

БОЛЕЗНЬ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА: КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Болезнь двигательного нейрона охватывает широкий спектр дегенеративных нейромышечных заболеваний, которые сопровождаются гибелью периферических и центральных мотонейронов, неуклонным прогрессирующим и летальным исходом. Особую значимость в клинической неврологии данная проблема приобрела в последние десять лет, что связано с увеличением заболеваемости и «омоложением» больных. Согласно данным F. Norns (1993), в 80 % случаев болезнь двигательного нейрона представлена боковым амиотрофическим склерозом (БАС), в 10 % — прогрессирующим бульбарным параличом (ПБП), в 8 % — прогрессирующей мышечной атрофией (ПМА) и в 2 % — первичным боковым склерозом (ПБС). При этом средняя продолжительность жизни пациентов после начала заболевания при БАС составляет 3,3 года, при ПБП — 2,2 года. ПМА и ПБС — более доброкачественные формы, текущие до 10 лет и более. Все это обуславливает необходимость осуществления более ранней диагностики болезни двигательного нейрона, а также разработки лечебных мероприятий, направленных не только на улучшение клинического течения заболевания, но и на продление жизни пациентов, страдающих данной патологией.

19–21 июня 2014 года в Ужгороде состоялась научно-практическая конференция «Карпатские чтения», в рамках которой были рассмотрены актуальные вопросы клинического течения, дифференциальной диагностики и патогенетических аспектов лекарственной терапии болезни двигательного нейрона.

С докладом «Болезни мотонейронов» выступила доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика **Татьяна Николаевна Слободин**.

Болезни мотонейронов объединяют группу заболеваний с разными клиническими проявлениями и прогнозами, в основе которых лежит поражение двигательных нейронов головного и спинного мозга. К самой распространенной форме данной патологии относится боковой амиотрофический склероз — хроническое прогрессирующее заболевание, при котором ведущими

клиническими синдромами являются спастико-атрофические парезы конечностей и бульбарные расстройства, обусловленные сочетанным поражением центрального и периферического нейрона. БАС редко дебютирует бульбарными нарушениями, однако его прогноз остается неблагоприятным, поскольку после проявления первых признаков дыхательных нарушений продолжительность жизни пациентов в среднем составляет 3–5 лет, а при отсутствии адекватного лечения — до 1 года. В связи с тем, что в настоящее время перечень эффективных лечебных мероприятий при БАС, а также возможность существенно влиять на исход данного заболевания весьма ограничены, осуществляется поиск новых возможностей, способных оказывать положительное влияние на патогенез заболевания и значимо улучшать клиническое течение.

Клинический случай. В неврологическое отделение НМАПО им. П.Л. Шупика поступил пациент 56 лет с диагнозом «боковой амиотрофический склероз». На момент осмотра отмечалась атрофия, фибриллярные подергивания в мышцах плечевого пояса, повышенные сухожильные рефлексы с рук и ног с расширением рефлексогенной зоны, наличие патологических рефлексов, слабость и высокий тонус мышц нижних конечностей. Пациенту было проведено электромиографическое исследование. При транскраниальной магнитной стимуляции отмечалось значительное увеличение латентностей корковых моторных вызванных потенциалов. По данным игольчатой электромиографии (ЭМГ) во всех обследованных мышцах наблюдалось сочетание острых и хронических денервационных изменений разной степени выраженности, больше в мышцах верхних конечностей, потенциалы фибрилляций. Выявлены электромиографические признаки генерализованного вовлечения мотонейронов спинного мозга, преимущественно шейного утолщения. Учитывая клиническую картину и данные обследования, пациенту было назначено лечение: биовен моно 100,0 мл внутривенно капельно № 5, Диалипон® 600 мг внутривенно капельно, Витаксон® 2,0 мл внутримышечно. После проведенного лечения было отмечено улучшение клинической симптоматики в виде уменьшения спастичности верхних и

нижних конечностей, а также улучшения двигательной активности.

Следует отметить, что в большинстве случаев боковой амиотрофический склероз диагностируют слишком поздно, когда погибает до 80 % мотонейронов, поэтому один из важных аспектов достижения клинического успеха терапии — более раннее выявление данной патологии. Для этой цели существуют диагностические критерии бокового амиотрофического склероза:

- это нейродегенеративное заболевание;
- частота спорадических случаев составляет 1–2 : 100 000 населения;
- возраст начала заболевания — около 55–75 лет, при аутосомно-доминантных случаях, которые составляют 5–10 % от общего числа заболеваний, дебют возможен на 10 лет раньше;
- боковой амиотрофический склероз — это безболезненная быстро прогрессирующая фокальная асимметричная мышечная слабость в конечностях или бульбарных мышцах, связанная с поражением нижнего и верхнего мотонейронов (как минимум в трех областях). С прогрессированием заболевания присоединяется слабость в мышцах шеи, туловища, нарушение дыхания;
- характерны фасцикуляции и типичные изменения электромиографии;
- отсутствуют чувствительные, сфинктерные, вегетативные, когнитивные (альцгеймеровского типа) расстройства, симптомы поражения зрения и базальных ганглиев.

Существуют несколько теорий патогенеза бокового амиотрофического склероза. Согласно первой теории гибель моторных нейронов в коре, стволе и спинном мозге является результатом мутации в гене SOD1 (медь/цинк-содержащая супероксиддисмутаза связывает супероксиданионы). Мутация SOD1 выявляется у 15–20 % пациентов с наследственной формой БАС. Также считается, что в основе патогенеза спорадической и наследственной формы лежит оксидативное повреждение нейронов. Глутаматная эксайтотоксичность приводит к избыточному притоку кальция в клетку и запуску энзиматических реакций, продуцирующих реактивные молекулы кислорода, запускающие клеточную гибель.

Типичные проявления бокового амиотрофического склероза могут быть характерны и для ряда других заболеваний, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику:

- моторные нейропатии (болезнь Кеннеди, спинальная мышечная атрофия, постполиомиелитический синдром);
- миелопатии (опухоли foramen magnum, цервикальная спондилогенная миелопатия, сирингомиелия, рассеянный склероз);
- нейропатии (мультифокальная моторная с блоком проводимости, хроническая демиелинизирующая полинейропатия);

— миопатии (воспалительная миопатия, изолированная слабость экстензоров шеи, окулофарингеальная дистрофия);

— эндокринопатии (гиперпаратиреозидизм, гипертиреозидизм).

Согласно данным R. Hughes, M. Brainin (2006), чтобы исключить все вышеперечисленные заболевания, необходимо проведение лабораторной диагностики, включающей развернутый анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, определение СРП, АЛТ, АСТ, ЛДГ, гормонов щитовидной железы — ТТГ, Т₃, Т₄, витамина В₁₂ и фолатов, креатинкиназы, электролитов крови (в том числе кальция и магния), глюкозы. При преобладании симптомов поражения периферического мотонейрона необходимо определение уровня анти-GM1-антител, повышение которого характерно для мультифокальной моторной нейропатии. В отличие от нее при БАС анти-GM1-антитела либо отсутствуют, либо наблюдается их незначительное повышение. В процессе дифференцирования бульбарной формы бокового амиотрофического склероза и миастении большое значение имеет выявление антител к рецептору ацетилхолина. Также необходимо проведение генетического анализа на SOD1, подтверждающего мутацию гена, кодирующего супероксиддисмутаза, что характерно для формы БАС-1.

Особенно важными методами обследования для подтверждения или исключения бокового амиотрофического склероза являются биопсия мышц и нервов, электромиография и магнитно-резонансная томография (МРТ). Электромиография — это неотъемлемый метод в процессе дифференцирования БАС с рядом нейродегенеративных заболеваний, особенно при преимущественном поражении периферического мотонейрона. Так, ЭМГ позволяет выявить блок проводимости, типичный для мультифокальной моторной нейропатии, обычно хорошо поддающейся терапии иммуноглобулином. При болезни Кеннеди может отмечаться снижение амплитуды сенсорного потенциала действия. Проведение магнитно-резонансной томографии позволяет дифференцировать боковой амиотрофический склероз и очаговые поражения спинного мозга, в том числе компрессионные. Для БАС характерно отсутствие четкого уровня поражения. Кроме того, МРТ спинного мозга позволяет визуализировать изменения, характерные для других нейродегенеративных заболеваний, наиболее часто дифференцируемых с БАС.

Также дифференциальную диагностику бокового амиотрофического склероза проводят с наследственными заболеваниями мотонейрона и нейропатиями: СМТ (Шарко — Мари — Тута), НМН (дистальная наследственная моторная нейропатия), РМА (прогрессирующая спинальная (бульбарная) мышечная атрофия), PLS (синдром первичного латерального склероза), НСП (наследственная спастическая параплегия).

На сегодняшний день существует следующая классификация болезней мотонейронов, представленная A.J. Lerner в 2006 году:

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;

— наследственная спастическая параплегия.

Для клинического проявления первичного латерального склероза характерно возникновение спастических парезов, обычно начинающихся с нижних конечностей. Как правило, семейный анамнез отсутствует — спорадически болеют мужчины и женщины старше 50 лет. Заболевание постепенно прогрессирует и заканчивается летальным исходом в течение 3 лет вследствие тяжелого спинобульбарного пареза. При этом отсутствуют лабораторные и нейровизуализационные изменения. Диагностическую ценность представляет электромиография, во время которой при транскраниальной магнитной стимуляции определяются значительное увеличение латентности корковых моторных вызванных потенциалов.

Спинально-мышечная атрофия — это заболевание, характеризующееся аутосомно-рецессивным типом наследования в связи с мутацией в гене мотонейрона 5q 11.12-13.3 хромосомы, встречается у 1 из 10 000 новорожденных. Клинические проявления возникают в результате гибели клеток передних рогов спинного мозга. Заболевание сопровождается мышечной слабостью и атрофией, в большей степени мышц туловища и проксимальных мышц конечностей, с преимущественным поражением нижних конечностей. Возникают фасцикуляции в мышцах, развиваются контрактуры. При лабораторном исследовании выявляются высокие титры креатининфосфокиназы.

Постполиомиелитический синдром развивается после перенесенного полиомиелита с частичным или почти полным восстановлением. После периода функциональной стабильности на протяжении около 15 лет у пациентов развивается мышечная слабость, боль в мышцах, утомляемость. В неврологическом статусе отмечаются признаки поражения нижних мотонейронов, снижение либо отсутствие сухожильных рефлексов, при этом чувствительные расстройства не наблюдаются.

Мультифокальная моторная нейропатия — это приобретенная аутоиммунная демиелинизирующая нейропатия с вовлечением в процесс нижнего мотонейрона. Данной патологией в 2 раза чаще страдают мужчины в возрасте 20–70 лет (1 : 100 000). Характерна медленно прогрессирующая асимметричная слабость кистей и стоп, преобладающая над мышечными атрофиями, наличие фасцикуляций и крампи. Отмечается снижение сухожильных и периостальных рефлексов. При мультифокальной моторной нейропатии отсутствует поражение верхнего мотонейрона и, соответственно, признаки поражения пирамидных путей, нет бульбарных и чувствительных расстройств. На электромиограмме выявляется блок проведения, при выполнении лабораторных исследований — высокие титры антител к GM1-ганглиозиду. Значительное клиническое улучшение происходит при внутривенном введении иммуноглобулина.

Также следует помнить, что помимо мультифокальной моторной нейропатии существуют и другие клинические синдромы, сопровождающиеся повышением титра IgM-антител к GM1-ганглиозиду (E. Nobile-Orario, 2014). Это дистальная моторная аксональная нейропатия и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. Повышение титра IgG наблюдается при синдроме Гийена — Барре. Мультифокальной моторной нейропатией и хронической воспалительной демиелинизирующей нейропатией в 2 раза чаще страдают пациенты, имеющие в анамнезе сахарный диабет.

Дистальной моторной аксональной нейропатией болеют мужчины и женщины в возрасте от 16 до 62 лет. Заболевание начинается преимущественно со слабости дистальных отделов рук, при этом характерна асимметрия поражения, могут быть фасцикуляции. Бульбарная мускулатура не вовлекается в процесс, также отсутствуют чувствительные нарушения. Сухожильные рефлексы, как правило, не изменены, иногда могут быть повышены либо снижены. Заболевание прогрессирует медленно. Электромиографическое исследование позволяет выявить острую или хроническую аксонально-демиелинизирующую моторную нейропатию. Иммунологическое обследование в 50 % случаев сопровождается повышением титра IgM-антител к GM1-ганглиозиду.

Поскольку на сегодняшний день этиотропное лечение болезни мотонейронов отсутствует, большие надежды в достижении клинического улучшения у пациентов связывают с патогенетической терапией.

Альфа-липовая 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.

Дополнительные клинические возможности для ее использования: компрессионно-ишемическая радикулопатия (Senoglu et al., 2009), алкогольная нейропатия (Pirlich M. et al., 2002), вибрационная болезнь (Артамонова В.Г. и соавт., 2011), вирус иммунодефицита (Bour A. et al., 1991), старение кожи (Perricone N., 2000), патология сердечно-сосудистой системы (Cao X. et al., 1995), рассеянный склероз (Maggacci G.H. et al., 2002), нарушение обоняния (Hummel T. et al., 2002), профилактика симптомов лекарственной токсичности (Al-Majed et al., 2002; Peltier A.S. et al., 2010).

Альфа-липовая кислота способна связывать свободные радикалы (гидроксильный, супероксидный и пероксильный). Также она обеспечивает повышение активности антиоксидантных систем, восстанавливая внутриклеточный уровень глутатиона и NO-синтазы, что способствует улучшению нейроваскулярных показателей — дозозависимой нормализации скорости нервной проводимости и кровотока в капиллярах нервной ткани.

Одним из препаратов альфа-липоевой кислоты, представленных на фармацевтическом рынке в Украине, является Диалипон[®], производимый украинской фармацевтической фирмой «Фармак». Его преимущество заключается в высокой эффективности и безопасности, а также в широком спектре форм выпуска, которые позволяют подбирать индивидуальные схемы лечения пациентам в зависимости от терапевтических целей. На сегодняшний день это капсулированная форма с дозировкой 300 мг № 30, № 60 и инъекционные — раствор для инфузий 3% амп. 10 мл № 5, раствор для инфузий 3% амп. 20 мл № 5, а также новая форма — Диалипон[®] Турбо для патогенетического лечения полинейропатий различного генеза. Диалипон[®] Турбо отличает абсолютное удобство использования, отсутствие водной нагрузки у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой и почечной патологией, эффективное снятие боли, жжения, онемения при полинейропатии различного генеза. В его состав входит меглюминовая соль, и в качестве стабилизатора используется полиэтиленгликоль (макрогол).

Многочисленными исследованиями и многолетним клиническим опытом была установлена целесообразность назначения препаратов альфа-липоевой кислоты длительными курсами. Как правило, в течение 2–4 недель назначается инъекционная форма, с последующим переходом на пероральный прием препарата сроком до 6 месяцев.

В качестве метода патогенетической и симптоматической терапии при болезни мотонейронов важное место занимает назначение витаминов группы В (В₁, В₆ и В₁₂). Их применение обеспечивает возможность воздействовать на комплекс формирующихся вегетативных, сенсорных и трофических нарушений.

Витамин В₁ (тиамин) — кофермент карбоксилаз (ферментов, обеспечивающих окислительное фосфорилирование пировиноградной и молочной кислоты) и транскетолазы (ключевого фермента неокислительного

пентозофосфатного пути) — характеризуется широким спектром нейротропных эффектов. В частности, витамин В₁ снижает выраженность ацидоза, вызванного накоплением пировиноградной и молочной кислот, которые оказывают раздражающее действие на нервные окончания и усиливают проведение болевого импульса по нейронам; угнетает синтез ацетилхолинэстеразы; принимает участие в транспорте ионов натрия; предотвращает образование и накопление продуктов распада гликозилированных белков и снижает токсичность глюкозы; ускоряет регенерацию нейронов за счет повышения синтеза АТФ; уменьшает выраженность оксидативного стресса благодаря угнетению процессов перекисного окисления липидов.

Витамин В₆ (пиридоксин) принимает активное участие в синтезе таких нейромедиаторов, как серотонин, норадреналин, гамма-аминомасляная кислота, дофамин, а также является коферментом ряда ферментов, принимающих участие в аминокислотном обмене. Витамин В₆ способствует снижению депрессивных проявлений, раздражительности, судорожных реакций и эпилептиформных приступов; уменьшению порога болевой чувствительности; улучшению регенерации нейронов за счет активации синтеза транспортных белков в нервных волокнах; имеет выраженное антиоксидантное действие.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) принимает участие в процессах регенерации нервной ткани, синтезе нейротрансмиттеров, фосфолипидов и ДНК, необходимых для обеспечения миелинизации аксонов и построения клеточных мембран.

В целях повышения эффективности терапии и во избежание полипрагмазии рациональным считается применение комбинированных инъекционных препаратов, содержащих несколько витаминов группы В, причем их лечебная доза должна быть существенно выше физиологической суточной потребности. К таким препаратам относится инъекционная форма препарата Витаксон[®] («Фармак»), содержащая в 2 мл тиамин 100 мг, пиридоксина гидрохлорид 100 мг и цианокобаламин 1 мг, предназначенная для внутримышечного введения. Благодаря комплексному действию высоких доз витаминов В₁, В₆ и В₁₂ реализуется механизм регенерации нервной ткани, улучшается миелинизация аксонов, угнетаются процессы перекисного окисления липидов.

Таким образом, назначение альфа-липоевой кислоты (Диалипон[®] Турбо) и инъекционной формы витаминов группы В (Витаксон[®]) при болезни двигательного нейрона патогенетически обосновано и обеспечивает широкий спектр положительного влияния на метаболические процессы в клетках организма, обладает выраженным антиоксидантным потенциалом, а также усиливает регенеративные процессы в нервной ткани. Это, в свою очередь, приводит к улучшению клинической симптоматики и исхода заболевания у пациентов, страдающих данной патологией.

Подготовила Татьяна ЧИСТИК ■