
МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 616. 832. 522

Т. К. Давыдова

СПОРАДИЧЕСКИЙ БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

В настоящее время наблюдается тенденция роста заболеваемости боковым амиотрофическим склерозом (БАС) в Якутии, значительная доля больных которым принадлежит якутской этнической группе. Эпидемиология и роль внешней среды на развитие заболевания, характер патогенеза болезни на территории Якутии остается не изученными. Одной из причин является неразработанность диагностики болезни на уровне первичного звена оказания медицинской помощи в поликлиниках, участковых больницах, вследствие чего наблюдается сравнительно поздняя организация диспансерного учета этого заболевания. Целью данной работы является выявление особенностей клинического полиморфизма и эпидемиологического состояния данного заболевания среди населения Якутии. По результатам исследования дана характеристика особенностей клинической картины спорадического бокового амиотрофического склероза, его отличия от других нейродегенеративных заболеваний. Приводятся сведения о клиническом полиморфизме, патогенезе и эпидемиологическом состоянии данного заболевания.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, БАС, болезнь двигательного нейрона (БДН), центральный мотонейрон, периферический мотонейрон, мутации, ген СОД-1, регистр.

Т. К. Davydova

Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis in Republic of Sakha (Yakutia)

Nowadays it is observed an increase in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Yakutia, where a significant proportion of patients belong to the Yakut ethnic group. Epidemiology and the role of the external environment in the disease development, the nature of the pathogenesis of the disease in the territory of Yakutia remain unexplored. One of the reasons is that diagnosis of the disease is not enough developed at the level of primary health care in clinics, district hospitals, so that causes a relatively late organization of regular medical check-up of the disease. The purpose of the study is to identify features of polymorphism and infection control of the disease among the population of Yakutia. The results give the characteristic of clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis, its differences from other neurodegenerative diseases. The data on clinical polymorphism, pathogenesis and epidemiology of the disease state are presented.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, ALS, motor neuron disease, MND, upper motor neuron, lower motor neuron, mutations, SOD1 gene, Register.

ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна – к. м. н., с. н. с. отдела воспалительных и дегенеративных заболеваний мозга, НИИ здоровья СВФУ.

E-mail: davtk@rambler.ru

DAVIDOVA Tatyana Kimovna – PhD, senior researcher NI of Health of the North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov.

E-mail: davtk@rambler.ru

Введение

Болезни двигательного нейрона (БДН) представляют собой группу нейродегенеративных заболеваний с неизвестной этиологией и патогенезом, для которых характерна гибель центральных и периферических мотонейронов, неуклонное прогрессирование и летальный исход. В эту группу включены боковой амиотрофический склероз (БАС), прогрессирующая мышечная атро-

фия (ПМА), первичный боковой склероз (ПБС) и прогрессирующий бульбарный паралич. При ПМА и ПБС происходит изолированное медленно прогрессирующее поражение центрального или периферического мотонейрона в отличие от БАС, при котором поражаются одновременно как центральные, так и периферические мотонейроны. В результате этого происходит быстрое прогрессирование заболевания, которое приводит к ранней инвалидизации и неизменному фатальному исходу. Боковой амиотрофический склероз является в этой группе самым распространенным заболеванием и составляет 80 % [1]. Распространенность в мире составляет примерно 5 случаев БАС на 100000 населения, а заболеваемость от 1-6 случаев на 100 тыс. в год. В большинстве случаев БАС представляет собой спорадическое заболевание. 5-10 % образуют семейные случаи с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования. Спорадический БАС не встречается в детском возрасте и у лиц моложе 16 лет.

Этиопатогенез и клиника заболевания

Причина гибели мотонейронов при спорадической форме БАС остается до конца не выясненной. По общепринятой точке зрения причинным фактором развития болезни БАС считается сочетание действия средовых факторов с генетической предрасположенностью организма пациента.

Привлечение генетической технологии для оценки вклада генетического компонента в патогенезе заболевания позволило выявить ряд генов-кандидатов, ассоциирующихся с болезнью. Эти гены локализованы на разных хромосомах. Показано, что в 2-5 % случаев спорадического БАС связаны с геном фермента Cu/Zn супероксиддисмутазы (СОД-1), удаляющей супероксидные радикалы в окислительных процессах [2].

В целом, это набор генов, определяющих функциональную способность мотонейрона: запуск сигнальных путей активации и регуляции каскада внутриклеточных биохимических процессов, направленных на формирование синаптической передачи, образование и функционирование эндосом с секрецией нейротрансмиттера, поддержание защитных внутриклеточных механизмов жизнеспособности мотонейрона. Несмотря на разные гены, предрасполагающие заболеванию БАС, клинические проявления спорадической и семейной формы практически идентичны.

Клиника заболевания проявляется развитием парезов и параличей, атрофией мышц туловища и конечностей, произвольными сокращениями мышечных волокон. В дебюте заболевания или по мере прогрессирования присоединяются симптомы псевдобульбарного и бульбарного синдромов, которые проявляются нарушением речи, глотания, фонации, атрофией языка, насильственным смехом и плачем. Больные погибают из-за дыхательной недостаточности, которая развивается вследствие паралича мышц

диафрагмы и аспирационной пневмонии. Характерной особенностью клинической картины БАС в отличие от других нейродегенеративных заболеваний является отсутствие глазодвигательных расстройств, деменций (за исключением некоторых подгрупп: семейной формы и при комплексе «паркинсонизм-БАС-деменция» на острове Гуам) [3], нарушений функций тазовых органов и отсутствие пролежней несмотря на то, что больные длительное время прикованы к постели. Средняя длительность заболевания составляет от 1,5 до 3 лет. Клинические проявления заболевания наступают, когда происходит гибель примерно 80 % мотонейронов передних рогов спинного мозга, в результате чего, вероятно, оставшиеся 20 % не могут компенсировать функцию погибших мотонейронов [3].

В настоящее время наблюдается тенденция роста заболеваемости БАС в Якутии, где значительная доля больных принадлежит якутской этнической группе. Эпидемиология и роль факторов внешней среды на развитие заболевания, характер патогенеза болезни на территории Якутии остаются неизученными. Одной из причин является неразработанность диагностики болезни на уровне первичного звена здравоохранения и связанная с этим поздняя организация учета этого заболевания среди населения Якутии.

Целью данной работы является выявление особенностей клинического полиморфизма и эпидемиологического состояния данного заболевания в Якутии для улучшения диагностики и медико-социальной помощи больным с боковым амиотрофическим склерозом.

Материалы и методы исследования

В Якутии с 01.01.2006 г. ведется регистр пациентов с БАС. В данный регистр ретроспективно после изучения медицинской документации были включены больные с клинически достоверным, вероятным и возможным заболеванием БАС, начиная с 1986 г. Все они наблюдались в неврологическом отделении Республиканской больницы № 2. Клиническое обследование больных включало оценку соматического и неврологического статуса, использование функциональной шкалы ALSFRS (для определения типа прогрессирования заболевания), спирометрии и электромиографии, а также клинико-биохимические анализы крови и мочи. С 2006 г. для исключения заболеваний со сходными клиническими проявлениями проводится магнитно-резонансная и компьютерная томография головного и всех отделов спинного мозга. Сбор семейного анамнеза и составление родословных проводится в ходе беседы с пациентом и его родственниками.

Диагноз устанавливается в соответствии с диагностическими критериями Всемирной федерации неврологов [5]. Эти критерии включают клинико-электрофизиологические критерии с различным уровнем достоверности клинического БАС. Клинико-электрофизиологическими критериями являются:

1. признаки дегенерации нижнего мотонейрона (включая ЭМГ-признаки в клинически не пораженных мышцах);

2. признаки дегенерации верхнего мотонейрона;
3. прогрессирование симптомов.

Одновременно используются критерии исключения БАС, каковыми являются:

1. нарушение чувствительности;
2. нарушение функции сфинктеров;
3. нарушения зрения;
4. вегетативные признаки;
5. экстрапирамидные признаки;
6. корковый тип деменции;
7. другие заболевания со сходной клинической картиной.

Дополнительные критерии, сопутствующие и дополняющие диагностику БАС:

1. фасцикуляции в одной и более областях;
2. нейрогенные изменения при ЭМГ;
3. нормальная скорость проведения импульса по моторным и сенсорным нервам;
4. отсутствие блокады проведения.

На основе учета всех этих критериев устанавливаются уровни достоверности клинического БАС:

Достоверный – устанавливается при наличии симптомов поражения верхнего и нижнего мотонейронов в 3-х областях.

Вероятный – устанавливается при наличии симптомов поражения верхнего и нижнего мотонейронов не менее, чем в 2-х областях при обязательном условии наличия признаков поражения верхнего мотонейрона рострально по отношению к нижнему мотонейрону.

Возможный – устанавливается при симптомах поражения верхнего и нижнего мотонейрона только в одной области, либо верхнего мотонейрона в сочетании с дисфункцией нижнего мотонейрона, как минимум на 2-х уровнях (по данным ЭМГ).

Результаты и обсуждение

В Якутии больные БАС составляют самую большую группу пациентов с нарушениями двигательного нейрона. Нами на 01. 01. 2015 г. зарегистрировано 120 пациентов БАС, что составляет 83,9 % из общего числа больных с нарушениями двигательного нейрона. Из них 60 % принадлежат якутской этнической группе, остальные 40 % больных европейского или иного происхождения. Получена достоверная разница в преобладании якутов среди других этнических групп ($p=0,0019$) у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом. Соотношение женщин и мужчин составляет 1:1,5. Семейные случаи заболевания БАС в Якутии редки и зарегистрированы только в одной семье.

Заболеваемость боковым амиотрофическим склерозом в РС (Я) имеет тенденцию к росту. Стандартизованный показатель заболеваемости составил 0,3 на 100 тыс. населения в 2006 г. и 0,5 на 100 тыс. населения в 2014 г.

Наблюдается неравномерность случаев заболеваемости БАС в разных географически расположенных районах Якутии. Наиболее высокие показатели отмечались в центральном (Амгинский, Горный, Кобяйский, Мегино-Кангаласский, Таттинский, Намский, Усть-Алданский, Чурапчинский, Хангаласский) и южном (Алданский, Ленский, Нерюнгринский, Олекминский) регионах республики. В южном регионе – 1,0 на 100 тыс. населения, в центральном регионе 0,5 – на 100 тыс. населения. В восточном (Верхне-Колымский, Момский, Средне-Колымский, Томпонский, Усть-Майский) и северном (Абыйский, Аллаиховский, Анабарский, Булунский, Верхоянский, Оймяконский, Оленекский, Нижне-Колымский, Эвено-Бытантайский, Усть-Янский, Жиганский) регионах случаев БАС не зарегистрировано. Наиболее высокие показатели заболеваемости в южном регионе могут быть связаны с сосредоточением здесь промышленности и миграцией населения из отдаленных районов в центральный регион. Рост показателей заболеваемости можно объяснить улучшением диагностики заболевания и увеличением в связи с этим числа выявленных больных.

Относительная редкость и фатальность заболевания, приводящие к быстрому летальному исходу, являются одними из причин, которые вызывают трудности проведения эпидемиологических исследований. Так, в России за последние 10 лет эпидемиологическое исследование БАС за длительный период с 1992-2004 гг. проведено только в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. При этом исследовании заболеваемость составила в среднем $0,44 \pm 0,8$ и $0,21 \pm 0,7$ на 100 тыс. населения соответственно [6]. Таким образом, заболеваемость БАС в Якутии на 01. 01. 2015 г. оказалась выше, чем в Санкт-Петербурге и в Ленинградской области. Полученные данные по РС (Я) соответствуют показателям заболеваемости БАС в мире, которая составляет, по данным разных исследователей, от 0,2-3,0 случаев на 100 тыс. нас. [7-8]. Особенностью течения БАС в Якутии является более ранний дебют болезни. Средний возраст проявления признаков болезни составляет 50 лет [9].

Во всей группе больных за исследуемый период с 2006-2014 гг. средний возраст по 95 % доверительному интервалу колеблется от 47 лет до 54,9 лет и составляет $50,9 \pm 10,5$ лет, т. е. полученные результаты свидетельствуют о том, что БАС в Якутии встречается в относительно молодом возрасте по сравнению с другими регионами как в России, так и в мире. По данным О. И. Самошкиной [6], средний возраст больных БАС в Санкт-Петербурге и Ленинградской области составил $52,8 \pm 11,3$ лет. В Италии при эпидемиологических исследованиях за 28-летний период с 1971 г. по 1998 г. [10] средний возраст sporadического БАС составил 56 лет. В г. Рочестер штата Миннесота США эпидемиологическое исследование за период с 1925-1977 гг. показало, что медианный возраст появления симптомов при БАС был равен 66 годам. [11]

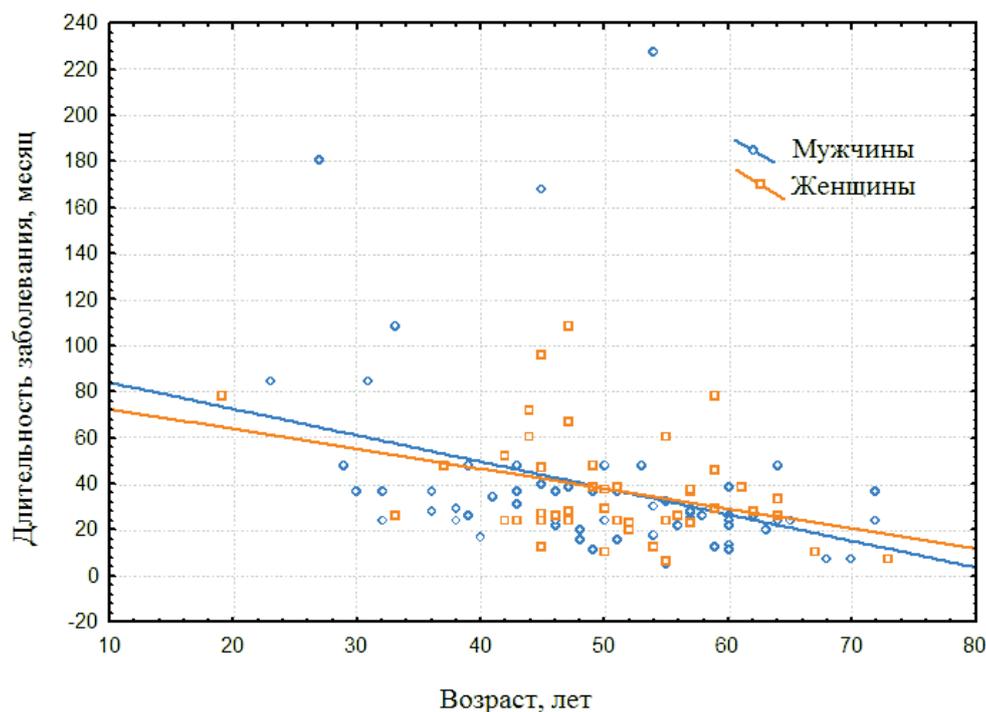


Рис. Корреляционная связь между длительностью заболевания у мужчин и женщин

Также в наших исследованиях получена обратная зависимость длительности заболевания от возраста начала болезни: чем старше пациент, тем короче длительность болезни (рис.).

При анализе клинических симптомов, проявляющихся в дебюте заболевания, выявлено их большое многообразие и разная длительность течения БАС в зависимости от клинической формы болезни. Продолжительность болезни при бульбарной форме БАС в среднем составляет $27,5 \pm 14,2$ месяца, при шейно-грудной форме – 42 ± 17 месяца, при пояснично-крестцовой – 47 ± 3 месяца и при первично-генерализованной форме – 27 ± 2 месяца. Летальный исход при всех формах БАС наступает от дыхательной недостаточности на фоне алиментарного дефицита в результате постепенного вовлечения в патологический процесс бульбарных ядер черепно-мозговых нервов и мотонейронов шейного отдела спинного мозга.

Терапия БАС

Поскольку этиология и патогенез БАС остаются неясными, эффективных методов его лечения пока не существует. Из-за отсутствия этиотропного и патогенетического лечения больным проводится терапия, направленная на уменьшение отдельных симптомов болезни. Это препараты, уменьшающие слюнотечение, фасцикуляции, мышечный тонус; антидепрессанты, индивидуально подобранная физиотерапия, лечение сопутствующей патологии и др. Появление на рынке портативных аппаратов неинвазивной вентиляции легких, успешный опыт применения подобных аппаратов в мире, их использование в домашних условиях могли бы

улучшить качество жизни пациентов и способствовали бы ее продлению. В нашей практике зафиксировано 2 случая с применением аппарата искусственной вентиляции легких в амбулаторных условиях с продлением жизни на 4 и 2,5 г. соответственно.

Заключение

Проведенные клиничко-эпидемиологические исследования бокового амиотрофического склероза в РС (Я) показали достоверную разницу в преобладании якутов среди других этнических групп ($p=0,0019$) у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, неравномерность случаев заболеваемости БАС в Якутии: наиболее высокие показатели отмечались в центральном и южном регионах республики и низкие – в северном и восточном регионах. Особенностью течения БАС в Якутии является более ранний дебют болезни. Средний возраст проявления признаков болезни составляет 50 лет. Получена обратная зависимость длительности заболевания от возраста начала болезни: чем старше пациент, тем короче длительность болезни. Клинический анализ выявил большое многообразие форм и разную длительность течения БАС в зависимости от клинической формы болезни.

Таким образом, вопросы эпидемиологии, включая влияние факторов внешней среды на развитие бокового амиотрофического склероза и молекулярно-генетические исследования, этого заболевания в Республике Саха (Якутия) требуют как дальнейшего изучения, так и организации медико-социальной помощи на различных уровнях здравоохранения. Применение портативных аппаратов неинвазивной вентиляции легких увеличило

бы длительность этапа продленной жизни у больных с боковым амиотрофическим склерозом и могло бы стать одним из перспективных направлений в разработке паллиативных методов лечения не только у больных с БАС, но и других заболеваний, сопровождающихся дыхательной недостаточностью.

Статья написана в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки России: задание № 2014/257 на выполнение государственных работ в сфере научной деятельности.

Л и т е р а т у р а

1. Norris F. N. J. *Neurol. Sci* 1993; 118: 48-55.
2. Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. . Изд-во: Медицинское информационное агенство. 2002, стр. 203.
3. Hirano A. Kurland L. T., Krooth R. S. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features // *Brain*. 1961a. Vol. 84. – P. 642-661.
4. Mitsumoto H, Chad D. a., Piro Ep. Amyotrophic lateral sclerosis F. A. Davis Company. – Philadelphia, 1998; p. 1-480].
5. Brooks B. R., Miller R. G., Swas M., Munsat T. L. El-Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis // *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. – 2000. Vol. 1, N 5. – P. 293-299.
6. Самошкина О. И. Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Санкт-Петербурге и Ленинградской области: автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2007. – 26 с.
7. Worms P. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies // *J. Neurol. Sci*. 2001. – Vol. 191. – P. 3-9.
8. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Japan, 1995-2001 / K. Okamoto, G. Kobashi, M. Washio [et al.] // *J. Epidemiol*. 2005. – Vol. 15. – P. 20-23.
9. Давыдова Т. К. Дисс... к. м. н. Клинико-эпидемиологическая характеристика БАС в РС (Я). Иркутск. стр. 88
10. Testa D., Lovati R., Ferrarini M. [et al.] Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year

period // *Amyotroph Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord*. – 2004. – Vol. 5. – P. 208-212.

11. ALS in Rochester, Minnesota, 1925-1977 / S. Juergens, L. Kurland, H. Okazaki [et al.] // *Neurology*. – 1980. – Vol. 30. – P. 463-470.

R e f e r e n c e s

1. Norris F. N. J. *Neurol. Sci* 1993; 118: 48-55.
2. Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. . Изд-во: Медицинское информационное агенство. 2002, стр. 203.
3. Hirano A. Kurland L. T., Krooth R. S. Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features // *Brain*. 1961a. Vol. 84. – P. 642-661.
4. Mitsumoto H, Chad D. a., Piro Ep. Amyotrophic lateral sclerosis F. A. Davis Company. – Philadelphia, 1998; p. 1-480].
5. Brooks B. R., Miller R. G., Swas M., Munsat T. L. El-Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis // *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. – 2000. Vol. 1, N 5. – P. 293-299.
6. Samoshkina O. I. Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Санкт-Петербурге и Ленинградской области: автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2007. – 26 с.
7. Worms P. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies // *J. Neurol. Sci*. 2001. – Vol. 191. – P. 3-9.
8. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Japan, 1995-2001 / K. Okamoto, G. Kobashi, M. Washio [et al.] // *J. Epidemiol*. 2005. – Vol. 15. – P. 20-23.
9. Davydova T. K. Diss... к. м. н. Клинико-эпидемиологическая характеристика БАС в РС (Я). Иркутск. стр. 88
10. Testa D., Lovati R., Ferrarini M. [et al.] Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period // *Amyotroph Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord*. – 2004. – Vol. 5. – P. 208-212.
11. ALS in Rochester, Minnesota, 1925-1977 / S. Juergens, L. Kurland, H. Okazaki [et al.] // *Neurology*. – 1980. – Vol. 30. – P. 463-470.

