

На правах рукописи

ДЕМЕШОНОК
ВЕРА СЕРГЕЕВНА

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПОЗДНИХ
СТАДИЙ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург

2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
Алексеева Татьяна Михайловна

Официальные оппоненты: Михайлов Владимир Алексеевич,
доктор медицинских наук, заместитель директора по
инновационному научному развитию и междуна-
родному сотрудничеству ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр психиатрии и
неврологии имени В. М. Бехтерева» МЗ РФ

Супонева Наталья Александровна
чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением нейрореабилитации и
физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» МО РФ

Защита диссертации состоится «26» мая 2020 г. в 13 час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова:
<http://www.almazovcenter.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Боковой амиотрофический склероз (БАС) поражает преимущественно людей трудоспособного возраста, ведущих активную социальную жизнь, и неизбежно приводит к фатальному исходу. В течение первых 3 лет с момента начала заболевания умирают около 70% больных БАС (Rooney J. et al., 2013). По данным исследований, проведенных в 10 странах и географических регионах мира, прогнозируется увеличение заболеваемости БАС с 2015 до 2040 гг. на 69% за счет развитых стран (Arthur K.C. et al., 2016). С учетом возрастающей потребности в оказании паллиативной медицинской помощи, возникает необходимость открытия специализированных служб, паллиативных отделений и центров паллиативной медицины, доступных для больных БАС.

Несмотря на отсутствие эффективной патогенетической терапии, существуют методы, направленные на уменьшение тяжелых симптомов заболевания (Захарова М.Н. и соавт., 2014). Наблюдение мультидисциплинарной командой специалистов способствует улучшению качества жизни и выживаемости больных (Rooney J. et al., 2015; Paira A.J. et al., 2019). В России мультидисциплинарный подход ведения больных БАС был впервые организован в Москве с участием благотворительного фонда «Живи сейчас» (Брылев Л.В. и соавт., 2017). Однако в других регионах РФ системная помощь пациентам с БАС не разработана. Повсеместное применение методов симптоматической терапии в практическом здравоохранении отсутствует, опыт организации помощи таким пациентам на поздних стадиях заболевания недостаточен (Левицкий Г.Н. и соавт., 2018), что и определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Доказан вклад генетических факторов в патогенез БАС (Chia R. et al., 2018). В европейской популяции около 40% семейных и 7% спорадических случаев БАС обусловлено экспансией GGGGCC-повторов в гене C9orf72 (Liu Y. et al., 2014). Доказано, что предэкпансия в гене ATXN2 увеличивает риск развития БАС (Sproviero W. et al., 2017). По данным одного российского исследования предэкпансия в гене ATXN2 у больных спорадическим БАС выявлялась даже чаще, чем гене C9orf72 (в 5% и 1,8% случаев соответственно) (Абрамычева Н.Ю. соавт., 2016).

Существуют противоречивые данные по поводу влияния возраста начала заболевания на выживаемость при БАС. Ряд исследований показал более высокую выживаемость при начале заболевания в молодом возрасте (Georgouloroulou E. et al., 2013; Knibb J.A. et al., 2016). В одном из исследований сообщалось, что риск смерти среди пациентов в возрасте старше 75 лет был в 12 раз выше, чем у пациентов в возрасте младше 50 лет. В то же время более высокая выживаемость наблюдалась в возрастной группе младше 50 лет по сравнению с возрастной группой 51–75 лет (Moura M.C. et al., 2015).

Одно из исследований показало, что выживаемость при БАС составила 67% через год и 46% через 2 года от начала заболевания. При этом выживаемость достоверно не отличалась при пояснично-крестцовой и шейно-грудной формах и составила 70% через 2 года болезни, тогда как при бульбарной форме выживаемость была значительно меньше и составила 56% за тот же период (Caller T.A. et al., 2015). Предыдущие исследования сообщали о лучшем прогнозе при пояснично-крестцовой (Turner M.R. et al., 2010; Fujimura-Kiyono C. et al., 2011) и минимальной выживаемости при бульбарной форме БАС (Fujimura-Kiyono C. et al., 2011; Traxinger K. et al., 2013).

К доказанным методам, увеличивающим выживаемость, относятся: прием рилузола (Lee C.T., et al. 2013), раннее использование неинвазивной вентиляции легких (Berlowitz D.J. et al., 2015; Sancho J. et al., 2018; Boentert M. et al., 2015), своевременная установка гастростомы (Spataro R. et al., 2011; Katzberg H.D. et al., 2011). Исследования показали увеличение выживаемости пациентов, наблюдавшихся в мультидисциплинарной бригаде, на 7,5 месяцев (Traynor V.J. et al., 2003) и на 6 месяцев (Paipa A.J. et al., 2019) по сравнению с выживаемостью больных, получавших стандартную амбулаторную помощь. Показано сравнительно медленное нарастание функционального дефицита у пациентов, использующих регулярную физическую нагрузку умеренной интенсивности в отличие от больных, получавших только уход (Dal Bello-Haas V. et al., 2013).

В настоящее время недостаточно данных о выживаемости больных БАС в российской популяции и не представлено результатов длительного динамического наблюдения пациентов на поздних стадиях болезни. Исследований, посвященных научному обоснованию и организации системы паллиативной помощи больным БАС, в РФ не проводилось, что явилось основанием для выбора темы настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Обосновать и разработать комплексную мультидисциплинарную симптоматическую терапию поздних стадий бокового амиотрофического склероза для оптимизации оказания медицинской помощи.

Задачи исследования

1. Исследовать клиничко-патогенетические особенности и динамику функционального состояния при различных формах бокового амиотрофического склероза.
2. Проанализировать выживаемость и определить неблагоприятные прогностические факторы при боковом амиотрофическом склерозе.
3. Разработать и обосновать комплекс мероприятий по оказанию симптоматической мультидисциплинарной терапии для больных боковым амиотрофическим склерозом в зависимости от клинических проявлений и стадии заболевания.
4. Оценить прогностическую значимость комплексной мультидисциплинарной симптоматической терапии поздних стадий бокового амиотрофического склероза и ее влияние на течение заболевания.

5. Реализовать инновационную региональную модель медицинской помощи и социальной поддержки пациентам с боковым амиотрофическим склерозом в мегаполисе (на примере Санкт-Петербурга) и оценить ее медико-социальную значимость.

Научная новизна исследования

Проведенное молекулярно-генетическое исследование генов ATXN2 и C9orf72 позволило уточнить вклад генетических факторов в патогенез бокового амиотрофического склероза: установлена частота мутаций в генах ATXN2 (8,5%) и C9orf72 (2,4%), выявлена тенденция к более старшему возрасту дебюта заболевания при мутации в гене ATXN2 ($p=0,065$).

На основании анализа динамики функционального состояния и клинических проявлений бокового амиотрофического склероза уточнены выживаемость пациентов с различными формами заболевания и неблагоприятные прогностические факторы, выявлен неравномерный темп прогрессирования заболевания, что обосновывает необходимость динамического наблюдения пациентов на всех этапах развития заболевания с целью ранней диагностики жизнеугрожающих симптомов, их коррекции и планирования объема паллиативной помощи.

Научно обоснована прогностическая значимость предложенной инновационной региональной модели медицинской помощи и социальной поддержки пациентам с боковым амиотрофическим склерозом в мегаполисе (на примере Санкт-Петербурга).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Показано улучшение прогноза заболевания на фоне разработанного и внедренного комплекса мультидисциплинарной симптоматической терапии для больных боковым амиотрофическим склерозом.

Создан кабинет паллиативной медицинской помощи для оказания комплексной медико-социальной, психологической помощи семьям во взаимодействии со специализированными отделениями медицинских учреждений Санкт-Петербурга. Внедрение инновационной региональной модели медицинской помощи и социальной поддержки пациентам с боковым амиотрофическим склерозом в Санкт-Петербурге позволило увеличить доступность медицинской помощи для этой категории пациентов на амбулаторном этапе, оптимизировать диагностику тяжелых симптомов на поздних стадиях развития болезни и осуществлять их коррекцию в соответствии с международными рекомендациями.

Предложенный алгоритм организации динамического наблюдения поможет врачам-неврологам принимать решения по тактике ведения больных боковым амиотрофическим склерозом на всех этапах развития болезни, обоснованно выбрать вид и объем медицинской помощи, осуществлять междисциплинарные взаимодействия. Внедрение опыта работы «Службы помощи людям с боковым амиотрофическим склерозом и другими нейромышечными заболеваниями» в клиническую практику поможет реализовать систему их наблюдения на дому.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования основана на анализе отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме клинико-патогенетических особенностей и лечения бокового амиотрофического склероза на разных этапах течения болезни.

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач проведено комплексное клинико-неврологическое, молекулярно-генетическое и инструментальное обследование пациентов с верифицированным боковым амиотрофическим склерозом, наблюдавшихся в кабинете паллиативной медицинской помощи (ПМП) «Службы помощи людям с боковым амиотрофическим склерозом и другими нейромышечными заболеваниями». Оценку функционального дефицита в динамике проводили с использованием шкал: Пересмотренной шкалы нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе ALS FRS-R, шкалы A. Hillel для оценки степени тяжести дизартрии, госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии HADS, нумерологической оценочной шкалы боли. Проводили исследование функции внешнего дыхания (спирометрия) и контроль ИМТ. Полученные в ходе исследования результаты были подвергнуты статистической обработке. Выживаемость рассчитывали в месяцах с момента появления первых симптомов до момента смерти или наложения трахеостомы.

Молекулярно-генетические исследования проводили на базе Научно-методического центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». Экстракцию ДНК проводили с использованием набора QIAamp® DNA Mini Kit в соответствии с инструкцией производителя. Выявление экспансий в генах C9orf72 и ATXN2 проводили с использованием метода ПЦР с праймингом нуклеотидных повторов и с последующим разделением продукта реакции с помощью фрагментного анализа. Последовательность используемых праймеров, условия ПЦР и подсчет количества CAG- и GGGGCC-повторов проводили в соответствии с ранее опубликованными протоколами (Warner J.P. et al., 1996).

Объект исследования – 162 пациента с верифицированным боковым амиотрофическим склерозом. Предмет исследования – выраженность и динамика клинических проявлений у пациентов с БАС на фоне симптоматической мультидисциплинарной терапии; факторы, влияющие на выживаемость пациентов. Исследование проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Боковой амиотрофический склероз имеет неравномерный темп прогрессирования независимо от формы заболевания и сопровождается развитием не только двигательных нарушений, но и дисфагии, дыхательных расстройств, нарушений речи, болевого синдрома, тревоги и депрессии, что требует динамического наблюдения на всем протяжении болезни для своевременного оказания симптоматической помощи.

2. Использование разработанного и внедренного комплекса мероприятий по оказанию мультидисциплинарной симптоматической помощи пациентам с боковым амиотрофическим склерозом способствует увеличению выживаемости, уменьшению тяжелых симптомов поздних стадий заболевания и улучшению психосоциальной адаптации пациентов к болезни.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четко поставленной целью и задачами, использованием современных методов статистического анализа. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 20. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом ($Q_1 - Q_3$), т.к. распределение величин в группах отличается от нормального. Оценку функции выживаемости пациентов проводили по методу Каплана-Мейера. Критический уровень значимости принят $p \leq 0,05$.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на международных, национальных конгрессах, ежегодных научно-практических конференциях: научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2016 г.), конференции «Болезнь мотонейрона для пациентов и профессионалов» (Рига, Латвия, 2017 г.), XXIII Всемирном неврологическом конгрессе (Киото, Япония, 2017 г.), конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения-2017» (Санкт-Петербург, 2017 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения» (Санкт-Петербург, 2017 г.), научно-практическом семинаре с международным участием «Боковой амиотрофический склероз. Проблемы и пути их решения» в рамках VI Международной научно-практической конференции «Врачи мира – пациентам» (Санкт-Петербург, 2017 г.), XV Международном конгрессе нервно-мышечных болезней (Вена, Австрия, 2018 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы» (Санкт-Петербург, 2018 г.), X Международном учебном курсе «Школа миологии» (Санкт-Петербург, 2019 г.), V Ежегодной конференции с международным участием «Развитие паллиативной помощи взрослым и детям» (Москва, 2019 г.).

Личный вклад автора в исследование

Автором сформулированы цели и задачи исследования, проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования. Автором лично проведено комплексное клиничко-неврологическое обследование 162 пациентов с БАС, наблюдение пациентов на всех этапах болезни. Автором была организована система мультидисциплинарной помощи пациентам с боковым амиотрофическим склерозом в Санкт-Петербурге в амбулаторных условиях кабинета паллиативной медицинской помощи. Автором лично составлена электронная база данных полученных результатов, проведен их

статистический анализ и обобщение, сформулированы выводы и практические рекомендации, написан текст диссертации и автореферата.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, включая 6 статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ, 4 статьи – в журналах, индексируемых в международной базе Scopus.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы, имеющие научно-практическое значение, используются в лечебном процессе неврологического отделения №1 лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, отделений реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница №28 «Максимилиановская», внедрены в учебный процесс кафедры неврологии и психиатрии ИМО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 152 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, приложений, списка литературы, включающего 155 источников, из них 52 отечественных и 103 зарубежных. Работа содержит 26 таблиц и иллюстрирована 14 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование включало 162 пациента с различными формами БАС, из них равное количество мужчин и женщин – по 81 человеку (50%) в возрасте на момент начала заболевания от 30 до 81 года. Пациенты были включены в исследование согласно Пересмотренным критериям El Escorial (Brooks V.R. et al., 2000; Ludolph A. et al., 2015). Больные проходили диагностическое обследование в условиях стационара с 2011 по 2018 гг., из них у 92 человек диагноз был верифицирован во время плановой госпитализации в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», остальные обследовались по месту жительства в городских стационарах и районных больницах. Дальнейшее динамическое наблюдение на амбулаторном этапе и на дому проводили в условиях кабинета ПМП «Службы помощи людям с боковым амиотрофическим склерозом и другими нейромышечными заболеваниями» Санкт-Петербургской ассоциации общественных объединений родителей детей-инвалидов «ГАООРДИ» с 2016 по 2019 гг.

Пациенты были разделены на группы в соответствии с формами заболевания согласно классификации О.А. Хондкариана (Хондкариан О.А. и соавт., 1978.): бульбарная (БФ), шейно-грудная (ШГФ), пояснично-крестцовая (ПКФ), высокая (ВФ), первично-генерализованная (ПГФ), что отражает локализацию уровня поражения по цереброспинальной оси в начале заболевания. Отдельно был выделен вариант прогрессирующей мышечной атрофии (ПМА) (Hudson A.J., 1990).

Удельный вес пациентов с ШГФ был максимален и составил 36,4% (59 человек), ПКФ – 29,0% (47 человек), БФ – 27,2% (44 человека), на долю ПГФ и ПМА приходилось 3,1% (5 человек) и 3,7% (6 человек) соответственно, доля ВФ была минимальна - 0,6% (1 человек). Распределение пациентов с БАС в зависимости от формы заболевания наглядно представлено на рисунке 1.

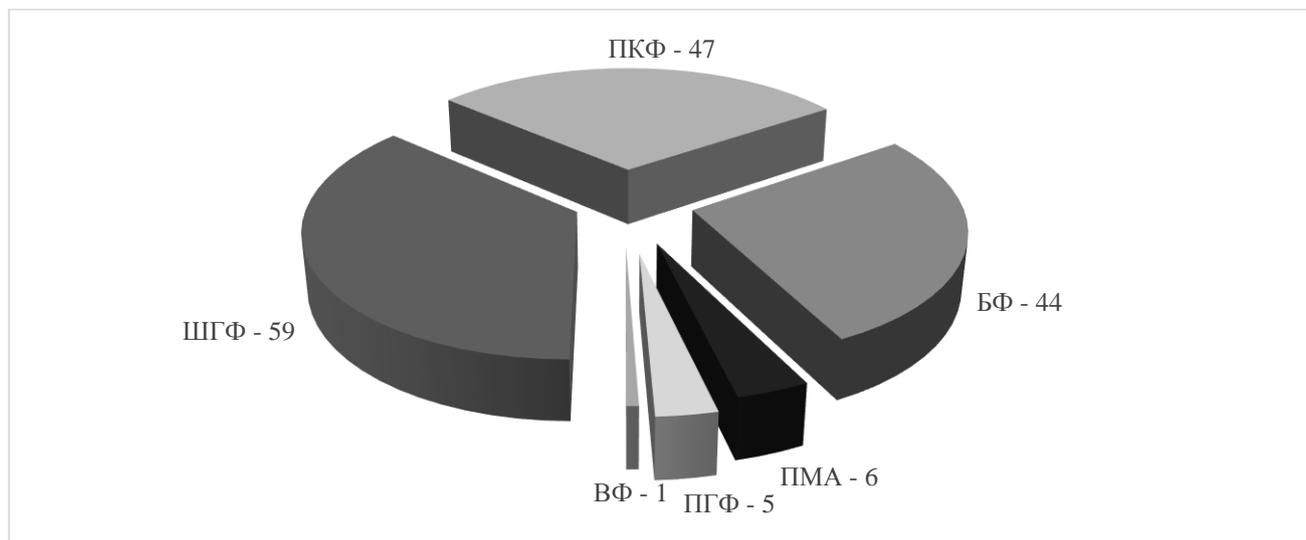


Рисунок 1 – Распределение пациентов с БАС в зависимости от формы заболевания

У большинства пациентов первые симптомы заболевания появились в среднем (64 пациента - 39,5%) и пожилом возрасте (62 пациента - 38,3%). Реже дебют заболевания приходился на молодой (19 человек - 11,7%) и старческий возраст (17 больных - 10,5 %).

Молекулярно-генетические исследования

Предэкспансия в гене ATXN2 встречалась с частотой 8,5% (5 женщин и 2 мужчин), характеризовалась клинической гетерогенностью в виде различных форм (2 пациента – БФ, 3 – ШГФ, 2 – ПКФ) и темпов прогрессирования от медленного до стремительного. Выявлена тенденция к более старшему возрасту дебюта заболевания у пациентов с наличием мутации данного типа ($p=0,065$).

Экспансия гексануклеотидных GGGGCC-повторов в гене C9orf72 и миссенс мутация G94S в 4 экзоне гена SOD1 встречались в 2,4 % (2 пациента) и 0,3% (1 больной) соответственно.

Оценка темпа прогрессирования заболевания

Темп прогрессирования (ТП) заболевания определяли в течение 3 периодов. 1 период – от момента начала первых симптомов заболевания до даты включения в исследование; 2 период – в течение 6 месяцев от момента включения в исследование; 3 период – между датой окончания 2 периода и датой осмотра в течение последнего месяца жизни. Темп прогрессирования заболевания рассчитывали в условных показателях по формуле:

$$\frac{(48 - \text{баллы ALS FRS на момент осмотра})}{\text{длительность заболевания в месяцах}}$$

Медленный темп соответствовал менее 0,45 условных показателей, быстрый от 0,45 до 0,54, стремительный - более 0,54 (Kolind S. et al., 2013). Статистический анализ проводили между ШГФ, ПКФ и БФ. Другие формы БАС в анализ не включали в связи с малочисленностью групп.

В течение 1 периода ТП исследовали у 150 пациентов (таблица 1). По результатам данного анализа не было определено статистически значимых отличий при различных формах БАС ($p=0,202$).

Таблица 1 – Темп прогрессирования при различных формах БАС
(1 период исследования)

Форма БАС (n=150)		Темп прогрессирования		
		Медленный	Быстрый	Стремительный
ШГФ	Абс. ч.	21	6	32
	Доля, %	35,6	10,2	54,2
ПКФ	Абс. ч.	14	1	32
	Доля, %	29,8	2,1	68,1
БФ	Абс. ч.	10	2	32
	Доля, %	22,7	4,5	72,7
Всего	Абс. ч.	45	9	96
	Доля, %	30,0	6,0	64,0

В течение 2 периода в исследовании продолжали участие 123 пациента, из них 48 пациентов с ШГФ, 39 – ПКФ, 36 – БФ. У всех пациентов отмечался стремительный темп прогрессирования.

В течение 3 периода ТП определяли у 69 больных, остальные пациенты выбыли из-под наблюдения (таблица 2). В течение данного периода также не было определено статистически значимых различий у больных ШГФ, ПКФ и БФ ($p=0,307$).

Таблица 2 – Темп прогрессирования при различных формах БАС
(3 период исследования)

Форма БАС (n=69)		Темп прогрессирования		
		Медленный	Быстрый	Стремительный
ШГФ	Абс. ч.	2	3	16
	Доля, %	9,5	14,3	76,2
ПКФ	Абс. ч.	0	1	19
	Доля, %	0	5,0	95,0
БФ	Абс. ч.	1	1	26
	Доля, %	3,6	3,6	92,9
Всего	Абс. ч.	3	5	61
	Доля, %	4,3	7,2	88,4

Согласно полученным данным, в течение 3-х периодов исследования установлено отсутствие зависимости темпа прогрессирования заболевания от формы БАС.

Анализ динамики ТП также проводили у пациентов, участвовавших во всех 3-х периодах исследования. Медиана ТП в течение 1 периода составила 0,86 условных показателей ($Q_1=0,57$, $Q_3=1,67$), второго – 5,00 ($Q_1=3,17$, $Q_3=6,63$), третьего – 1,04 ($Q_1=0,84$, $Q_3=1,38$). Таким образом, ТП в условных показателях статистически значимо отличался в течение 3-х периодов исследования ($p<0,001$), что указывает на его неравномерность на протяжении всей болезни.

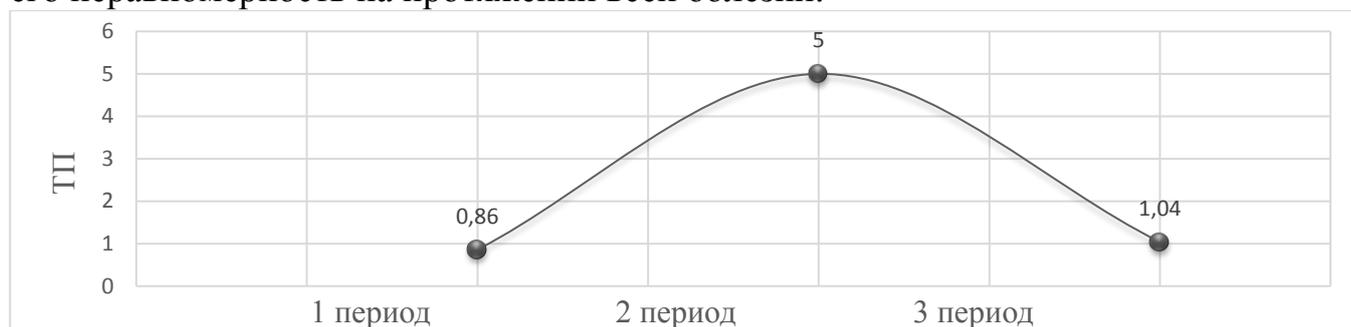


Рисунок 2 – Динамика темпа прогрессирования БАС в условных показателях ($p<0,001$)

Как видно на рисунке 2, отмечается неравномерный ТП заболевания с тенденцией к его замедлению по достижении поздней стадии и на фоне проводимой симптоматической терапии.

Оценка выживаемости и неблагоприятные факторы прогноза течения БАС

К моменту окончания исследования большая часть ушла из жизни 58,6% (95 человек), из них 71,6% (68 пациентов) умерли в домашних условиях, а 27,3% (26 пациентов) – в ОРИТ и 1,1% (1 пациент) в паллиативном отделении городской больницы, 2,5% больных (4 человека) продолжали находиться на ИВЛ.

Медиана выживаемости в группах с дебютом заболевания до 44 лет составила $65,0\pm 6,5$ месяцев, в группе с дебютом болезни от 45 до 59 лет была ниже и составила $49,0\pm 8,3$ месяцев, в возрастной группе 60-74 года – еще ниже и составила $31,0\pm 2,8$ месяцев, в самой старшей возрастной группе 75 лет и старше была минимальной – $24\pm 1,8$ месяцев (рисунок 3).

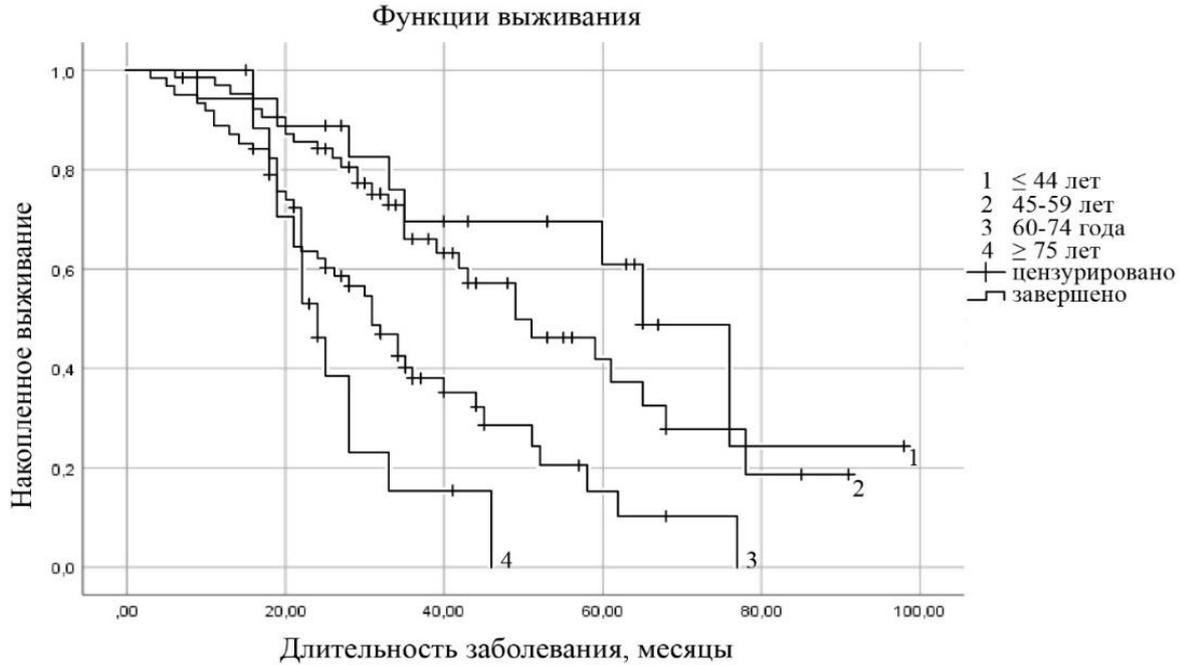


Рисунок 3 – Кривая Каплана-Мейера. Выживаемость пациентов с началом заболевания в различных возрастных группах БАС

Медиана выживаемости у пациентов с ШГФ составила $51,0 \pm 8,8$ месяцев, с ПКФ – $49,0 \pm 9,6$ месяцев, у пациентов с БФ и ПГФ была минимальной – $24,0 \pm 1,7$ месяцев и $11 \pm 2,2$ месяцев соответственно (рисунок 4).

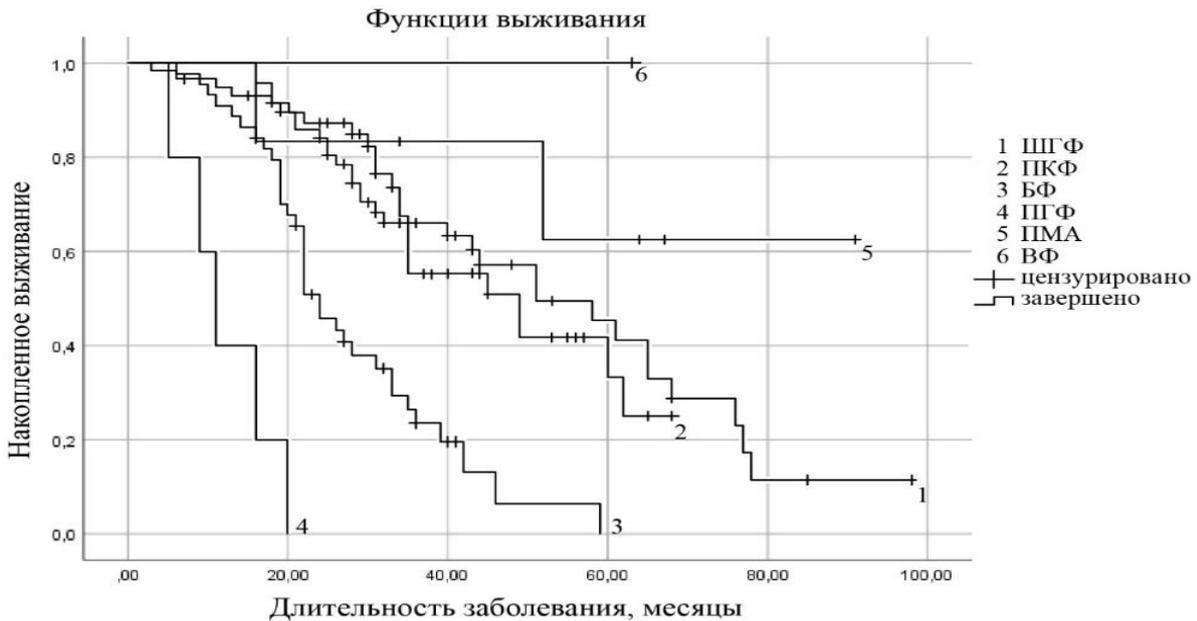


Рисунок 4 – Кривая Каплана-Мейера. Выживаемость при разных формах БАС

Низкий ИМТ до начала заболевания являлся неблагоприятным прогностическим фактором и определял более низкую выживаемость при БАС ($\rho=0,291$, $p=0,001$).

Анализ выживаемости у пациентов с тяжелой степенью дисфагии показал ухудшение прогноза заболевания. Степень тяжести дисфагии определяли в баллах по соответствующей подшкале ALS FRS-R, характеризующей функцию глотания. Оценка в 4 балла соответствовала нормальному глотанию, а в 1 балл – тяжелой степени дисфагии, при которой возможно питание исключительно протертой пищей. Рассчитывали период продолжительности болезни от даты установления оценки в 1 балл в подшкале ALS FRS-R до летального исхода (рисунок 5).

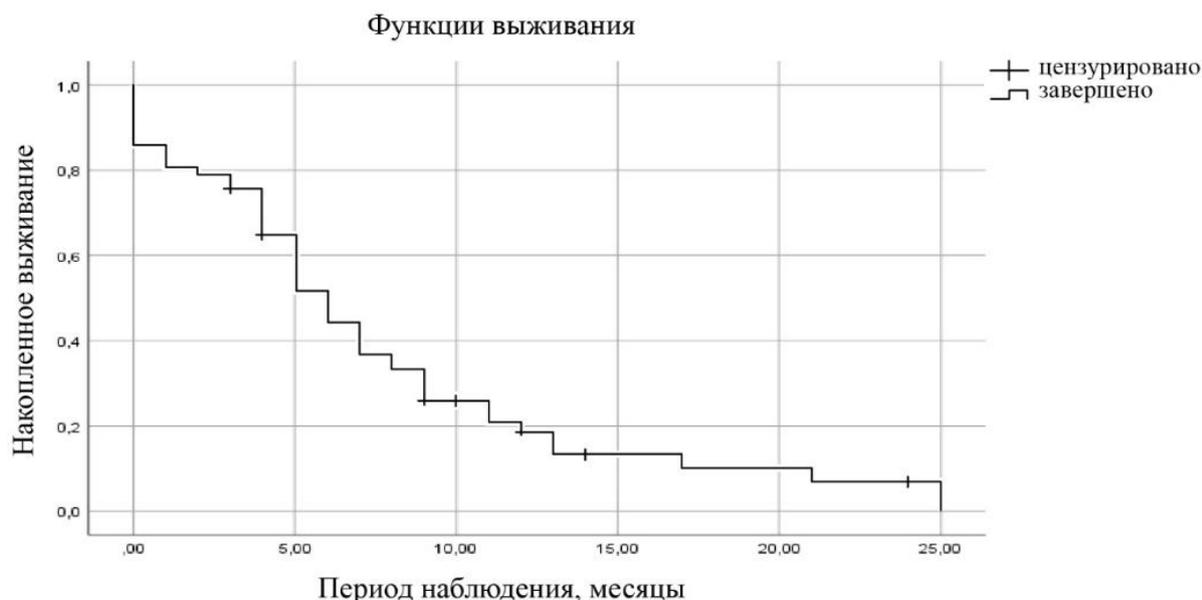


Рисунок 5 – Кривая Каплана-Мейера. Выживаемость пациентов при тяжелой степени дисфагии

Показано, что тяжелая степень дисфагии является неблагоприятным прогностическим фактором течения заболевания, при котором выживаемость составляет $6,0 \pm 0,7$ месяцев.

Были определены неблагоприятные прогностические факторы БАС: дебют заболевания в старческом возрасте, низкий ИМТ до появления первых симптомов заболевания, тяжелая степень дисфагии, а также бульбарная и первично-генерализованная формы заболевания.

Разработка и обоснование комплекса мероприятий по оказанию мультидисциплинарной симптоматической терапии для больных боковым амиотрофическим склерозом

В ходе исследования был разработан и внедрен алгоритм динамического наблюдения за больными БАС (рисунок 6). Алгоритм включал диагностические мероприятия (неврологический осмотр, контроль массы тела, спирометрию), лечебные воздействия (симптоматическую терапию, ЧЭГ, НИВЛ) и медико-социальную помощь (беседы с родственниками, школы для пациентов и родственников), которые осуществлялись с разной периодичностью в зависимости от стадии заболевания с учетом международных рекомендаций (Andersen P.M. et al.,

2012; Nice Guideline, 2016; Miller R.G. et al., 2009). Основными задачами динамического наблюдения было сохранение контроля над выраженностью основных симптомов заболевания, уменьшение риска осложнений и улучшение адаптации пациентов к изменению своего состояния.

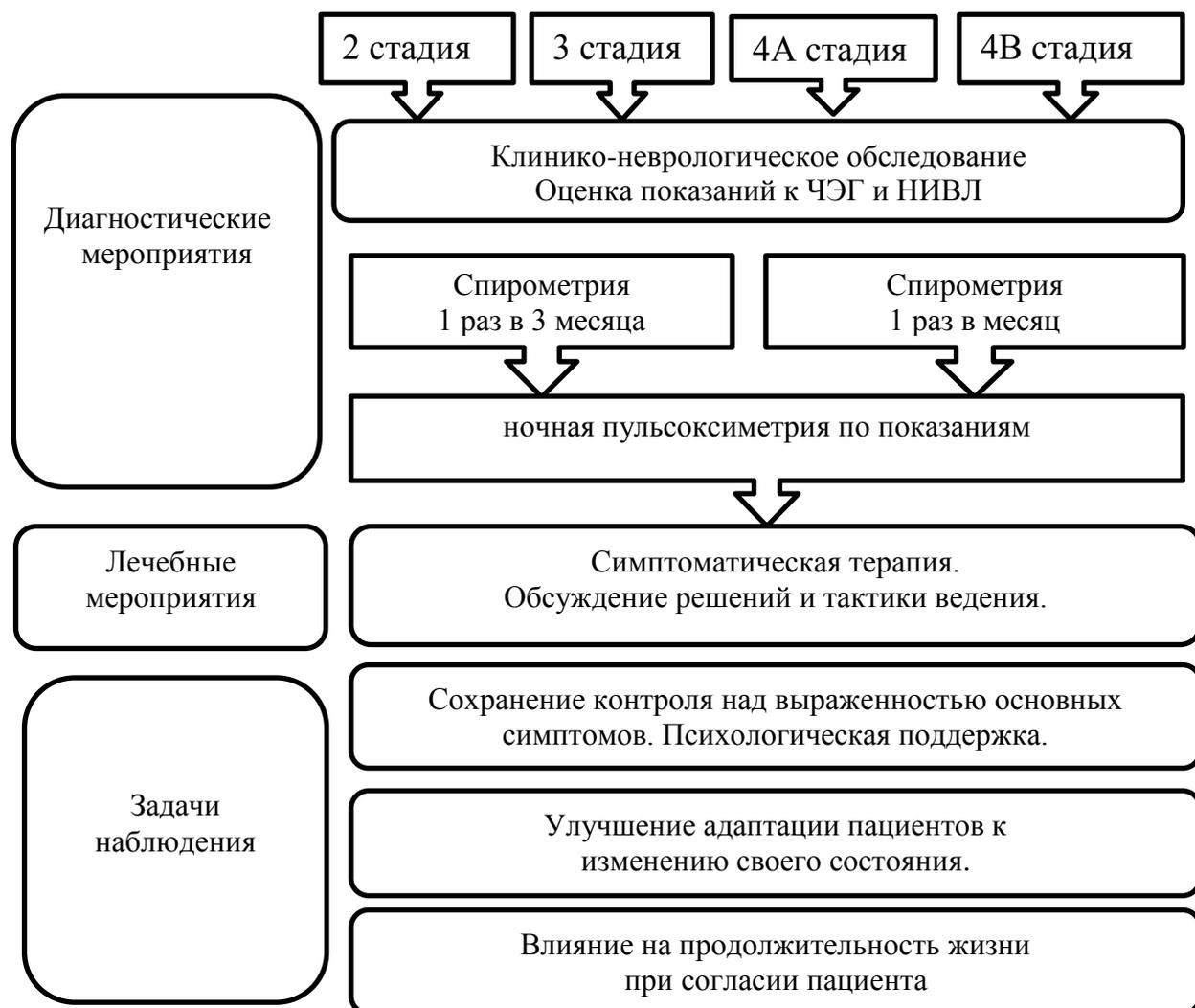


Рисунок 6 – Лечебно-диагностический алгоритм наблюдения пациентов в зависимости от стадии БАС

Дополнительно был разработан алгоритм наблюдения пациентов в мультидисциплинарной бригаде специалистов (рисунок 7), основанный на дифференцированном и поэтапном подходе в зависимости от стадии заболевания, степени нарушения жизненно важных функций (глотания и дыхания) и выраженности основных симптомов заболевания.

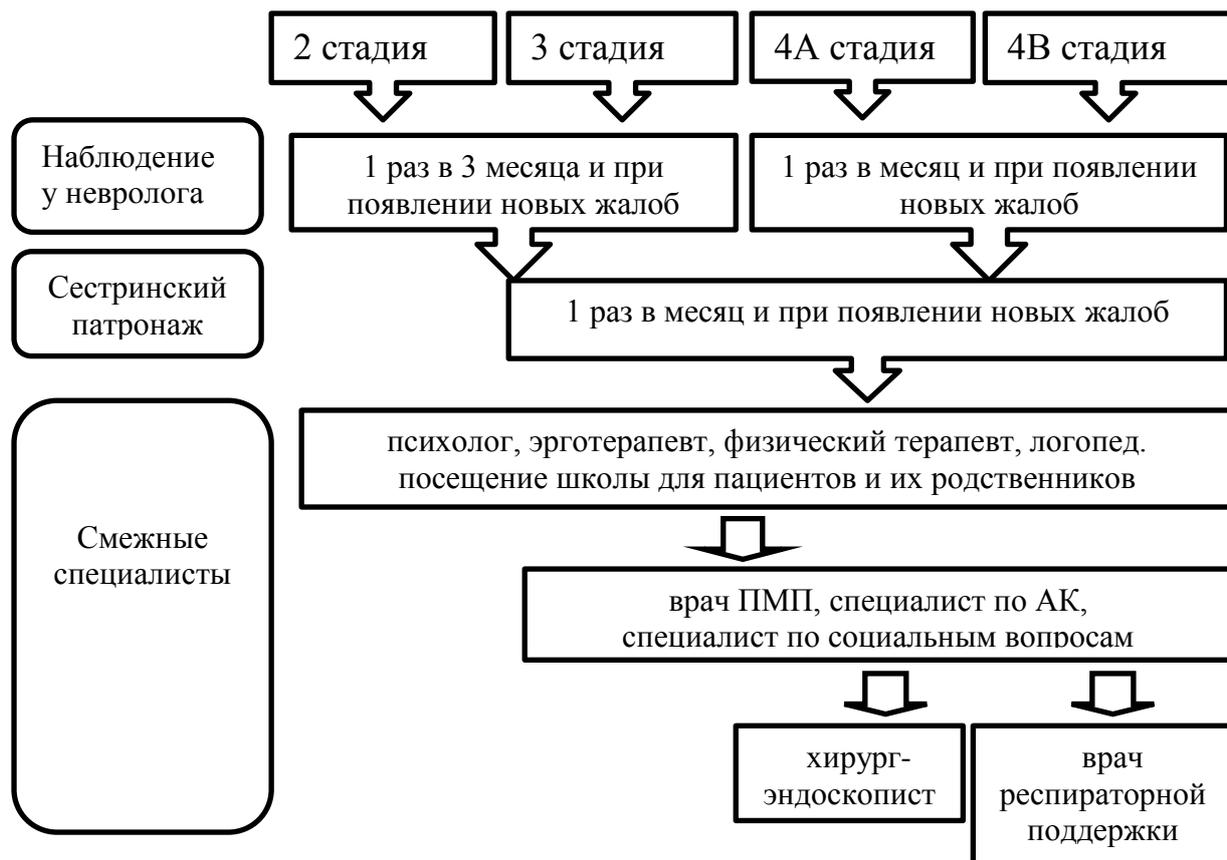


Рисунок 7 – Алгоритм наблюдения пациентов в мультидисциплинарной бригаде специалистов на различных стадиях БАС

Для оценки прогностической значимости мультидисциплинарной симптоматической терапии БАС и ее влияния на течение заболевания пациенты были разделены на 2 группы. 111 пациентов (68,5%), регулярно находились под наблюдением мультидисциплинарной бригады согласно разработанному алгоритму (далее – основная группа), 51 пациент (31,5%) – наблюдались в поликлинике по месту жительства (далее – группа сравнения). В основной группе плановая ЧЭГ проведена 47 пациентам (42,3%), в то же время гастростомию по экстренным показаниям выполняли реже – 4 пациента (3,6%), что существенно отличалось от группы сравнения, в которой плановая ЧЭГ была выполнена только 2 пациентам (3,9%), остальным 9 пациентам (17,9%) – в экстренном порядке ($p < 0,001$).

Неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) использовали преимущественно пациенты основной группы (41 пациент - 36,9%) и лишь 2 пациента группы сравнения (3,9%).

На момент включения в исследование боль различной локализации испытывали 47 пациентов (29 % от общей выборки). Медина интенсивности боли по шкале НОШ составила 4,0 балла ($Q_1=3,0$, $Q_3=5,0$). Учитывая отсутствие специфических рекомендаций для купирования боли при БАС, нами были использованы принципы обезболивания, принятые в паллиативной помощи (Новиков Г.А. и др., 2019; Абузарова Г.Р. и др., 2018).

У 5 пациентов (10,6%) болевой синдром полностью купировался на фоне применяемой симптоматической терапии, 42 пациента (89,4%) продолжали испытывать боль, однако при оценке через 3 месяца интенсивность боли снизилась и составила 2,5 балла ($Q_1=2,0$, $Q_3=3,0$), что статистически значимо меньше, чем при первом осмотре ($p<0,001$).

Исследование уровня тревоги и депрессии по шкале HADS, проведенное у 68 пациентов (42,0% от общего количества больных), показало, что в структуре аффективных нарушений у больных преобладали субтревожные расстройства в 29,4% (у 20 человек), субклиническая депрессия встречалась у 26,5% пациентов (18 человек). Клинически выраженную депрессию выявили у 17,6% пациентов (12 человек), тогда как тревожные расстройства встречались реже – у 7,4% пациентов (5 человек). Медиана уровня тревоги составила 6,0 баллов ($Q_1=3,0$, $Q_3=8,0$), уровня депрессии – 6,0 баллов ($Q_1=3,0$, $Q_3=9,0$).

В основной группе пациентов на фоне проводимой фармакотерапии терапии анксиолитическими препаратами и антидепрессантами через 6 месяцев у 42 пациентов (43,2%) уровень тревоги и депрессии значительно снизился ($p=0,003$ и $p=0,044$ соответственно).

Средства альтернативной коммуникации (различные таблицы для общения, приложения и программы для смартфонов и ноутбуков, ассистивные трекеры и другие) при нарушениях речи применяли 79 пациентов (71,2%). Это позволило больным продлить период активной деятельности, улучшить контакт с окружающими.

Для пациентов с существенно ограниченной двигательной активностью, испытывающих трудности в выполнении привычных действий, были использованы методы физической и эрготерапии (41 пациент - 36,9%), включающие тренировку повседневной активности (одевание, безопасное передвижение, приём пищи, личная гигиена), подбор необходимых вспомогательных средств, ортезов.

В процессе динамического наблюдения в условиях кабинета ПМП в результате прогрессирования заболевания летальный исход наступил у 53,2% пациентов (59 человек), тогда как в группе сравнения – у 70,6% пациентов (36 человек) ($p=0,036$). Медиана выживаемости при наблюдении в кабинете ПМП с использованием комплекса мероприятий по оказанию симптоматической мультидисциплинарной терапии для больных БАС составила $42,0\pm 4,0$ месяца (95% ДИ: 34,2- 49,8 месяца). Медиана выживаемости в группе сравнения – $35,0\pm 10,5$ месяцев (95% ДИ: 14,3 – 55,7 месяцев).

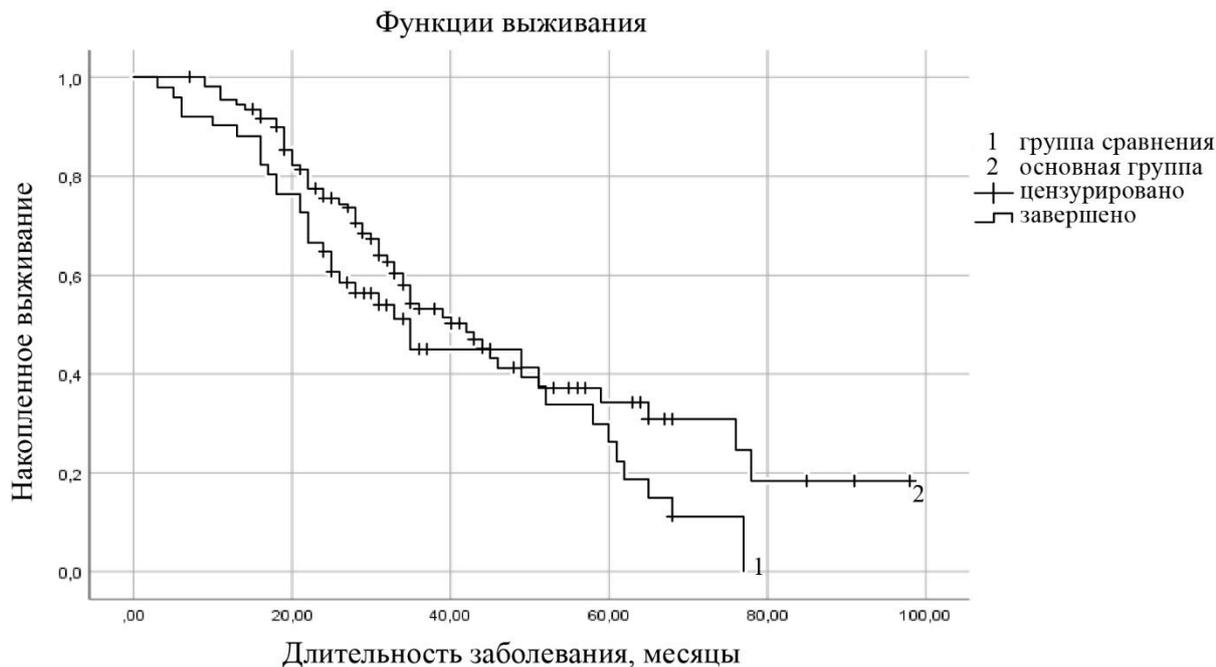


Рисунок 8 – Кривая Каплана-Мейера. Выживаемость пациентов в основной и группе сравнения ($p < 0,001$)

Таким образом, наше исследование показало, что проводимая комплексная мультидисциплинарная симптоматическая терапия на поздних стадиях бокового амиотрофического склероза, включающая своевременное проведение гастростомии и использование НИВЛ, способствует увеличению выживаемости пациентов на 7 месяцев, повышению доступности и возможности планирования медицинской помощи.

Организация помощи больным БАС

В 2016 г. в Санкт-Петербургской ассоциации общественных объединений родителей детей-инвалидов «ГАООРДИ» организована «Служба помощи людям с боковым амиотрофическим склерозом и другими нейромышечными заболеваниями». В структуре Службы был организован кабинет паллиативной медицинской помощи, в котором проводится амбулаторное наблюдение пациентов с БАС, а также осуществляется патронаж больных на дому. В оказании паллиативной помощи участвуют неврологи, врач паллиативной помощи, логопед, специалист по альтернативной коммуникации, эрготерапевты, психологи, консультант по социальным вопросам, медицинские сестры, православные священники и сиделки. Организованы школы для пациентов и их родственников с обучающими программами по патронажному уходу, питанию, по использованию средств альтернативной коммуникации. В период исследования с сентября 2016 г по март 2019 г. паллиативная помощь оказана 267 пациентам. Одновременно под наблюдением находятся около 100 больных БАС.

Одним из главных принципов работы специалистов кабинета ПМП, явилась семейно-ориентированная помощь, которая подразумевала включение самого пациента и его семьи в мультидисциплинарную команду.

Система помощи больным БАС включала несколько этапов (рисунок 9).



Рисунок 9 – Схема этапов организации помощи больным БАС в кабинете ПМП «Службы помощи людям с боковым амиотрофическим склерозом и другими нейромышечными заболеваниями»

Разработаны и реализованы следующие принципы работы кабинета ПМП: преемственность в работе врачей различных специальностей, комплексный подход, своевременность, последовательность и периодичность проведения лечебно-реабилитационных мероприятий, индивидуальный подход.

С целью определения качества специализированной медицинской помощи и паллиативной терапии в рамках кабинета ПМП был проведен опрос родственников 50 умерших пациентов, наблюдавшихся в поликлинике, а затем в кабинете ПМП.

Среди 50 опрошенных родственников пациентов, которые наблюдались в поликлинике, только 2 человека – 4,0% [1,1 – 13,5] высоко оценили осведомленность персонала поликлиники о БАС, тогда как 9 человек – 18,0% [9,8 – 30,8] оценили, как среднюю, и 39 человек – 78,0% [64,8 – 87,3] оценили осведомленность как низкую. Осведомленность персонала кабинета ПМП о БАС высоко оценили 49 респондентов – 98,0% [89,5 – 99,7], лишь 1 человек – 4,0% [1,1 – 13,5] оценил, как среднюю.

Уровень удовлетворенности родственников пациентов качеством медицинской помощи, полученной в поликлинике и кабинете ПМП также

статистически значимо различался ($p < 0,001$). Опрос родственников пациентов выявил низкий уровень удовлетворенности пациентов и их семей качеством медицинской помощи, полученной в поликлинике. Из 34 респондентов, обратившихся к лечащему врачу с запросом обсудить прогноз, возможные осложнения и исход заболевания, 31 человек – 62,0% [48,2 – 74,1] сообщали, что врач не предоставил информацию в необходимом объеме. 9 родственников – 18,0% [9,8 – 30,8] были частично удовлетворены обсуждением, и только 3 человека – 6,0% [2,1 – 16,2] были полностью удовлетворены. В группе пациентов, которые наблюдались в кабинете ПМП 47 – 94,0% [83,8 – 97,9] обратились к врачу с запросом обсудить прогноз, возможные осложнения и исход заболевания и все были полностью удовлетворены разъяснениями врача.

Из 42 случаев обращений в поликлинику по поводу дисфагии, только в 6% случаев [2,1 – 16,2] наблюдалась полная, а в 20% случаев [11,2 – 33,0] частичная удовлетворенность доходчивостью разъяснений, рекомендаций и назначений по поводу нарушения глотания, остальные 58% респондентов [44,2 – 70,6] сообщили, что не получали никаких рекомендаций.

Из 38 пациентов, обращавшихся в кабинет ПМП по поводу дисфагии, 85% (34 пациента) были полностью удовлетворены полученными рекомендациями по поводу коррекции нарушения глотания, 10% (4 пациента) были удовлетворены частично.

Со слов родственников, ни одному из пациентов не проводилось исследование функции внешнего дыхания в поликлинике, даже в случае наличия рекомендаций в выписном эпикризе из стационара.

Качество работы специалистов кабинета ПМП, а именно профессионализм, заинтересованность в результатах 87,5% (35 опрошенных) отметили, как высокое, и лишь 12,5% (5) как среднее.

Большая доля опрошенных (70%) на этапе получения медицинской помощи в поликлинике высоко оценивала работу медицинского персонала по таким критериям, как внимательность, заинтересованность, доброжелательность, бескорыстие и искреннее желание помочь пациенту. По результатам наблюдения в кабинете ПМП доля таких пациентов значительно увеличилась и достигла 90%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, организованная и внедренная в Санкт-Петербурге модель комплексной мультидисциплинарной симптоматической помощи пациентам с боковым амиотрофическим склерозом, способствовала увеличению выживаемости, уменьшению выраженности тяжелых симптомов заболевания, улучшению психо-социальной адаптации пациента к болезни, а также повышению доступности и возможности планирования медицинской помощи. Высокая социальная эффективность проведенных мероприятий подтверждается возросшим уровнем удовлетворенности родственников пациентов работой специалистов службы в целом и объемом предоставляемых лечебно-диагностических мероприятий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Важнейшими направлениями в изучении бокового амиотрофического склероза являются продолжение поиска эффективных методов патогенетической терапии, разработка и утверждение клинических рекомендаций по ведению пациентов с БАС, а также оптимизация организации паллиативной помощи пациентам на поздних стадиях заболевания в различных регионах РФ. Представляется актуальным продолжить исследование влияния гастростомии и неинвазивной вентиляции легких на продолжительность и качество жизни больных в зависимости от сроков начала применения этих методов и клинических характеристик заболевания (формы БАС, ИМТ, ЖЭЛ).

ВЫВОДЫ

1. Уточнены клиничко-патогенетические особенности бокового амиотрофического склероза: частота мутаций в генах ATXN2 и C9orf72 (8,5% и 2,4%) с тенденцией к более старшему возрасту дебюта заболевания у пациентов с предэкспансией в гене ATXN2 ($p=0,065$); неравномерный темп прогрессирования заболевания независимо от его формы.

2. Показаны неблагоприятные прогностические факторы бокового амиотрофического склероза: дебют заболевания в возрасте старше 75 лет, низкий индекс массы тела до появления первых симптомов заболевания, тяжелая степень дисфагии, а также бульбарная и первично-генерализованная формы заболевания, выживаемость при которых минимальна и составила $24,0 \pm 1,7$ и $11 \pm 2,2$ месяцев соответственно. Наибольшая выживаемость выявлена при шейно-грудной и пояснично-крестцовой формах бокового амиотрофического склероза - $51,0 \pm 8,8$ и $49,0 \pm 9,6$ месяцев соответственно.

3. Разработан и внедрен комплекс мероприятий по оказанию мультидисциплинарной симптоматической терапии пациентам на поздних стадиях бокового амиотрофического склероза, который включает своевременное проведение плановой гастростомии при дисфагии (47 пациентов – 42,3%), использование неинвазивной вентиляции легких при дыхательной недостаточности (41 пациента – 36,9%), применение средств альтернативной коммуникации при нарушениях речи (79 пациентов – 71,2%), коррекцию аффективных нарушений (42 пациента – 43,2%) и методы эрготерапии (41 пациент – 36,9%).

4. Показана прогностическая значимость комплексной мультидисциплинарной симптоматической терапии поздних стадий бокового амиотрофического склероза, которая определяется увеличением выживаемости пациентов, уменьшением тяжелых симптомов заболевания, улучшением психо-социальной адаптации пациента к болезни на фоне проводимой терапии.

5. На основании данных опроса пациентов и их родственников показана высокая медико-социальная значимость организованной и внедренной в Санкт-Петербурге региональной инновационной модели медицинской помощи и социальной

поддержки пациентам с боковым амиотрофическим склерозом, обеспечившей повышение доступности медицинской помощи для этой категории пациентов, возможность планирования симптоматических и паллиативных мероприятий, повышение удовлетворенности объемом и качеством предоставляемой медико-социальной помощи пациентам с боковым амиотрофическим склерозом на амбулаторном этапе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом разнообразия прогрессирующих тяжелых симптомов заболевания (дыхательной недостаточности, дисфагии, дизартрии, болевого синдрома), а также снижения физической и социальной активности пациентов с боковым амиотрофическим склерозом в течение всего периода болезни рекомендуется наблюдать мультидисциплинарной бригадой специалистов и осуществлять медико-социальное сопровождение.

2. При оказании симптоматической помощи больным боковым амиотрофическим склерозом необходимо руководствоваться основными принципами: открытости в обсуждении прогноза с пациентом, преемственности в работе врачей различных специальностей, комплексности, своевременности, последовательности и периодичности в проведении лечебно-диагностических и паллиативных мероприятий.

3. Динамическое наблюдение больных боковым амиотрофическим склерозом проводить не реже 1 раза в 3 месяца на 2 и 3 стадиях заболевания, ежемесячно на 4 стадии заболевания.

4. При появлении признаков дисфагии и дыхательной недостаточности необходимо проводить приемлемые для пациента методы их коррекции, включая установку гастростомы и использование методов искусственной вентиляции легких при согласии пациента.

5. На поздних стадиях бокового амиотрофического склероза для профилактики осложнений требуется обучение родственников уходу, позиционированию и перемещению больных.

6. Для повышения качества и доступности симптоматической мультидисциплинарной помощи пациентам с БАС на региональном уровне необходима реализация данной инновационной модели в современной системе здравоохранения, а именно, функциональное объединение деятельности медицинских и социальных учреждений с привлечением ресурсов негосударственного сектора.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Демешонок, В.С. Боковой амиотрофический склероз: механизмы патогенеза и новые подходы к фармакотерапии (обзор литературы) / Т.М. Алексеева, Т.Р. Стучевская, В.С. Демешонок // **Нервно-мышечные болезни.** – 2019. – Т. 8, №. 4. – С. 12-18.
2. Демешонок, В.С. Деонтологические аспекты бокового амиотрофического склероза / Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок, С.Н. Жулев // **Нервно-мышечные болезни.** – 2017. – Т. 7. – №. 4. С. 56-60.
3. Демешонок, В.С. Домашняя респираторная поддержка как часть паллиативной помощи неизлечимым пациентам. Опыт первого года работы службы помощи пациентам с БАС в Санкт-Петербурге / Д.В. Бузанов, В.С. Демешонок, М.А. Урманчеева и соавт. // Материалы II Съезда анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада России с участием медицинских сестер-анестезистов. «Экстренная медицина». – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 379-380.
4. Демешонок, В.С. Исследование мутаций в генах C9orf72 и ATXN2 при боковом амиотрофическом склерозе. Клинико-генетические сопоставления: Электронный ресурс / В.С. Демешонок, Т.М. Алексеева, В.Д. Назаров и соавт. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2019. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29279>.
5. Демешонок, В.С. Исследование предэкспансии в гене атаксин-2 у больных боковым амиотрофическим склерозом / Т.М. Алексеева, С.В. Лапин, В.Д. Назаров и соавт. // Сб. тезисов всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения». – 2018. – С. 19.
6. Демешонок, В.С. Исследование цилиарного нейротрофического фактора у пациентов с болезнью двигательного нейрона / Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок // Материалы конференции «Новые технологии в диагностике и лечении болезней нервно-мышечной системы». **Нервно-мышечные болезни.** – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 46-47.
7. Демешонок, В.С. Клинико-anamнестические характеристики пациентов с болезнью двигательного нейрона / Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок // Сб. тезисов всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения». – 2016. – С. 8-9.
8. Демешонок, В.С. Клинико-электрофизиологические особенности при болезни двигательного нейрона / Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок, Н.Ю. Александров // Сб. тезисов всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения». – 2015. – С. 8-9.
9. Демешонок, В.С. Клинический случай болезни Хираяма / Т.М. Алексеева, М.Г. Соколова, В.С. Демешонок и соавт. // Сб. тезисов всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения». – 2014. – С. 6-8.
10. Демешонок, В.С. Мономелическая амиотрофия - редкий вариант болезни нижнего мотонейрона (2 клинических наблюдения) / Т.М. Алексеева, М.Г.

Соколова, В.С. Демешонок и соавт. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2015. – Т. 9, №. 3. – С. 61-65.

11. Демешонок, В.С. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии / Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин, В.С. Демешонок и соавт. // **Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.** – 2014. – Т. 6, №. 3. – С. 75-82.

12. Демешонок, В.С. Особенности коррекции дисфагии у больных БАС / Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок // Сб. тезисов Конгресса с международным участием «Давиденковские чтения». – 2017. – С. 11-12.

13. Демешонок, В.С. Проблемы информированности и принятия решений при дыхательной недостаточности у больных БАС / Т. М. Алексеева, В.С. Демешонок В // Материалы научно-практической конференции «Пушковские чтения». Специалист Здравоохранения. – 2017. – № 3 (14). – С. 18-19.

14. Демешонок, В.С. Трудности диагностики бокового амиотрофического склероза у ВИЧ-инфицированного пациента / Т.М. Алексеева, Н.В. Скрипченко, С.В. Лобзин и соавт. // **Журнал инфектологии.** – 2018. – Т. 10, №. 4. – С. 139-144.

15. Demeshonok, V. A case of Hirayama's disease in Russia / T. Alexeeva, V. Demeshonok, N. Alexandrov // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2017. – Vol. 381, Suppl.1 – P. 266.

16. Demeshonok, V. Ataxin-2 in Russian ALS patients / V. Demeshonok T. Alexeeva, S. Lapin et al. // *Journal of Neuromuscular Diseases.* – 2018. - Vol. 5, Suppl.1. – P. 373.

17. Demeshonok, V. Integrating palliative care into service for ALS patients: real-life experience / L. Brylev, V. Parshikov, Y. Krasnaya et al. // *Journal of Neuromuscular Diseases.* – 2018. - Vol. 5, Suppl.1. – p. 47-48.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК – альтернативная коммуникация

БАС – боковой амиотрофический склероз

БФ – бульбарная форма

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИВЛ – инвазивная искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких

НОШ – нумерологическая оценочная шкала

ПКФ – пояснично-крестцовая форма БАС

ПМА – прогрессирующая мышечная атрофия

ПМП – паллиативная медицинская помощь

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТП – темп прогрессирования

ЧЭГ – чрескожная эндоскопическая гастростомия

ШГФ – шейно-грудная форма БАС

ALS FRS-R (Revised ALS functional rating scale) – Пересмотренная шкала нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе

ATXN2 – ген, кодирующий атаксин-2

C9orf72 – ген, кодирующий белок C9orf72

HADS (The Hospital and Anxiety and Depression scale) – госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии

SOD1 – ген, кодирующий белок SOD1