

#4 2024

ISSN 2226-0757

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ



АТМОСФЕРА
Atmosphere

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ • НОВОСТИ

Боковой амиотрофический склероз — современные представления о диагностике, патогенезе и лечении

Г.Н. Левицкий, Е.А. Ковражкина, Д.А. Дегтерев, О.В. Гильванова, А.А. Полойко, А.В. Петроковская, В.А. Михайлова

В обзоре обсуждаются клинические и электромиографические диагностические критерии бокового амиотрофического склероза (БАС), модифицированные в последнее время, что позволяет ускорить диагностику болезни. Обсуждаются действующие классификации БАС, приведены последние данные о генетических маркерах БАС, концепции селективной уязвимости мотонейронов, целесообразности проведения клинических исследований у больных БАС с установленными генетическими механизмами болезни. Обсуждается целесообразность применения таких препаратов, как рилузол, зарегистрированный в России под торговым наименованием Теглютик, использования неинвазивной и искусственной вентиляции легких, препаратов для коррекции фасцикуляций, спастичности, ортопедических устройств для коррекции двигательных нарушений, психотропных препаратов, методов коррекции слюнотечения. Приведен перечень медицинских учреждений России, где больным БАС может быть оказана комплексная медико-социальная поддержка.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, электромиография, рилузол, Теглютик, неинвазивная вентиляция легких, слюнотечение.

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся поражением центральных и периферических мотонейронов (ЦМН, ПМН), прогрессирующим течением и неизбежным наступлением терминальной дыхательной недостаточности.

Глеб Николаевич Левицкий – канд. мед. наук, директор Благотворительного фонда помощи больным боковым амиотрофическим склерозом им. Нины Ивановны Левицкой; учредитель, ген. директор, гл. врач ООО «Клиника Глеба Левицкого», Москва.

Елена Анатольевна Ковражкина – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва.

Даниил Александрович Дегтерев – канд. мед. наук, зав. отделением неврологии Центра нервно-мышечной патологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Ольга Валерьевна Гильванова – зав. отделением функциональной диагностики Центра нервно-мышечной патологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Александр Андреевич Полойко – врач-реабилитолог ООО «Клиника Глеба Левицкого», Москва.

Анастасия Владимировна Петроковская – врач Центра нервно-мышечной патологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Валентина Анатольевна Михайлова – врач-невролог консультативно-диагностического отделения ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы. Контактная информация: Левицкий Глеб Николаевич, alsrus1976@gmail.com

Эпидемиология

Заболеваемость БАС составляет 0,2–2,4 случая, а распространенность – 0,8–7,3 случая на 100 000 населения в год. Лишь 7% пациентов болеют дольше 5 лет, средняя продолжительность жизни составляет 2,5 года при бульбарном дебюте БАС и 3,5 года – при спинальном дебюте [1]. В настоящем обзоре представлены данные о том, что мнение о продлении рилузолом жизни на 2–3 мес уходит в прошлое. Ниже приведено описание первых и последующих исследований препарата, данных, полученных при анализе регистров пациентов с БАС, и показано продление жизни при его использовании на срок до 12–21 мес.

Классификации и естественный патоморфоз БАС

Боковой амиотрофический склероз является самой распространенной (80%) формой болезни двигательного нейрона (БДН). По классификациям A.J. Hudson, а также M. Swash, M. Schwartz к БДН помимо БАС относятся прогрессирующий бульбарный паралич (ПБП) – изолированное поражение бульбарных мотонейронов (МН) (9%), прогрессирующую мышечную атрофию (ПМА) (8%) и первичный боковой склероз (ПБС) (2%) – медленно прогрессирующее поражение ПМН или ЦМН соответственно, а также псевдобульбарный паралич – прогрессирующее поражение ЦМН, контролируемых бульбарных функций (<1%) [2, 3].

По данным ряда авторов, выделяют следующие дебюты БАС: бульбарный, шейный, грудной, поясничный, диффузный и респираторный [2, 4–6]. При бульбарном дебюте БАС заболевание начинается с дизартрии и только затем возникает дисфагия (обратная последовательность крайне

редка), далее развивается смешанный гемипарез или парепарез, а затем тетрапарез [3]. При шейном дебюте БАС симптомы начинаются с одной руки, затем возникают в другой, затем в ногах и/или присоединяются дыхательные и бульбарные нарушения. Возможен проксимальный шейный дебют (синдром Вюльпиана–Бернгардта) или же дистальный [2]. При грудном дебюте БАС, по M. Jokelainen, симптомы начинаются с одной руки, затем возникают в ноге на той же стороне, затем в противоположной ноге, затем в противоположной руке, а далее развиваются дыхательные и бульбарные расстройства [6]. При поясничном дебюте БАС симптомы начинаются с одной ноги, затем возникают в другой ноге, затем в руке на стороне дебюта, затем в другой руке, далее присоединяются дыхательные и бульбарные расстройства [2, 3]. Возможен проксимальный или же дистальный поясничный дебют. Диффузный дебют БАС – наиболее злокачественная форма болезни, при которой симптомы одновременно возникают на ≥ 2 уровнях, при этом до появления симптомов отмечаются резкое похудание, общая слабость, раннее развитие дыхательной недостаточности [2, 3]. Респираторный дебют БАС характеризуется асимметричной атрофией верхнего плечевого пояса и ранним присоединением дыхательных расстройств [5].

Нами проводилось собственное исследование естественного патоморфоза дебютов БАС у 147 больных. Так, при грудном дебюте БАС достоверно раньше наступала дисфункция гомолатеральной ноги, чем контралатеральной руки ($4,6 \pm 2,1$ и $11,8 \pm 6,9$ мес соответственно; $p = 0,009$) и гомолатеральной ноги при шейном дебюте БАС ($4,6 \pm 2,1$ и $10,7 \pm 5,2$ мес соответственно; $p = 0,0001$). При шейном дебюте БАС, напротив, достоверно раньше наступала дисфункция контралатеральной руки, чем гомолатеральной ноги ($4,7 \pm 2,7$ и $11,8 \pm 6,9$ мес соответственно; $p = 0,003$) и контралатеральной руки при грудном дебюте ($4,7 \pm 2,7$ и $10,7 \pm 5,2$ мес соответственно; $p = 0,0001$). Дыхательные нарушения наступали раньше при грудном, чем при шейном дебюте, однако различия не были достоверными ($13,8 \pm 6,4$ и $20,0 \pm 4,8$ мес соответственно; $p = 0,7$). Сроки наступления бульбарных нарушений при шейном и грудном дебютах достоверно не различались ($13,0 \pm 5,8$ и $12,0 \pm 5,5$ мес соответственно; $p = 0,66$). Таким образом, была доказана закономерность выделения грудного дебюта БАС [6, 7].

По классификации О.А. Хондкариана выделяют бульбарную, шейно-грудную, пояснично-крестцовую, генерализованную и высокую формы БАС. Генерализованная форма соответствует диффузному дебюту БАС, а высокая – псевдобульбарному параличу или ПБС. Грудной дебют БАС не выделяется. Такие формы БДН, как ПБП, ПМА, ПБС, в данной классификации не рассматриваются [8].

В то же время в классификации О.А. Хондкариана предусмотрено подразделение БАС на варианты – классический, сегментарно-ядерный и пирамидный, чего не предусмотрено в зарубежной классификации. За рубежом существуют лишь условные термины “ПМА-вариант БАС” и

“ПБС-вариант БАС”. Вместе с тем наряду с классическим вариантом БАС, при котором признаки поражения ЦМН и ПМН представлены равномерно, существуют сегментарно-ядерный вариант БАС (дебюты различные), при котором отчетливо преобладают признаки поражения ПМН, и пирамидный вариант (дебюты различные), при котором отчетливо преобладают признаки поражения ЦМН [8]. В связи с этим авторы рекомендуют пользоваться классификацией вариантов БАС по О.А. Хондкариану.

Клинико-электромиографические критерии диагностики БАС

В настоящее время рекомендовано использовать новые диагностические критерии БАС (Gold Coast criteria), которые были предложены международной группой экспертов в 2019 г. [9]. Первые критерии диагностики БАС были опубликованы в 1994 г. и пересмотрены в 2000 г. (Airlie House criteria) [10, 11]. Первоначальные критерии (El Escorial criteria) были основаны на определении поражения ЦМН и ПМН в 4 отделах нервной системы (бульбарный, шейный, грудной и пояснично-крестцовый) и включали 4 уровня диагноза: определенный, вероятный, возможный и предполагаемый БАС. Для повышения диагностической чувствительности пересмотренные Airlie House criteria включали категорию “вероятный лабораторно подтвержденный БАС”, которая позволяла использовать электромиографию (ЭМГ) для диагностики БАС, и уровень диагноза “предполагаемый БАС” был исключен. В ЭМГ-признаках поражения нижнего МН в качестве доказательства признаков денервации учитывались потенциалы фибрилляции, положительные острые волны, но не учитывались потенциалы фасцикуляций. Потенциалы фасцикуляций как признак денервации при БАС были включены в диагностические критерии Awaji criteria в 2006 г. [12]. В данных критериях также исключили уровень диагноза “вероятный лабораторно подтвержденный БАС”. В исследованиях было показано, что критерии имеют ограниченную чувствительность для диагностики, являются сложными и плохо коррелируют с течением и прогнозом заболевания [12–14]. В связи с этим были предложены новые критерии диагностики – Gold Coast criteria, из которых были исключены уровни диагноза (таблица) [9, 15]. Новые критерии предназначены как для клинической практики, так и для исследовательских целей в отличие от предыдущих критериев диагностики БАС. Также группой экспертов было отмечено, что новые потенциальные биомаркеры субклинического поражения МН, такие как концентрация нейрофиламентов в крови, транскраниальная магнитная стимуляция, ультразвуковое выявление мышечных подергиваний, являются дополнительными признаками поражения МН, однако в текущие критерии вышеуказанные методы диагностики не были включены [9].

Представляется целесообразным пользоваться именно диагностическими критериями БАС (достоверный, ве-

роятный) и не использовать расхожий в отечественной неврологической практике термин “синдром БАС”, который может вызывать фобию БАС [16].

При БАС не встречаются глазодвигательные нарушения (за исключением редкой апраксии закрывания глаз) и пролежни. Крайне редко возможны тазовые расстройства. Обычно они являются вторичными и связаны со слабостью или спастичностью мышц тазового дна. Чувствительные расстройства при БАС являются сопутствующими или связаны с нарушением кровоснабжения грубо атрофированных конечностей. Когнитивные нарушения (КН) более не являются отрицательным критерием диагностики БАС [1, 7].

Больным БАС показано проведение нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии, МРТ) в проекции места дебюта заболевания и на соседнем (ростральном или вышележащем) уровне (например, шейного отдела и головного мозга при шейном дебюте или грудного и шейного отделов спинного мозга при поясничном дебюте) для исключения очаговых поражений спинного и головного мозга, которые могли бы вызвать симптомы, напоминающие БАС. Показана МРТ грудного, но не пояснично-крестцового отдела позвоночника и спинного мозга, который заканчивается на уровне T_{хл}. В ряде случаев при БАС выявляется валлеровская дегенерация пирамидных трактов на уровне головного мозга (гиперинтенсивность в семиовальных центрах в режиме T2) [1, 7].

Больным БАС показано проведение транскраниальной магнитной стимуляции, которая позволяет выявить увеличение времени центрального моторного проведения по кортико-люмбальным и/или кортико-цервикальным пирамидным трактам, а также снижение возбудимости моторной коры [1, 7].

Больным семейным БАС может быть проведено исследование каузативных генов БАС (см. ниже) [1, 7].

На развернутой стадии БАС информативной является спирография, позволяющая выявлять нарушения вентиляционной функции легких по рестриктивному типу. При бульбарном БАС из-за пареза круговой мышцы рта спирография с трубкой невыполнима, необходима масочная спирография, велоэргоспирометрия [1, 7].

При БАС также выявляются атрофия языка и повышение сигнала от него в режиме T1, в большей степени при бульбарном дебюте. С учетом отсутствия спонтанной активности на ЭМГ на начальной стадии бульбарного дебюта БАС или при ПБП, данный признак является важным в диагностике БАС. При исследовании мышц в T1- и STIR-последовательностях выявляется диффузное легкое повышение сигнала от мышц, что служит признаком денервационной атрофии, однако это часто отсутствует в самом начале заболевания, но может быть использовано, например, для дифференциальной диагностики БАС и полимиозита на развернутой стадии болезни [17, 18].

Патогенез БАС

Методом макро-ЭМГ было установлено, что при БАС в непораженных мышцах выявляются изменения, которые указывают на длительно существующую перестройку двигательных единиц. Это свидетельствует о том, что началу заболевания предшествует доклиническая стадия, длительность которой точно не известна. На этой стадии погибает 50–80% МН [19]. Собственно, клиническая картина БАС отражает гибель 20% наиболее устойчивых к процессу дегенерации МН. Именно поэтому заболевание неизлечимо. Ни один метод лечения не может восстановить 80% погибших МН. До 2014 г. при БАС проведено около 80 клинических исследований (КИ) различных препаратов [1, 7]. Все они дали отрицательный результат, за исключением исследований рилузола, относительно которого было установлено, что он замедляет течение болезни. С 2014 г. в Европе используется суспензия рилузола для приема внутрь (Теглютик), зарегистрированная в России в 2024 г. [20].

Критерии диагностики БАС [15]

- Прогрессирующее нарушение двигательных функций, подтвержденное данными анамнеза или повторной клинической оценкой, которому предшествует отсутствие нарушений движений
- И
- Признаки поражения ЦМН* и ПМН** в ≥1 отделе***, при этом:
 - поражение ЦМН и ПМН отмечается в одном и том же отделе, если поражен только один отдел;
 - или признаки поражения ПМН в ≥2 отделах
- И
- Дополнительные методы* исследования исключают другие заболевания

* К признакам поражения ЦМН относится как минимум 1 из следующих: 1) повышение сухожильных рефлексов, включая наличие рефлекса в клинически слабой и атрофированной мышце или распространение вызывания рефлекса на соседние мышцы; 2) наличие патологических рефлексов, включая рефлексы Гоффмана, Бабинского, перекрестный аддукторный рефлекс или хоботковый рефлекс; 3) повышение мышечного тонуса, зависящего от скорости движения (спастичности); 4) замедленные, плохо координированные произвольные движения, не связанные с поражением ПМН или признаками паркинсонизма.

** Признаки поражения ПМН в конкретной мышце должны быть подтверждены клиническими (мышечная слабость и атрофия мышцы) или ЭМГ-признаками (хронические нейрогенные изменения: увеличение длительности потенциалов двигательных единиц и/или увеличение их амплитуды, а также полифазия и нестабильность двигательных единиц (вспомогательный, не обязательный критерий); признаки денервации: потенциалы фибрилляций, или положительные острые волны, или потенциалы фасцикуляций).

*** Выделяют 4 отдела нервной системы тела: бульбарный, шейный, грудной и пояснично-крестцовый. Для диагностики поражения ПМН в отделе требуются клинические или ЭМГ-признаки поражения ПМН в 2 мышцах конечностей (шейный и пояснично-крестцовый отделы), иннервируемых разными корешками и нервами, или в 1 бульбарной мышце, или в 1 мышце грудного отдела.

* Дополнительные исследования зависят от клинической картины и могут включать стимуляционную и игольчатую ЭМГ, магнитно-резонансную томографию или другие способы нейровизуализации, исследования крови или спинномозговой жидкости, а также другие методы, если это необходимо с клинической точки зрения.

Следует подчеркнуть, что КИ, которые проводились в последние годы (олезоксим, декспрамипексол, цефтриаксон) и вызывали заметный ажиотаж среди больных БАС, дали отрицательные результаты [7]. С 2014 г. проведено несколько КИ, которые дали положительные результаты (эдаравон и маситиниб), но следует отметить, что эти препараты изучались на фоне базового приема рилузола в контрольной и основной группах, так как использование групп плацебо в КИ при БАС считается неэтичным [21, 22]. Однако эти препараты приводили к незначительному замедлению прогрессирования БАС.

К настоящему времени открыто 50 генов, мутации в которых могут приводить к развитию БАС (*ALS2, ANG, ANXA11, ARHGEF28, ATL1, ATXN2, BSCL2, C9orf72, CDH13, CHCHD10, CHMP2B, DCTN1, ERBB4, FIG4, FUS, GBE1, GRN, HEXA, HNRNPA1, HSPD1, KIAA0196, KIF5A, MAPT, MATR3, NEFY, OPTN, PPN1, PRF1, PRPN, PSEN1, PSEN2, REEP1, SIGMAR1, SETX, SLC52A2, SLC52A3, SOD1, SPAST, SPG11, SPG20, SQSTM1, TARDBP, TBK1, TFG, TREM2, TUBA4A, UBQLN2, VAPB, VCP*) [23]. Это свидетельствует о генетической гетерогенности БАС и может быть причиной безуспешности многих КИ, включавших объединенные группы больных с повреждением разных генов и различными патогенетическими механизмами заболевания. При этом выделяют генетический БАС (15%), при котором у пациентов обнаруживаются те или иные патогенные мутации при секвенировании генома, и негенетический БАС, при котором они не обнаруживаются (85%). К числу гипотез негенетического БАС относятся гипотезы о роли человеческого эндогенного ретровируса К и бетаметиламиноаланина, токсина, выделяемого бактериями кишечника [24, 25].

Изложенное касается и эпидемиологических исследований факторов риска БАС. Относительно таких факторов, как курение, употребление алкоголя, проживание в сельской местности, контакт со свинцом, отсутствие кофе в рационе, занятия атлетическими видами спорта, механическая травма и т.д., достоверных данных не получено [26].

Значимую роль в понимании патогенеза БАС играет концепция селективной уязвимости МН. Полагают, что избирательная гибель МН при БАС связана со следующими факторами: 1) МН являются самыми крупными клетками человеческого организма, конвергируют на себя огромное количество сигналов (энергетическая уязвимость); 2) в связи с высокими энергозатратами МН нуждаются в облегченном метаболизме кальция и экспрессируют мало кальцийсвязывающих белков, при этом в случае «сбоев» высок риск кальциевой токсичности; 3) МН экспрессируют мало АМРА-глутаматных (АМРА – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) рецепторов, что делает их более восприимчивыми к глутаматной эксайтотоксичности; 4) МН экспрессируют мало антиапоптотических факторов, что делает их в большей степени подверженными апоптозу [27–29].

К общим патогенетическим механизмам развития БАС независимо от природы генетического дефекта относят: 1) глутаматную эксайтотоксичность; 2) оксидантный стресс; 3) нарушения работы цитоскелета МН; 4) активацию микроглии; 5) апоптоз; 6) нейровоспаление [1].

Если еще 15 лет назад наличие КН считалось отрицательным диагностическим критерием БАС, то проведенные в последние годы исследования когнитивных функций у больных БАС показали, что КН встречаются у 25–40% больных БАС, при этом в 5–10% случаев у них развивается лобно-височная деменция. Данные КН подразделяют на лобный (исполнительный и поведенческий), височный (дисфазический или речевой) и смешанный варианты. При лобном варианте отмечаются апатобулический синдром и агрессия, нарушение планирования и программирования действий, снижение бытовых навыков, ошибки в письме (параграфии), а при височном варианте – зрительно-пространственные нарушения и элементы семантической афазии [30].

Развитие лобно-височных КН, деменции при БАС связывают с мутациями в генах *TDP-43, UBQLN2, C9orf72* [31]. Наличие эмоционально-волевых нарушений и КН, а также депрессии при БАС (в 30–50% случаев) приводит к несвоевременному принятию больными решений относительно методов лечения, направленных на продление жизни [32, 33].

Гетерогенность механизмов развития БАС должна вселять оптимизм. Возможно, состояние некоторых пациентов можно улучшить. На это указывают случаи abortивного БАС (начало БАС в среднем возрасте, прекращение симптоматики и последующее возобновление спустя более 20 лет), случаи спонтанного замедления прогрессирования БАС [34]. Были открыты генетические механизмы детского бульбарного паралича, в том числе с глухотой (болезнь Фацио–Лонде, болезнь Виалетто–Ван Лэре). В основе этих заболеваний лежат дефекты генов *SLC52A2* и *SLC52A1*, кодирующих переносчики рибофлавина (витамина В₂) hRFT3 и hRFT1. Длительная терапия высокими дозами рибофлавина на ранних стадиях привела к улучшению и даже выздоровлению у всех 13 леченых детей [35]. Не исключено, что в основе определенных, пока не открытых моногенных видов БАС лежат столь же «простые» дефекты, которые могут поддаваться лечению на ранней стадии при своевременном и длительном назначении заместительной терапии.

Подходы к патогенетической терапии БАС

Многим специалистам по БАС в настоящее время очевидно, что успешное лечение этого заболевания возможно лишь на доклинической стадии. Не исключено, что на этой стадии течение БАС может быть эффективно замедлено, приостановлено или остановлено. С этой целью в Университете Майами и Университете Эмори (Атланта, США) с 2005 г. проводилось исследование pre-fALS. В него были

включены здоровые добровольцы, родственники больных БАС, у которых были выявлены мутации гена *SOD1*, а с 2011 г. – с мутациями генов *TDP-43* и *FUS*. Здоровые носители мутаций каузативных генов БАС проходили своеобразную “диспансеризацию”. В частности, им проводились МР-спектроскопия головного мозга и эластометрия кожи, макро-ЭМГ. Исследователи надеются на изобретение в будущем такой методики нейровизуализации, которая позволит приблизительно оценивать количество МН в моторной коре и, возможно, передних рогах спинного мозга, что позволяло бы диагностировать доклиническую стадию БАС и проводить патогенетически обоснованное лечение на этой стадии [36]. Не исключено, что будут обнаружены и суррогатные экстраневральные маркеры, позволяющие предполагать доклиническую стадию БАС. Это следует из данных об изменениях при БАС кожи (утолщение базальной мембраны вследствие гиперэкспрессии ламинина-1), тромбоцитов [37, 38]. К сожалению, финансирование этого исследования было прекращено, в частности потому, что здоровые родственники больных БАС в большинстве случаев перестали соглашаться на генетическое обследование.

К настоящему времени завершено КИ антисмысловых олигонуклеотидов к мутантному гену *SOD1*, вводимых интратекально пациентам с мутациями в гене *SOD1* и уже развившимся БАС. Препарат характеризуется хорошей переносимостью. Этот метод лечения может быть применен в будущем и у носителей мутаций гена *SOD1* в случае диагностики у них доклинической стадии заболевания [39]. В 2023 г. на основании данных этого исследования в США был зарегистрирован препарат тоферсен.

Введение прогениторных стволовых клеток в шейное и/или поясничное утолщение спинного мозга привело к временному улучшению симптоматики (на 1 мес) лишь у 1 из 18 пациентов, но потом у этого пациента заболевание продолжило прогрессировать [40]. Результаты КИ по изучению гипербарической оксигенации при БАС были отрицательными [41]. В КИ по изучению аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин) среди больных БАС, получавших указанные аминокислоты, было отмечено больше летальных исходов за период наблюдения [42]. К сожалению, отдельные врачи продолжают рекомендовать эти методы в России.

Паллиативная терапия БАС Методы лечения, замедляющие прогрессирование БАС

“Золотым стандартом” паллиативной терапии БАС является неинвазивная вентиляция легких (НВЛ). Показано, что больные БАС с форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) >65% жили в среднем на 11 мес дольше, чем больные БАС, которым НВЛ проводилась при ФЖЕЛ <65% [43]. При БАС имеет место вентиляционная дыхательная недостаточность, поэтому важна именно величина ФЖЕЛ, а не жизненной емкости легких, так как первый показатель отражает объем воздуха, который подвержен

газообмену. Ранее было установлено, что НВЛ достоверно продлевает жизнь больным спинальным, но не бульбарным БАС [44]. Успех этого метода лечения напрямую зависит от сроков начала терапии и величины ФЖЕЛ. Пациент должен использовать прибор от 4 ч в сутки и спать с прибором. Это требует обучения. Кроме того, в процессе лечения необходим контроль врача. Следует 1 раз в 2–3 мес проводить больному спирографию, если она информативна, контролировать время лечения с помощью специальной флеш-карты прибора НВЛ и повышать давление вдоха и выдоха с разницей в 6 см вод. ст., как рекомендуется делать при лечении с помощью НВЛ у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Показано, что при ФЖЕЛ 50–60% приспособиться к НВЛ могут лишь 47% больных БАС со спинальным дебютом и лишь 30% пациентов с бульбарным дебютом [45, 46]. В российском исследовании продолжительность жизни адаптированных к НВЛ больных была достоверно выше, чем у неадаптированных [47].

Еще одним “золотым стандартом” лечения БАС является препарат рилузол, зарегистрированный в России под торговым наименованием Теглютик в 2024 г. (суспензия для приема внутрь). Препарат обладает патогенетическим действием, поскольку уменьшает глутаматную эксайтотоксичность, ингибирует фосфодиэстеразы [48]. В последние годы появились данные исследований, что рилузол может замедлять прогрессирование БАС на 6–12 и 18 мес [49, 50]. Рилузол (Теглютик) – единственный препарат, включенный в клинические рекомендации Американского, Европейского, Канадского обществ неврологов, и назначение его для замедления прогрессирования БАС имеет уровень доказательности А. Терапия препаратом рилузол должна начинаться сразу же после того, как установлен диагноз БАС [51–54]. Как уже указывалось выше, представление о том, что рилузол продлевает жизнь больным БАС всего на 2–3 мес, уходит в прошлое. В первое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование рилузола вошло 155 больных БАС, которых разделили на группы в зависимости от бульбарного или спинального дебюта заболевания. К концу года (периода лечения рилузолом в дозе 100 мг/сут в 2 приема) в основной группе были живы 74% больных, тогда как в контрольной группе – всего 54%. Это было статистически достоверно в большей степени для больных с бульбарным дебютом БАС. По истечении периода динамического наблюдения (573 дня) различия были достоверными в целом по группе и для больных БАС с бульбарным, но не со спинальным дебютом, при этом скорость снижения мышечной силы была достоверно ниже в группе больных, получавших рилузол. Качество жизни, как и другие показатели, не различалось между группами. Среди побочных эффектов были выявлены астения, клинически незначимое повышение активности аминотрансфераз [55]. Затем было проведено второе исследование 3-й фазы, включавшее 959 больных БАС, в котором рилузол назначали в дозах 50, 100 или 200 мг/сут и критерием оценки яв-

лялась продолжительность периода, пока у пациентов не возникнут показания для трахеостомии. Через 18 мес были живы 50% больных в группе плацебо и 57% больных в группе рилузола, при этом доза 100 мг была признана наиболее эффективной при минимальном количестве побочных эффектов, а различий во вторичных критериях оценки (темпы снижения мышечной силы и т.д.) не было выявлено [56]. В третье исследование вошло 168 больных БАС, при этом критерии включения не соответствовали таковым в предыдущем исследовании. В течение 18 мес больные пожилого возраста (старше 70 лет) с далеко зашедшей стадией заболевания получали 100 мг/сут препарата. Различий в выживаемости пациентов основной группы и группы плацебо не выявлено, однако исследование не имело достаточной статистической силы. В четвертом рандомизированном исследовании, проведенном в Японии и включавшем 195 больных, были получены отрицательные результаты [57]. Препарат рекомендуется принимать, пока больной БАС способен к самообслуживанию, по 50 мг 2 раза в день до еды с интервалом 12 ч, при этом сохраненные речь и глотание при тетрапарезе тоже считаются элементами самообслуживания. Препарат отменяют или не назначают: 1) при выраженном тетрапарезе и бульбарных нарушениях; 2) больным БАС, которым диагноз был поставлен более чем через 5 лет после начала заболевания; 3) при крайне быстром прогрессировании заболевания; 4) при наличии трахеостомии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ); 5) при печеночной и почечной недостаточности, повышении уровня аминотрансфераз более чем в 5 раз. Показано, что в некоторых случаях препарат может уменьшать выраженность фасцикуляций, крампи, спастичности, перепадов настроения. В 3–12% случаев рилузол вызывает чаще всего бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз, редко – анорексию, диарею, крайне редко – повышение артериального давления, интерстициальную пневмонию, нейтропению и тромбоцитопению [58]. Препарат рилузол (Теглютик) назначается в дозе 10 мл суспензии 2 раза в день вне зависимости от приема пищи под контролем уровня аминотрансфераз и общего анализа крови до начала лечения, через 1 и 3 мес после начала терапии. Препарат содержит 30% симетикон для профилактики гастроэнтерологических побочных эффектов. Препарат не обладает фетотоксичными, генотоксичными и канцерогенными эффектами. Также Теглютик можно вводить в гастростому у больных БАС с дисфагией. В США рилузол (Теглютик) получают 60% больных БАС, в Европе – до 95% [53, 54].

Препарат эдаварон является антиоксидантом японского производства. Показано, что он в дозе 60 мг (40 мл) внутривенно капельно в течение 14 дней в 1-й месяц и 10 дней в последующие 5 мес оказывает замедляющее действие на прогрессирование БАС. Применяется на начальных стадиях БАС. В КИ эффективность отмечена на фоне базовой терапии рилузолом. Необходимо мониторировать креати-

нин, артериальное давление, с осторожностью назначать препарат пациентам старше 70 лет [21].

Препарат маситиниб, назначаемый вместе с рилузолом, является ингибитором тирозинкиназ и традиционно применялся в ветеринарной онкологии. При БАС назначается в дозе 150 мг 2 раза в день. Клиническое исследование препарата проводилось на фоне базовой терапии рилузолом. Однако его применение ограничивается побочными эффектами (тошнота, рвота, диарея, нефротоксичность) [22].

Тауроурсодезоксихолевая кислота, как показали КИ, также замедляет прогрессирование БАС [59]. Клиническое исследование проводилось на фоне базовой терапии рилузолом. Ее компоненты – урсодезоксихолевая кислота и таурин – зарегистрированы и доступны в России, рекомендуемая доза каждого из этих препаратов 500 мг 2 раза в день.

Коррекция двигательных нарушений

Коррекция двигательных нарушений при БАС проводится с помощью ортопедических устройств и двигательной реабилитации. Рекомендуется ходить с тростью, ходунками или перемещаться на коляске во избежание травм. Можно пользоваться вспомогательными устройствами в быту (ричер (ухват), ложки и вилки с длинными и гибкими ручками, шины для улучшения разгибания кисти). При парезе разгибателей шеи рекомендуется головодержатель, и он обязателен во время еды. Удобны стоподержатели в виде ремня, надеваемого на голеностопный сустав, с крючком для шнуровки обуви. При выраженном тетрапарезе рекомендуется электроподъемник. Для профилактики подвывиха головки плечевой кости показано ношение разгрузочной повязки для рук 3–5 ч в день. При развитии болевого синдрома в плечевых суставах применяют физиотерапию, компрессы с димексидом, новокаином, лидазой, вольтареном и гидрокортизоном, блокады с гормональными препаратами и местными анестетиками. Для профилактики флеботромбозов у пациентов с обездвиженностью, отеками стоп или кистей рекомендуется эластичное бинтование конечностей, малые дозы антикоагулянтов [1, 7, 51, 54].

Для коррекции спастичности применяются препараты, снижающие мышечный тонус (баклофен или тизанидин в терапевтических дозах на ночь). Возможно использование ботулотоксина (например, для расслабления сгибательной контрактуры кисти или локтя). Проводится лечебная гимнастика по 10–15 мин 3 раза в день. Для профилактики ларингоспазма применяют диазепам 5 мг на ночь [1, 7, 51, 54].

Фасцикуляции и крампи при БАС могут быть болезненными, нарушать сон. По мере течения болезни пациент замечает, что там, где первоначально имели место фасцикуляции, затем развиваются парезы. Для уменьшения фасцикуляций рекомендуется Теглютик (рилузол), либо карбамазепин 100 мг 2 раза в день, либо окскарбазепин 150 мг 2 раза в день [1, 7, 51, 53, 54].

Коррекция эмоционально-волевых и психических нарушений

Примерно 50% больных БАС за рубежом наблюдаются психиатром в течение всего периода заболевания. Часто психотерапия и психофармакотерапия необходимы не только больным БАС, но и их родственникам, на которых ложится основное бремя ухода. Возможно назначение антидепрессантов, тимолептиков, снотворных, атипичных нейролептиков. Несмотря на то что некоторые из этих лекарственных средств могут угнетать дыхание, приоритетом является улучшение качества жизни больных БАС, нормализация цикла сна и бодрствования, коррекция настроения, усиление мотивации на участие в процессе лечения. Недопустимо, чтобы больной БАС “хорошо дышал”, но при этом мучился от бессонницы. У больных, получающих НВЛ, назначение препаратов, которые улучшают качество жизни, но могут угнетать дыхание, тем более оправданно [33, 54, 60].

Для лечения лобно-височной деменции применяют терапевтические дозы эсциталопрама или тразодона [61].

Коррекция бульбарных нарушений

При БАС возникает смешанная, вялая или спастическая дизартрия. Лечение дизартрии сводится к речевым рекомендациям, которые позволяют пациенту выстроить свою речь так, чтобы ему было проще говорить и чтобы его лучше понимали собеседники. Можно использовать усилитель голоса, аппликации льда на язык. Если пациент не может разговаривать и писать, используется таблица с алфавитом. Однако это самый сложный и “нетехнологичный” способ. Самым простым и “высокотехнологичным” способом нормализации общения больного БАС с окружающим миром является компьютерная система, с помощью которой пациент может набирать текст датчиками, установленными на глазные яблоки, а затем компьютер преобразует написанное в синтетический голос [1, 7, 53, 54].

Наряду с нарушениями дыхания фатальным симптомом БАС является нарушение глотания (дисфагия). Фатальность этого симптома связана не с риском развития недостаточности питания, а с риском аспирации и аспирационной пневмонии, которая является смертельной в 50% случаев. Нарушение автоматического глотания слюны при БАС приводит к слюнотечению, при этом возможна аспирация собственной слюной, что делает коррекцию и этого симптома жизненно важным [62–65].

“Золотым стандартом” лечения нарушений глотания, профилактики аспирационной пневмонии и алиментарной недостаточности является гастростомия. При БАС предпочтительна чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ) в связи с простотой проведения и тем, что она может быть выполнена под местной анестезией ротоглотки и передней брюшной стенки в месте пункции желудка. Показано, что ЧЭГ и энтеральное питание достоверно продлевают жизнь больным БАС (38 ± 17 мес в группе БАС с ЧЭГ и 30 ± 13 мес в группе БАС без ЧЭГ) [63]. Чрескожную эн-

доскопическую гастростомию желательнее выполнять, пока ФЖЕЛ составляет $>50\%$. В процессе операции эндоскопически раздувается желудок, что может уменьшить экскурсию диафрагмы во время операции и привести к послеоперационным дыхательным расстройствам. Чрескожную эндоскопическую гастростомию безопаснее всего проводить на фоне интраоперационной НВЛ [1, 7, 51, 54]. Гастростомия решает вопрос об энтеральном введении суспензии рилузола (Теглютик) у пациентов с дисфагией.

Объем энтерального питания рассчитывается по формуле Харриса–Бенедикта, формуле действительного расхода энергии с учетом факторов активности, увечья и температуры по В.М. Луфту и соавт. [64]. Очень важно, чтобы энтеральная смесь соответствовала современным стандартам, предполагающим калорическую плотность не менее 1 ккал/мл, низкое содержание лактозы или ее отсутствие, соотношение килокалории : азот 130–180 : 1, осмолярность менее 300–340 мосмоль, отсутствие опасной стимуляции кишечной моторики, отсутствие генетически модифицированных компонентов [64].

Следует отметить, что в США на гастростомию соглашаются 75% больных БАС, а в Германии – 80%, в других странах процент отказов от гастростомии тем не менее достаточно высок [1, 51, 64, 65]. Установка назогастрального зонда не предохраняет от аспирации и снижает качество жизни больного БАС. Парентеральное питание растворами аминокислот, липофундина, 5% глюкозы значительно дороже энтерального питания, должно проводиться в условиях хотя бы дневного стационара, чревато флелотромбозами, энцефалопатией. Кроме того, для профилактики аспирационной пневмонии больным БАС показаны внутривенные инъекции антибиотиков цефалоспоринового ряда в течение 5 дней каждый месяц. Их назначение увеличивает продолжительность жизни при БАС [65]. Ранняя трахеостомия при бульбарном БАС также, очевидно, является профилактической мерой против аспирации.

Коррекция слюнотечения важна не только в связи с необходимостью уменьшения риска аспирации, но и в связи с тем, что слюнотечение значимо ухудшает качество жизни больных БАС (способность к общению и эмоциональное состояние). Применяют амитриптилин в дозе от 25 до 100 мг на ночь [66]. Однако препарат противопоказан больным с глаукомой и аденомой предстательной железы, а в дозах свыше 37,5 мг часто вызывает холинолитические побочные эффекты, ухудшает когнитивные функции [67]. В качестве альтернативных средств или средств сопутствующей терапии могут выступать глазные капли атропина 0,1 или 1,0% раствора, раствор атровента, пластырь скоподерм ТТС (не зарегистрирован в России) [68]. Однако системное введение атропиноподобных препаратов часто вызывает побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и может ухудшать когнитивные функции [69, 70]. Безопасной и эффективной на определенной стадии болезни является комбинация амитриптилина и подкожной инъекции ботуло-

токсина в дозе 250–500 ЕД [64, 65]. Еще одной альтернативой является облучение слюнных желез однократно в дозе 6–7 Гр [67].

Искусственная вентиляция легких

Больному БАС помимо озвучивания правильного диагноза необходимо заранее сообщить, что болезнь укорачивает жизнь в связи с неизбежным развитием дыхательной недостаточности, но что искусственное продление жизни при БАС возможно путем трахеостомии и перевода на ИВЛ. Пока пациент может разговаривать и/или писать, необходимо выяснить, желает ли он быть переведенным на ИВЛ. В случае если пациент этого желает и указал условия отключения от аппарата в будущем, семье больного необходимо получить рекомендацию невролога и пульмонолога о переводе на ИВЛ, чтобы получить аппарат ИВЛ от государства, обратиться в профильную благотворительную организацию или приобрести прибор для использования на дому. Перевод на ИВЛ больных БАС в терминальном состоянии в стационарах “по жизненным показаниям” или “по требованию родственников” без выяснения желания пациента неэтичен [71].

Заключение

Следует отметить, что эффективное ведение больного БАС возможно лишь при участии не только невролога, но и смежных специалистов – специалиста по функциональной диагностике, психиатра, психотерапевта, пульмонолога, эндоскопического хирурга, диетолога, логопеда, специалиста по лечебной физкультуре и физиотерапевта. В нашей стране такая практика в пределах одного лечебного учреждения отсутствует. В Российской Федерации зарегистрирован единственный препарат с международным непатентованным наименованием рилузол в лекарственной форме суспензия для приема внутрь (Теглютик), в последние годы НВЛ и ИВЛ на льготных основаниях предоставляются государством. Внедрение препарата Теглютик в неврологическую практику в России, вероятно, позволит увеличить продолжительность жизни больных БАС по аналогии с США, Канадой, европейскими странами, одновременно продлив период, когда пациент еще может себя обслуживать, в том числе при наличии бульбарных нарушений [51, 53, 54]. При этом может быть эффективна дуалистичная комбинированная система помощи, предоставляемая частной клиникой, благотворительной организацией, поликлиникой и центром социального обеспечения [71].

В последние годы в РФ появились организации и лечебные учреждения, в основном частные, специалисты которых рекомендуют и практикуют различные методы лечения БАС, предусмотренные международным стандартом. Это Благотворительный фонд помощи больным боковым амиотрофическим склерозом им. Нины Ивановны Левицкой (Москва, директор Г.Н. Левицкий, <http://alsportal.ru>, основан в 2006 г.), “Клиника БС” (главный врач С.В. Царенко),

проект помощи людям с БДН Марфо-Мариинского медицинского центра “Милосердие” (начат в 2012 г.), ООО “Клиника Глеба Левицкого” (Москва, главный врач Г.Н. Левицкий, основана в 2013 г.) и фонд “Живи сейчас” (директор Н.В. Луговая, основан в 2015 г.).

Конфликт интересов. Публикация подготовлена при поддержке компании “Италфармако”.

Список литературы

1. Talbot K, Turner MR, Mersden R, Botell R. Motor neuron disease. A practical manual. Oxford, UK: Oxford University Press; 2010. 21 p.
2. Hudson AJ. Amyotrophic lateral sclerosis: clinical evidence of differences in pathology and pathogenesis. In: Amyotrophic lateral sclerosis: concepts in pathogenesis and etiology. Hudson AJ, editor. Toronto: University of Toronto Press; 1990: 108–43.
3. Swash M, Schwartz M. Neuromuscular diseases. A practical approach to diagnosis and management. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1988. 456 p.
4. Armon C, Kurland LT, Daube J, O'Brien PC. Epidemiological correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 1991 Jul;41(7):1077–84.
5. de Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Luís ML. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. Journal of the Neurological Sciences 1996 Aug; 139(Suppl):177–22.
6. Jokelainen M. Amyotrophic lateral sclerosis in Finland: clinical characteristics. Acta Neurologica Scandinavica 1977 Sep;56(3):194–204.
7. Левицкий Г.Н. Боковой амиотрофический склероз: лечение и теоретические вопросы. М.: Практическая медицина; 2010. 562 с.
8. Авдюнина И.А., Воробьева А.А., Иванова М.В., Лысогорская Е.В., Червяков А.В. Боковой амиотрофический склероз. В кн.: Неврология и нейрохирургия. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Гэотар-Медиа; 2015: 17–38.
9. Pughdahl K, Camdessanché JP, Cengiz B, de Carvalho M, Liguori R, Rossatto C, Oliveira Santos M, Vacchiano V, Johnsen B. Gold Coast diagnostic criteria increase sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis. Clinical Neurophysiology 2021 Dec; 132(12):3183–9.
10. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors. Journal of the Neurological Sciences 1994 Jul; 124(Suppl):96–107.
11. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders 2000 Dec; 1(5):293–9.
12. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrophysiological criteria for diagnosis of ALS. Clinical Neurophysiology 2008 Mar; 119(3):497–503.
13. Johnsen B, Pughdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Kollewe K, Paracka L, Dengler R, Camdessanché JP, Nix W, Liguori R, Schofield I, Maderna L, Czell D, Neuwirth C, Weber M, Drory VE, Abraham A, Swash M, de Carvalho M. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis: a multicentre study of inter-rater variation and sensitivity. Clinical Neurophysiology 2019 Feb; 130:307–14.
14. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: a population-based study. Archives of Neurology 2000 Aug; 57: 1171–6.
15. Turner MR. Diagnosing ALS: the Gold Coast criteria and the role of EMG. Practical Neurology 2022 Jun; 22(3): 176–8.

16. Левицкий Г.Н., Гиллод В.М., Левин О.С. Специфическая фобия бокового амиотрофического склероза: алсфобия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(8):4-6.
17. Hensiek N, Schreiber F, Wimmer T, Kaufmann J, Machts J, Fahlbusch L, Garz C, Vogt S, Prudlo J, Dengler R, Petri S, Nestor PJ, Vielhaber S, Schreiber S. Sonographic and 3T-MRI-based evaluation of the tongue in ALS. *Neuroimage. Clinical* 2020;26:102233.
18. Paoletti M, Diamanti L, Muzic SI, Ballante E, Solazzo F, Foppoli L, Deligianni X, Santini F, Figini S, Bergsland N, Pichiecchio A. Longitudinal quantitative MRI evaluation of muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Neurology* 2021 Nov;12:749736.
19. Swash M, Ingram D. Preclinical and subclinical events in motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1988 Feb;51(2):165-8.
20. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Mar;2012(3):CD001447.
21. Shefner J, Heiman-Patterson T, Pioro EP, Wiedau-Pazos M, Liu S, Zhang J, Agnese W, Apple S. Long-term edaravone efficacy in ALS: post-hoc analyses of study 19 (MCI186-19). *Muscle & Nerve* 2020 Feb;61(2):218-221.
22. Mora JS, Genge A, Chio A, Estol CJ, Chaverri D, Hernández M, Marín S, Mascias J, Rodriguez GE, Povedano M, Paipa A, Dominguez R, Gamez J, Salgado M, Lunetta C, Ballario C, Riva N, Mandrioli J, Moussy A, Kinet JP, Auclair C, Dubreuil P, Arnold V, Mansfield CD, Hermine O; AB10015 STUDY GROUP. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with Amyotrophic lateral sclerosis, randomized clinical trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration* 2020 Feb;21(1-2):5-14.
23. Dante Labs. Available from: <http://dantelabs.com> Accessed 2025 Jan 17.
24. Simula ER, Arru G, Zarbo IR, Solla P, Sechi LA. TDP-43 and HERV-K envelope-specific immunogenic epitopes are recognized in ALS patients. *Viruses* 2021 Nov;13(11):2301.
25. Pablo J, Banack SA, Cox PA, Johnson TE, Papapetropoulos S, Bradley WG, Buck A, Mash DC. Cyanobacterial neurotoxin BMAA in ALS and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 2009 Oct;120(4):216-25.
26. Factor-Litvak P, Al-Chalabi A, Ascherio A, Bradley W, Chio A, Garruto R, Hardiman O, Kamel F, Kasarskis E, McKee A, Nakano I, Nelson LM, Eisen A. Current pathways for epidemiological research in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration* 2013 May;14(Suppl 1):33-43.
27. Alexianu ME, Ho BK, Mohamed AH, La Bella V, Smith RG, Appel SH. The role of calcium-binding proteins in selective motoneuron vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology* 1994 Dec;36(6):846-58.
28. von Lewinski F, Keller BU. Ca^{2+} , mitochondria and selective vulnerability: implications for ALS. *Trends in Neuroscience* 2005 Sep;28(9):494-500.
29. Pedrini S, Sau D, Guareschi S, Bogush M, Brown RH Jr, Nanche N, Kia A, Trotti D, Pasinelli P. ALS-linked mutant *SOD1* damages mitochondria by promoting conformational changes in Bcl-2. *Human Molecular Genetics* 2010 Aug;19(15):2974-86.
30. van der Hulst EJ, Bak TH, Abrahams S. Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2015 Nov;86(11):1208-15.
31. Balendra R, Isaacs AM. *C9orf72*-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nature Reviews. Neurology* 2018 Sep;14(9):544-58.
32. Martin NH, Lawrence V, Murray J, Janssen A, Higginson I, Lyall R, Burman R, Leigh PN, Al-Chalabi A, Goldstein LH. Decision making about non-invasive ventilation and gastrostomy in ALS: relationship between early attitudes to treatment and decisions made. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2012;13(Suppl 1):48-9.
33. Rabkin JG, Albert SM, Del Bene ML, O'Sullivan I, Tider T, Rowland LP, Mitsumoto H. Prevalence of depressive disorders and changes over time in late stages of ALS. *Neurology* 2005 Jul;65(7):62-67.
34. Tucker T, Layzer RB, Miller RG, Chad D. Subacute, reversible motor neuron disease. *Neurology* 1991 Oct;41(10):1541-44.
35. Bosch AM, Stroek K, Abeling NG, Waterham HR, Ijlst L, Wanders RJA. The Brown-Vialetto-Van Laere and Fazio Londe syndrome revisited: natural history, genetics, treatment and future perspectives. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012 Oct;7:83.
36. Benatar M, Wu J. Presymptomatic studies in ALS: rationale, challenges and approach. *Neurology* 2012 Oct;79(16):1732-9.
37. Киктенко А.И., Злобина Г.П., Брусов О.С., Захарова М.Н. Поверхностная структура тромбоцитов при боковом амиотрофическом склерозе и рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(3):40-2.
38. Ono S, Imai T, Shimizu N, Nagao K. Increased expression of laminin 1 in the skin of amyotrophic lateral sclerosis. *European Neurology* 2000;43(4):215-20.
39. Miller T, Pestronk A, David W, Rothstein J, Simpson E, Andres PL, Mahoney K, Allred P, Alexander K, Schoenfeld D, Macklin EA, Norris DA, Bennett CF, Bishop KM, Cudkowicz ME. Results of phase 1, double-blind, placebo-controlled study of safety, tolerability and pharmacokinetics of ISIS 333611 administered intrathecally to patients with familial ALS due to *SOD-1* mutations. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2012 Apr;13(Suppl 1):26.
40. Glass JD, Hertzberg VS, Bouilis NM, Riley J, Federici T, Polak M, Bordeau J, Fournier C, Johe K, Hazel T, Cudkowicz M, Atassi N, Borges LF, Rutkove SB, Duell J, Patil PG, Goutman SA, Feldman EL. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: analysis of phase 1 and 2 trials. *Neurology* 2016 Jul;87(4):392-400.
41. Steele J, Zutsi D, Bradley WG. Negative results of a phase II study of hyperbaric therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2007;8(5):274-5.
42. Steiner TJ. Multinational trial of branch-chained amino acids in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve* 1994;(Suppl 1):166.
43. Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, Clawson LL, Kimball R, Wiener CM. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2007 Jun;8(3):185-8.
44. Bourke SC, Gibson GJ. Non-invasive ventilation in ALS: current practice and future role. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2004 Jun;5(2):67-71.
45. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation – a Consensus Conference report. *Chest* 1999 Aug;116(2):521-34.
46. Sivak ED, Shefner JM, Mitsumoto H, Taft JM. The use of Non-Invasive Positive Pressure Ventilation (NIPPV) in ALS patients. A need for improved determination of intervention timing. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2001 Sep;2(3):139-45.
47. Левицкий Г.Н., Бабак С.Л., Левин О.С., Зверев В.В. Изучение эффективности неинвазивной вентиляции легких при боковом амиотрофическом склерозе в Российской Федерации. Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна 2015;3(104)-4(105):7-11.
48. Duprat F, Lesage F, Patel AJ, Fink M, Romey G, Lazdunski M. The neuroprotective agent riluzole activates the two P domain K^{+} channels TREK-1 and TRAAK. *Molecular Pharmacology* 2000 May;57(5):906-12.
49. Zoccollella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, Lepore V, Simone IL, Lamberti P, Serlenga L, Logroscino G; SLAP registry. Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: a population-based study in southern Italy. *European Journal of Neurology* 2007 Mar;14(3):262-8.
50. Mandrioli J, Malerba SA, Beghi E, Fini N, Fasano A, Zucchi E, De Pasqua S, Guidi C, Terlizzi E, Sette E, Ravasio A, Casmiro M, Salvi F, Liguori R, Zinno L, Handouk Y, Rizzi R, Borghi A, Rinaldi R, Medici D, Santangelo M, Granieri E, Mussuto V, Aiello M, Ferro S, Vinceti M; ERRALS Group. Riluzole and other prognostic factors in

- ALS: a population-based registry study in Italy. *Journal of Neurology* 2018 Apr;265(4):817-27.
51. Miller RG, Brooks BR, Swain-Eng RJ, Basner RC, Carter GT, Casey P, Cohen AB, Dubinsky R, Forshew D, Jackson CE, Kasarskis E, Proccaccini NJ, Sanjak M, Tolin FP. Quality improvement in neurology: amyotrophic lateral sclerosis quality measures. Report of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013 Dec;81(24):2136-40.
 52. Shoesmith C, Abrahao A, Benstead T, Chum M, Dupre N, Izenberg A, Johnston W, Kalra S, Leddin D, O'Connell C, Schellenberg K, Tandon A, Zinman L. Canadian best practice recommendations for management of amyotrophic lateral sclerosis. *CMAJ* 2020 Nov;192(46):E1453-68.
 53. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, Hardiman O, Kollewe K, Morrison KE, Petri S, Pradat PF, Silani V, Tomik B, Wasner M, Weber M. EFNS guidelines of the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) – reserved Report of the EFNS Task Force. *European Journal of Neurology* 2012 Mar;19(3):360-75.
 54. Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, Chiò A, Couratier P, De Carvalho M, Hardiman O, Kuźma-Kozakiewicz M, Ludolph A, McDermott CJ, Mora JS, Petri S, Probyn K, Reviers E, Salachas F, Silani V, Tysnes OB, van den Berg LH, Villanueva G, Weber M. European Academy of Neurology (EAN) guidelines of management of ALS in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Disorders (ERN EURO-NMD). *European Journal of Neurology* 2024 Jun;31(6):e16264.
 55. Bensimon G, Lacomblez L, Meninger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 1994 Mar;330(1):585-91.
 56. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(2):CD001447.
 57. Amyotrophic lateral sclerosis. Mitsumoto H, Przedborsky S, Gordon PH, editors. New York, London: Taylor and Francis Group; 2006. 864 p.
 58. Groeneveld GJ, Van Kan HJ, Kalmijn S, Veldink JH, Guchelaar HJ, Wokke JH, Van den Berg LH. Riluzole serum concentrations in patients with ALS: associations with side effects and symptoms. *Neurology* 2003 Oct;61(8):1141-3.
 59. Albanese A, Ludolph AC, McDermott CJ, Corcia P, Van Damme P, Van den Berg LH, Hardiman O, Rinaldi G, Vanacore N, Dickie B; TUDCA-ALS Study Group. Tauroursodeoxycholic acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis: the TUDCA-ALS trial protocol. *Frontiers in Neurology* 2022 Sep;13:1009113.
 60. Левицкий Г.Н., Левицкий А.С., Гилод В.М. Психические расстройства у больных боковым амиотрофическим склерозом и членов их семей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015;115(2):64-7.
 61. Sivasathiseelan H, Marshall CR, Augustus JL, Benhamou E, Bond RL, van Leeuwen JEP, Hardy CJD, Rohrer JD, Warren JD. Frontotemporal dementia: a clinical review. *Seminars in Neurology* 2019 Apr;39(2):251-63.
 62. Cook IJ, Kahrilas PJ. AGA technical review of management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology* 1999 Feb;116(2):455-78.
 63. Mazzini L, Corrà T, Zaccala M, Mora G, Del Piano M, Galante M. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology* 1995 Oct;242(10):695-8.
 64. Луфт В.М., Костюченко А.Л., Лейдерман И.Н. Руководство по клиническому питанию больных в интенсивной медицине. СПб., Екатеринбург: Фарм-Инфо; 2003. 325 с.
 65. Lechtzin N, Yuhás B. Identifying associations between prescribed drugs and survival of ALS patients using MEDICARE data. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2012;13(Suppl 1):33-4.
 66. Левицкий Г.Н., Алехин А.В., Сердюк А.В., Моргунова М.С., Конева О.Н., Скворцова В.И. Возможности медикаментозной терапии слюнотечения при болезни двигательного нейрона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005;105(3):19-22.
 67. Андерсен П.М., Гренберг Х., Франзен Л., Фунегард У. Наружное облучение околоушных слюнных желез для уменьшения слюнотечения при боковом амиотрофическом склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2002;102(12):14-6.
 68. Odachi KL, Narita Y, Machino Y, Yamada T. Efficacy of transdermal scopolamine for sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Cogent Medicine* 2017 Aug;4:1365401.
 69. Левицкий Г.Н., Левицкий А.С., Санадзе А.Г. Сравнительное исследование эффективности и безопасности различных фармакологических форм холинолитических препаратов и ботулинотерапии при слюнотечении у больных боковым амиотрофическим склерозом. *Фарматека* 2022;29(13):91-7.
 70. Levitsky GN, Levitsky AS, Sanadze AG. A comparative study of the efficacy and safety of different pharmacological forms of cholinolytics and botulinum therapy at sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience and Neurodevelopmental Disorders* 2022;1(1):1-8.
 71. Левицкий Г.Н., Чуб Р.В., Крячков А.В. Качество оказания помощи больным боковым амиотрофическим склерозом в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018;118(6):72-5.

Amyotrophic Lateral Sclerosis: Modern Concept of Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment

G.N. Levitsky, E.A. Kovrazhkina, D.A. Degterev, O.V. Gilvanova, A.A. Poloiko, A.V. Petrokovskaya, and V.A. Mikhailova

The review discusses clinical and electromyographic criteria of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) that have been recently modified, allowing for acceleration of diagnosis. Current classifications of ALS are presented along with the latest data on genetic markers of ALS, concept of selective motoneuron vulnerability, and feasibility of clinical trials in ALS patients with identified genetic background. Feasibility of using riluzole, marketed in Russia under the brand name Teglyutik, non-invasive and invasive lung ventilation, medications for fasciculations and spasticity management, orthopedic facilities for motor dysfunction, psychotropic drugs, and methods of sialorrhea correction are mentioned. The register of Russian institutions where ALS patients may receive complex medical and social aid is added.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, electromyography, riluzole, Teglyutik, non-invasive lung ventilation, sialorrhea.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БАС



суспензия
для приема внутрь 5 мг/мл,
флаконы по 300 мл



www.teglutik.ru



ЛП-№(004883)-(РГ-RU) от 18.03.2024

ЭВОЛЮЦИЯ РИЛУЗОЛА

-  **Первый официально зарегистрированный** рилузол в России¹
-  Новая лекарственная форма для замедления прогрессирования БАС на всем протяжении заболевания^{1, 2}
-  Снижение риска аспирации при нарушениях глотания¹
-  Применяется с 2014 года в 30 странах (включая ЕС, Великобританию, Швейцарию)¹

Пациентам с БАС следует назначать рилузол по 50 мг 2 раза в сутки (**уровень убедительности рекомендаций — А**)*. Лечение следует начинать как можно раньше (**уровень достоверности доказательств — 1А**)**

Клинические рекомендации: EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS)* / American Academy of Neurology, Amyotrophic Lateral Sclerosis**

1. ГРЛС, www.grls.minzdrav.gov.ru (Теглютик, 5 мг/мл, суспензия для приема внутрь) ЛП-№(004883)-(РГ-RU) от 18.03.2024.

2. Регистрационное досье компании Италфармако С.п.А., Италия. Препарат зарегистрирован как «гибридный», известное МНН в уникальной лекарственной форме.



ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ЛИСТКЕ-ВКЛАДЫШЕ и ОХЛП. Если вы хотите сообщить о жалобе на качество продукции компании, пожалуйста, позвоните по телефону: +7 (495) 933-14-58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты safety-ru@italfarmaco.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ И Т.Д. Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ИТФ», 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 10, к. 4, 3 эт., оф. 56

Тел.: +7 (495) 933-14-58 www.italfarmaco.ru

Держатель регистрационного удостоверения: Италфармако С.п.А., Италия

ALS 2 23/08/2024 Реклама

www.italfarmaco.ru