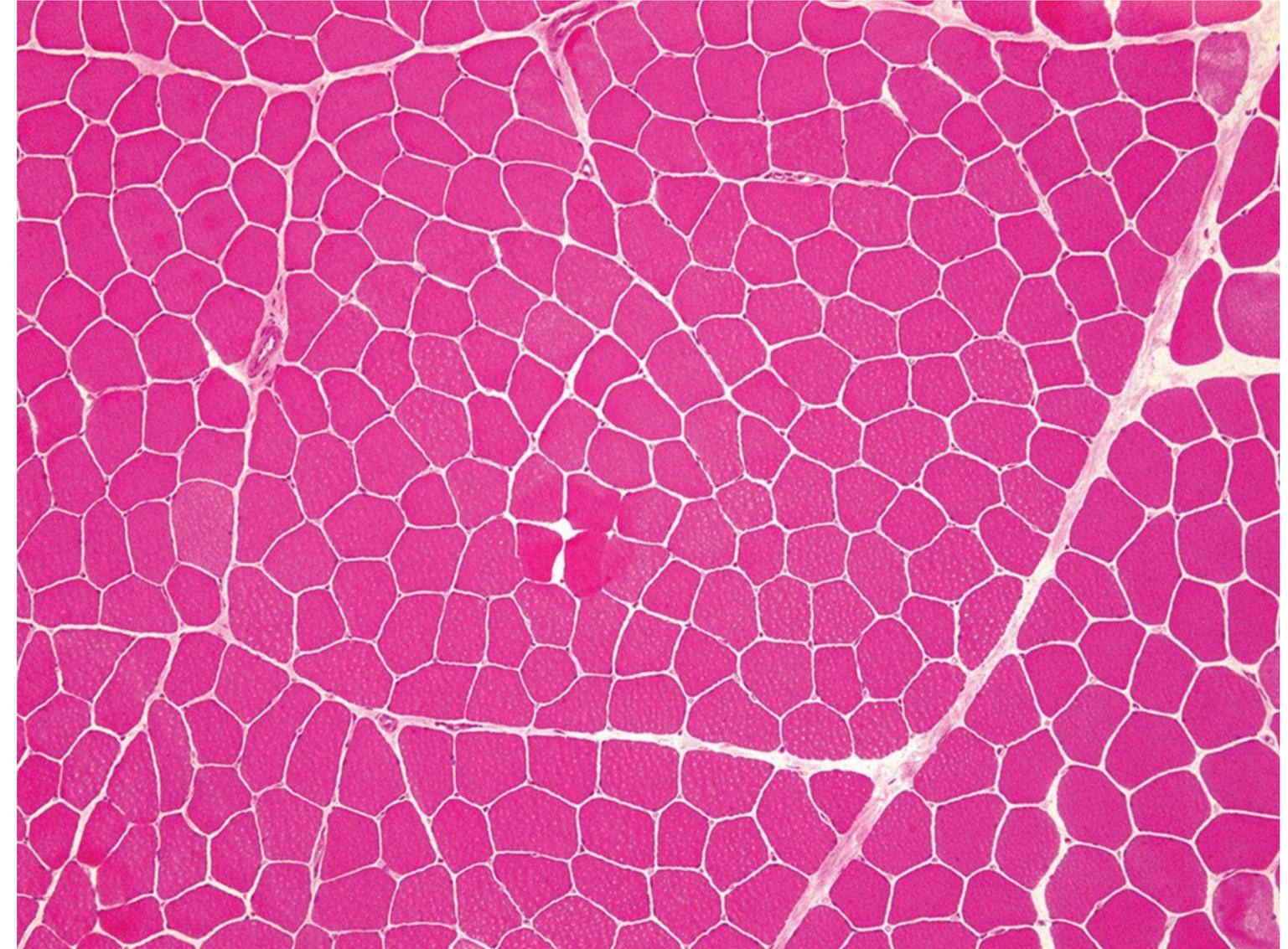
Больным с «возможным БАС» может быть проведено исследование каузативных генов БАС. При обнаружении мутации в таком гене в сочетании в данном случае также диагностируется «возможный лабораторно подтвержденный БАС».

Биопсия мышц



БАС: общие модели денервации в мышцах
Множество небольших групп мелких мышечных волокон
Волокна внутри атрофических групп и среди них имеют одинаковый размер.
Более крупные мышечные волокна: часто слегка гипертрофированы.
Пикнотические ядерные сгустки встречаются редко, но могут присутствовать

<https://neuromuscular.com>



Нормальные скелетные мышцы взрослого человека: ядра, расположенные под сарколеммой, средний размер волокна около 40–80 мкм, окружены редкой эндомизиальной соединительной тканью и видимыми перимизиальными перегородками (окраска Н&Е, × 100).

<https://pn.bmj.com/content/20/5/385>

Дифференциальный диагноз БАС и соответствующие исследования

Болезни мотонейронов

- Спинальная мышечная атрофия (генетический анализ SMN)
- X-сцепленная спинобульбарная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди; увеличение числа повторов CAG вДНК)
- Полиомиелит или постполиомиелитный синдром (история болезни, NCS, электромиография)
- Ганглиозидоз GM2 (анализ гексозаминидазы A)

Заболевания двигательных нервов

- Мультифокальная моторная нейропатия с блоками проведения (ЭНМГ, антитела к GM1)
- ХВДП (ЭНМГ, люмбальная пункция)
- Синдром крампи-фасцикуляций (ЭНМГ)
- Синдром Исаакса (ат к потенциалзависимым K⁺ каналам)
- Наследственный спастический парализ (генетический анализ)
- Радикулоплексопатия (ЭНМГ, МРТ)
- Паранеопластический синдром (сывороточные маркеры, нейровизуализация, биопсия костного мозга)
- Отравление тяжелыми металлами (анализы мочи, крови)
- Множественная мононейропатия (ЭНМГ, антинуклеарные ат, серология)

Дифференциальный диагноз БАС и соответствующие исследования

Нарушения нервно-мышечной передачи

- Миастения гравис (антитела к рецепторам ацетилхолина, антитела к MuSK, прозериновый тест)
- Миастенический синдром Ламберта-Итона (ат к VGCC, ЭМГ)

Структурные поражения ЦНС и позвоночника

- Сирингомиелия или сирингобульбия (МРТ)
- Третичный сифилис (серология)
- Рассеянный склероз (МРТ, олигоклональные полосы)
- Болезнь Хираяма; (ЭМГ МРТ)
- Болезнь Лайма (серология)
- СПИД (ВИЧ)

Миопатии

- Миозит с включенными тельцами (ЭМГ, КК, биопсия мышц)
- Полимиозит (ЭМГ, КК, биопсия мышц, аутоиммунные обследования)
- Дерматомиозит (ЭМГ, КК, биопсия кожи и мышц)
- Полиглюкозановая болезнь тела у взрослых (ЭНМГ, биопсия мышц, нервов)

Эндокринные нарушения

- Тиреотоксикоз (ТТГ Т3 Т4, ЭМГ, биопсия мышц)
- Гиперпаратиреоз (определение ионов Са и гормонов паращитовидных желез)
- Подострая комбинированная дегенерация (В12, фолиевая кислота)
- Целиакия (анализ сыворотки, биопсия кишечника)

Патогенетическая терапия БАС

Рилузол – пресинаптический ингибитор высвобождения глутамата.

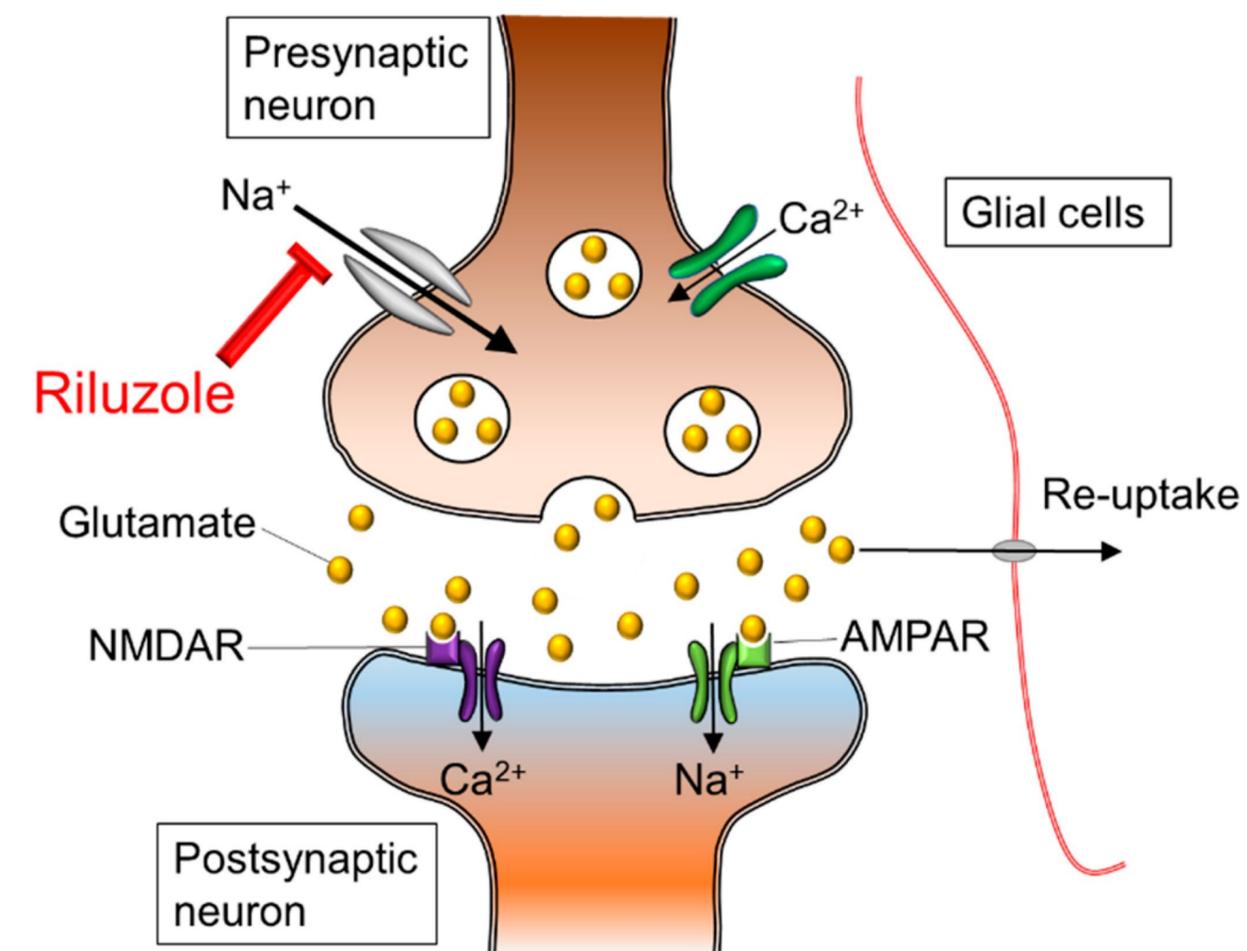
Доза: 50 мг 2р в сут до еды;

Продлевает жизнь больным в среднем на 3 мес(Cochrane Review 2007);

рекомендуется принимать, пока больной участвует в самообслуживании

В 3-12% вызывает лекарственный гепатит.

В РФ рилузол не зарегистрирован



Патогенетическая терапия БАС

Радикава(Эдаравон)

- антиоксидант
- в/в введение
- одобрен в США для лечения БАС(2017)
- эффективность подтверждена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (PMID: 25286015)



Паллиативная терапия БАС

Респираторная поддержка	НВЛ
Коррекция двигательных нарушений	ортопедические устройства, физиотерапия, блокады
Коррекции спастичности	баклофен 20 мг 4 р, тизанидин 8мг 3 р
Уменьшения фасцикуляций	карбамазепин 100 мг 2 раза в день
Депрессивный синдром	СИОЗС
Болевой синдром	Диазепам, парацетамол 1 г 4 раза в день
Нарушение глотания	эндоскопическая гастростома
Сиалорея	ботулотоксин в околоушную слюнную железу, Амитриптилин, гликопирратат 1-2 мг 2 раза в день, скополамин 0,1 мг трансдермально

Центр ы

Клиника Глеб Лезвицево с центром бокового амиотрофического склероза /

Благотворительный фонд помощи людям с боковым амиотрофическим склерозом и другими нейромышечными заболеваниями «[Живи сейчас](#)» als-info.ru

Служба помощи больным БАС при АНО «[Больница Святителя Алексия](#)».

Прогноз

Продолжительность жизни с средним 3-5 лет (описаны случаи > 30 лет)

Бульбарная форма наиболее неблагоприятная, приводит к смерти больного (паралич дыхательного центра)

Причиной смерти больных становится остановка дыхания, присоединение осложнений в виде пневмонии, тромбоэмболии, сопутствующие заболевания.

Будущее в терапии БАС

- **Ингибирование SOD1**

ASO tofersen (BIIB067) - антисмысловый олигонуклеотид второго поколения (ASO), нацеленный на мРНК супероксиддисмутазы 1

McCampbell et al., 2018

Miller et al., 2020

ClinicalTrials.gov identifier: NCT02623699 - третий этап клинических испытаний

- Ингибирование активности моноцитов и макрофагов: **NP001**, Neuraltus Pharmaceuticals, Inc. Замедление прогрессировали симптомов БАС на 6 месяцев (NCT02794857)

Спасибо за внимание!