

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИМ. В.А АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДЕМЕШОНОК
ВЕРА СЕРГЕЕВНА

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

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Алексеева Татьяна Михайловна

Санкт-Петербург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ БАС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
1.1. Молекулярно-генетические исследования при БАС. Мультистадийная модель патогенеза и механизмы развития БАС.....	17
1.2. Клинический полиморфизм и диагностика БАС.....	19
1.3. Методы лечения, улучшающие прогноз при БАС.....	24
1.4. Паллиативная помощь при БАС.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Материалы исследования.....	35
2.1.1. Характеристика клинического материала	35
2.2. Методы исследования	37
2.2.1. Клинико-неврологический метод.....	37
2.2.2. Дополнительные методы исследования.....	39
2.2.3. Генетическая диагностика	40
2.2.4. Статистическая обработка результатов.....	40
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	
3.1. Особенности клинической картины в начале заболевания при различных формах бокового амиотрофического склероза.....	43
3.2. Возрастные и гендерные особенности БАС	49
3.3. Молекулярно-генетические исследования и клинико- генетические сопоставления	51

3.4. Оценка динамики функционального состояния больных.....	54
3.5. Оценка стадии и темпа прогрессирования заболевания.....	60
3.6. Наблюдение больных в течение последнего месяца жизни.....	64
3.7. Оценка выживаемости и неблагоприятные факторы прогноза течения БАС.....	66
ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАС	
4.1. Патогенетическая терапия	71
4.2. Симптоматическая терапия.....	72
4.2.1. Коррекция нарушений питания при дисфагии у пациентов с БАС.....	72
4.2.2. Коррекция дыхательной недостаточности при БАС.....	77
4.2.3. Альтернативная коммуникация при нарушениях речи у больных БАС.....	78
4.2.4. Фармакотерапия болевого синдрома.....	82
4.2.5. Физическая и эрготерапия. Профилактика вторичных осложнений при двигательных расстройствах.....	84
4.2.6. Коррекция аффективных расстройств и эмоциональных нарушений при БАС. Психологическая поддержка.....	88
ГЛАВА 5. ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С БОКОВЫМ АМИОТРОФИЧЕСКИМ СКЛЕРОЗОМ	
5.1. Этические и деонтологические аспекты оказания помощи больным БАС.....	92
5.2. Результаты опроса родственников пациентов с БАС с целью оценки удовлетворенности качеством и доступностью медицинской помощи.....	94
5.3. Структура организации «Служба помощи людьми людям с боковым амиотрофическим склерозом и другими нейромышечными забо-	

леваниями» в Санкт-Петербурге.....	97
5.4. Организация Школы для больных БАС и их родственников..	102
5.5. Алгоритмы динамического наблюдения больных БАС в кабинете паллиативной медицинской помощи.....	104
5.6. Оценка эффективности региональной инновационной модели медицинской помощи и социальной поддержки пациентам с БАС в Санкт-Петербурге.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	146

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АК – альтернативная коммуникация
- БАС – боковой амиотрофический склероз
- БДН – болезнь двигательного нейрона
- БФ – бульбарная форма
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ДИ – доверительный интервал
- ДН – дыхательная недостаточность
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- ИВЛ – инвазивная искусственная вентиляция легких
- ИМТ – индекс массы тела
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких
- НОШ – нумерологическая оценочная шкала
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПКФ – пояснично-крестцовая форма БАС
- ПМА – прогрессирующая мышечная атрофия
- ПМН – периферический мотонейрон
- ПМП – паллиативная медицинская помощь
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- ЦМН – центральный мотонейрон
- ЧЭГ – чрескожная эндоскопическая гастростомия
- ШГФ – шейно-грудная форма БАС
- ШП – школа для пациентов
- ЭНМГ – электронейромиография

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

AR – ген андрогенных рецепторов

ATXN2 – ген, кодирующий атаксин-2

C9orf72 – ген, кодирующий белок C9orf72

FUS – ген, кодирующий ДНК/РНК-связывающий белок

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

SOD1 – ген, кодирующий белок SOD1

SOD1 – медь-цинксодержащая супероксиддисмутаза 1

TARDBP – ген, кодирующий рекомбинантный белок TDP43

TDP43 – TAR-ДНК-связывающий белок

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – одна из важнейших проблем современной неврологии, так как это заболевание поражает преимущественно людей трудоспособного возраста, ведущих активную социальную жизнь, и неизбежно приводит к фатальному исходу. В настоящее время этиология, патогенез и факторы, влияющие на запуск неуправляемой гибели двигательных нейронов при БАС, окончательно не выяснены. В связи с этим отсутствует эффективная патогенетическая терапия и не разработаны методы профилактики.

Клиническая картина БАС характеризуется гетерогенностью в виде первичного очага патологического процесса, вариабельности сочетания признаков поражения центрального и периферического двигательных нейронов, возраста начала заболевания, наличием наследственной предрасположенности и темпа прогрессирования. При БАС развиваются прогрессирующие парезы скелетной мускулатуры конечностей, туловища, дыхательной и бульбарной мускулатуры, приводящие к двигательным нарушениям, дыхательной недостаточности (ДН), дисфагии и дизартрии. Выше указанные особенности БАС обуславливают сложности прогнозирования заболевания.

Согласно сложившейся многолетней практике, после того, как диагноз установлен, пациенты выписываются из стационара под наблюдение участкового врача и невролога поликлиники по месту жительства. С учетом специфики заболевания, быстро прогрессирующего течения, тяжести его проявлений, а также редкой распространенности, участковому врачу сложно быстро реагировать на ухудшение состояния больного, предложить методы коррекции симптомов и своевременно направить на госпитализацию в специализированный стационар в соответствии с показаниями.

Актуальными являются не только медицинские, но и социально-психологические, этические аспекты оказания паллиативной помощи как больным БАС, так и членам их семей (Шпилюкова Ю.А. и др., 2017). Больные БАС нуждаются в информационной поддержке и возможности подробно обсудить с врачом текущие проблемы своего заболевания. В связи с недостатком информации они нередко прибегают к дорогостоящим альтернативным методам лечения, не имеющим доказательной эффективности. В результате затрачивают значительную часть финансовых средств, которые могли бы использовать для создания максимального комфорта и качественного ухода, что особенно актуально в процессе прогрессирования заболевания.

Родственники больных также сталкиваются с психологическими, социальными и экономическими проблемами, вызванными этим тяжелым заболеванием, появлением потребности в осуществлении адекватного ухода за больным и психологической поддержке, что резко ухудшает качество жизни всей семьи (Левицкий Г.Н. и др., 2018).

Несмотря на отсутствие эффективного патогенетического лечения бокового амиотрофического склероза, существуют методы, направленные на уменьшение тяжелых симптомов заболевания, на поддержание жизнедеятельности и относительно приемлемого качества жизни (Захарова М.Н. и др., 2014). Однако отсутствие повсеместного применения этих методов поддерживающей симптоматической терапии в практическом здравоохранении и недостаточный опыт организации помощи таким пациентам на поздних стадиях заболевания определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы

Российские научные исследования, главным образом, были посвящены изучению патогенеза и совершенствованию диагностики БАС (Лысогорская Е.В., 2018; Закройщикова И.В., 2019), а также эпидемиологии БАС в различных

регионах страны (Ермолаева А.И., 2014; Тяптин А.А., 2010; Самошкина О.И., 2007; Давыдова Т.К., 2015). Так, по данным эпидемиологического исследования, проводимого в Санкт-Петербурге, распространенность БАС составляла от 1,1 до 1,5 пациентов на 100 тыс. населения, а заболеваемость 0,3 до 0,6 новых случаев на 100 тыс. населения в год (Самошкина О.И., 2007).

По данным зарубежных исследований, проводимых в более поздний период, распространенность БАС колеблется от 1,1 до 8,2 на 100 тыс. населения (Pupillo E. et al., 2014; Couratier P. et al., 2016; Marin V. et al., 2017). При этом средняя заболеваемость БАС в европейских странах составляет 1 - 3 новых случая на 100 тыс. населения в год, а распространенность БАС находится в пределах 3 - 5 на 100 тыс. человек. Таким образом, в Санкт-Петербурге с численностью населения 5383890 человек (по данным Петростата по состоянию на 1 января 2019 г.), заболеваемость предположительно составляет 54 - 161 новых случаев в год, а число ранее диагностированных и впервые возникших случаев БАС может достигать 161 - 269 ежегодно.

Демографические особенности современного общества с нарастанием доли пожилых людей в популяции в 21 веке во всем мире закономерно способствуют увеличению распространенности неизлечимых заболеваний, развивающихся в старших возрастных группах, в том числе БАС. По данным исследования, проведенных в 10 странах и географических регионах (Китай, Европа, Иран, Япония, Ливия, Новая Зеландия, Сербия, Тайвань, США и Уругвай), ожидается, что с 2015 до 2040 гг. заболеваемость БАС возрастет на 69%, главным образом за счет развитых стран (Arthur K.C. et al., 2016).

В последние годы успешно решены многие сложные вопросы дифференциальной диагностики БАС (Захарова М.Н. и др., 2017). С повышением доступности современных диагностических технологий, открытием специализированных отделений и научно-исследовательских центров можно говорить о тенденции к увеличению случаев диагностики БАС. Так, в Санкт-Петербурге в специализированном неврологическом отделении осуществляется диагностика нервно-

мышечных заболеваний, в том числе БАС, на базе СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» с использованием дополнительных методов исследования: ЭНМГ, МРТ, исследования вызванных потенциалов, транскраниальной магнитной стимуляции (Стучевская Т.Р. и др., 2016).

Ввиду отсутствия эффективных мер профилактики и лечения БАС, прогрессирующего характера заболевания, необходимости своевременного выявления признаков дисфагии и дыхательной недостаточности, коррекции тяжелых симптомов, особенно на поздних стадиях заболевания, больные БАС нуждаются в регулярном наблюдении на протяжении всего периода болезни. Это делает актуальным проблему организации паллиативной помощи пациентам с БАС на амбулаторном этапе, разработки и внедрения алгоритмов динамического наблюдения за данной категорией больных с учетом международных рекомендаций.

С учетом возрастающей потребности в оказании паллиативной медицинской помощи для больных БАС возникает необходимость открытия специализированных служб, паллиативных отделений, центров паллиативной медицины для больных БАС. Так как в настоящее время в хосписах оказывается паллиативная помощь преимущественно пациентам с онкологическими заболеваниями.

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 клинико-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 прогностиче-

ские 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 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 пациентам с боко-

вым амиотрофическим склерозом 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, генетическое и инструментальное (спирометрия) обследование пациентов. Полученные в ходе исследования результаты были подвергнуты статистической обработке.

Объект исследования – пациенты с верифицированным боковым амиотрофическим склерозом.

Предмет исследования – выраженность и динамика клинических проявлений БАС у пациентов на фоне симптоматической мультидисциплинарной терапии; факторы, влияющие на выживаемость пациентов.

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 психо-социальной адаптации пациентов к болезни.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четко поставленной целью и задачами, использованием современных методов статистического анализа.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на международных, национальных конгрессах, ежегодных научно-практических конференциях: научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейро-физиология 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» (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 клинико-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.

Научные публикации

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

Внедрение результатов исследования в практику

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.

ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БАС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Молекулярно-генетические исследования при БАС. Многоступенчатая модель патогенеза и механизмы развития БАС

БАС – гетерогенное мультифакторное заболевание, характеризующееся поражением мотонейронов коры головного мозга, кортикоспинальных и кортиконуклеарных путей и периферических мотонейронов ствола и спинного мозга.

Согласно современному представлению о патогенезе БАС, заболевание развивается в результате последовательного завершения каждой из шести ступеней патологического процесса (Al-Chalabi A. et al., 2014). В качестве первой ступени рассматривается генетическая предрасположенность, а в качестве последующих – факторы внешней среды. Завершающая ступень может служить триггером, запускающим каскад патологических реакций развития заболевания. Среди потенциальных внешних воздействий обсуждается роль тяжелых металлов, пестицидов, токсинов, курения, черепно-мозговых травм, а также тяжелый физический труд и экстремальный атлетизм (Jong de S. W. et al., 2012; Vinceti M. et al., 2012; Bandres-Ciga S. et al., 2019).

Данная многоступенчатая модель не противоречит суждению о том, что БАС – это протеинопатия. Агрегация белковых депозитов считается ключевым механизмом повреждения двигательных нейронов при БАС (Иллариошкин С.Н., 2015; Литвиненко И.В. и др.; 2017, Воронков Д.Н. и др., 2018). На начальных этапах патологического процесса происходит избыточное накопление и агрегация мутантных белков, которые утрачивают свою нормальную структуру, а далее в процесс образования агрегатов вовлекаются нормальные клеточные белки. В составе депозитов обнаруживают мутантные патологические белки TDP-43, C9orf72, SOD1, FUS, алсин, сенатаксин и другие (Blokhuys A.M. et al., 2013; Maurerel C. et al., 2018).

Дегенерация двигательных нейронов сопровождается процессом нейровоспаления и нарушение процессов аутофагии (Кочергин И.А. и др., 2019). В первой фазе процесса нейровоспаления заболевания глиальные клетки, макрофаги и Т-клетки стимулируют репаративные процессы и способствуют утилизации разрушенных двигательных нейронов и продуктов их распада. А во второй фазе активируются провоспалительные цитокины (интерлейкин 1, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α), С3-компонент системы комплемента и нейротоксические молекулы (хемокины, молекулы адгезии, протеазы), что ускоряет дальнейшую дегенерацию двигательных нейронов (Hooten K.G. et al., 2015; Liu J. et al., 2017).

В патогенезе БАС также принимают участие сложные механизмы взаимодействия оксидативного стресса, глутаматной эксайтоксичности (Blasco H. et al., 2014), нарушения посттранскрипционной модификации РНК (Zufiría M. et al., 2016), аксонального и экзосомального транспорта (Иванова М.В. и др., 2019), депривации нейротрофических факторов и митохондриальной дисфункции (Лысогорская Е.В. и др., 2018).

По данным литературы семейный БАС составляет 5-10% случаев, в остальных случаях заболевание носит спорадический характер (Chia R. et al., 2018). Генетические исследования в настоящее время позволяют выявить мутантные гены в 68% семейных и 11% спорадических случаев БАС. Наиболее часто выявляются мутации в генах *C9orf72*, *SOD1*, *FUS* и *TDP-43* (Renton A. et al., 2014; Maurel C. et al., 2018). Мутация в гене супероксиддисмутазы 1 (*SOD1*) выявляется в 20% случаев семейной и 2% спорадической формы БАС. В европейской популяции около 40% семейных и 7% спорадических случаев БАС обусловлено экспансией гексануклеотидных GGGGCC-повторов в гене *C9orf72* (число копий повторов более 30) (Liu Y. et al., 2014). Однако по данным российского исследования, эта мутация встречается значительно реже – в 3% случаев (Федотова Е.Ю. и др., 2016).

Доказано, что количество повторов CAG-нуклеотидов от 26 до 33 в гене ATXN2 увеличивает риск развития БАС (Lee T. et al., 2011; Sproviero W. et al., 2017). Некоторые исследования показали связь данного типа мутации со спинальным дебютом заболевания и меньшей выживаемостью (Chio A. et al., 2015; Borghero G., et al., 2015). По данным одного российского исследования предэкспансия в гене ATXN2 у больных спорадическим БАС выявлялась даже чаще, чем гене C9orf72 (в 5% и 1,8% случаев соответственно) (Абрамычева Н.Ю. и др., 2016).

В настоящее время проводятся клинические исследования, направленные на подавление синтеза РНК и белковых продуктов мутантных генов, ассоциированных с БАС (Mathis S. et al., 2018; Ly C.V. et al., 2018). Таким образом, исследование на носительство данных мутаций, вероятно, будет иметь практическое значение и использоваться для определения тактики терапии БАС.

1.2. Клинический полиморфизм и диагностика БАС

В последние десятилетия продолжается интенсивный поиск диагностических маркеров БАС. Обсуждается роль новых генетических мутаций (Скворцова В.И. и др., 2005; Chia R. et al., 2018), данных МРТ головного мозга (Стучевская Т.Р. и др., 2016; Бакулин И.С. и др., 2017), транскраниальной магнитной стимуляции (Бакулин И.С. и др. 2018), повышения содержания тяжелых цепей нейрофиламентов в ликворе и крови (Воробьева А.А., 2014; Poesen K. et al., 2018). Но до настоящего времени диагностика БАС остается серьезной проблемой, так как данные дополнительных исследований не имеют 100% специфичность. Согласно международным критериям El Escorial, диагноз БАС основывается прежде всего на клинических данных при прогрессирующем течении заболевания (Brooks V.R. et al., 2000). Дополнительные методы исследования необходимо использовать для исключения других причин поражения мотонейронов (Захарова М.Н. и

др., 2016). Для подтверждения поражения ПМН выполняют электромиографию (Колкер И.А., 2012).

Для БАС характерен полиморфизм клинических проявлений и гетерогенность клинического течения заболевания (Ковражкина Е.А. и др., 2017). В начале заболевания, как правило, уровень поражения анатомически локализован. На этом основана классификация форм БАС (Хондкариан О.А. и др., 1978). Описаны закономерности дальнейшего распространения патологического процесса при различных формах БАС (Завалишин И.А., 2009; Левицкий Г.Н., 2010). Это имеет значение в прогнозировании течения заболевания и планирования помощи пациентам (Живолупов С. А. и др., 2011; Valendra R. et al., 2013).

Классический БАС характеризуется сочетанным вовлечением ЦМН и ПМН. Редкие формы БДН, такие как прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА) и первичный боковой склероз (ПБС), отличаются от классического БАС степенью поражения ЦМП и ПМН, фенотипическими особенностями. ПМА и ПБС характеризуются более благоприятным течением заболевания по сравнению с классическим БАС (Левицкий Г.Н., 2010). При ПБС признаки поражения ЦМН остаются изолированными длительное время. ПМА характеризуется преимущественным вовлечением ПМН и проявляется прогрессирующей мышечной слабостью, атрофиями, низкими сухожильными рефлексам. ПМА рассматривается как самостоятельная нозологическая форма болезни двигательного нейрона. Вариант ПМА не имеет полного аналога в классификации О.А. Хондкариана, используемой в России. В рекомендациях к следующему пересмотру критериев El Escorial отмечается, что диагноз БАС может быть также установлен при изолированном поражении ПМН и прогрессировании заболевания с вовлечением новых уровней цереброспинальной оси в патологический процесс в динамике (Ludolph A. et al., 2015).

Для оценки темпа прогрессирования заболевания была разработана шкала для оценки функционального состояния для больных БАС (ALS FRS) (Cedarbaum J.M., et al. 1997). Шкала ALS FRS представляла собой опросник из 10

пунктов, и включала оценку бульбарной, дыхательной функции, способность к самообслуживанию. Позднее данная шкала была пересмотрена (ALS FRS-R) с добавлением двух пунктов, касающихся прогрессирования дыхательной недостаточности и использования вспомогательной вентиляции легких (Cedarbaum J.M. et al., 1999). В настоящее время шкала содержит 12 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 4 баллов, а максимальное количество баллов (48) отражает функциональное состояние здорового человека. По данным исследований, оценка по шкале ALS FRS-R коррелирует с прогрессированием заболевания (Gordon P.H., et al. 2004; Miano V., et al. 2004) и выживаемостью (Kimura F. et al. 2006).

Поскольку именно ДН наиболее часто приводит к смертельному исходу при БАС, оценка дыхательной функции является одной из наиболее важных характеристик прогрессирования заболевания. Дыхательная дисфункция, главным образом связана с мышечной слабостью и имеет рестриктивный характер, для ее оценки рутинно используется спирометрия. Данный тест имеет ограничения при выраженном вовлечении бульбарных мышц, при котором пациент не способен плотно обхватить губами тубус спирометра (Hardiman O., 2011).

В 2012 г. группой исследователей Королевского Колледжа в Лондоне была предложена система оценки стадии БАС (Roche J.C., et al. 2012). Разработка данной системы была основана на количестве уровней (бульбарный, шейно-грудной, пояснично-крестцовый), вовлеченных в патологический процесс. Вовлечение уровня определяется наличием клинических признаков и/или симптомов поражения ЦМН и ПМН. При первых симптомах заболевания говорят о 1 стадии с поражением на одном уровне цереброспинальной оси. Система определяет следующий этап как стадию, когда наиболее часто верифицируется диагноз БАС – 2А стадия. 2В стадия соответствует вовлечению второго уровня цереброспинальной оси. Однако диагноз может быть поставлен в любой момент течения заболевания, к тому же стадии 2А и 2В могут протекать одновременно. 3 стадия соответствует вовлечению третьего уровня цереброспинальной оси. 4А стадия

характеризуется наличием показаний к гастростомии, а 4В стадия – наличие показаний к проведению неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ). Одновременное наличие признаков поражения ЦМН и ПМН в данной системе не требуется, также возможен пропуск стадии БАС. Данная система облегчает оценку тяжести состояния, планирование необходимых ресурсов и терапевтических подходов.

Гетерогенность клинических проявлений болезни, вариабельность выраженности поражения ЦМН и ПМН обуславливает сложность прогнозирования течения заболевания. Медиана выживаемости от начала первых симптомов БАС составляет 29,8 месяцев (Traxinger K. et al., 2013), а в течение первых 3 лет умирают около 70% больных БАС (Rooney J. et al., 2013).

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 форме (Turner M.R. et al., 2010; Fujimura-Kiyono S. et al., 2011) и минимальной выживаемости при бульбарной форме (Fujimura-Kiyono S. et al., 2011; Traxinger K. et al., 2013).

Существуют противоречивые данные по поводу влияния возраста начала заболевания на выживаемость при БАС. Ряд исследований показал медленное прогрессирование (Васильев А.В., 2008) и большую выживаемость при начале заболевания в молодом возрасте (Georgouloupoulou E. et al., 2013; Knibb J.A. et al., 2016). Была показана линейная связь уменьшения выживаемости с увеличением возраста (Caller T.A. et al., 2015). 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 низкая выживаемость не наблюдалась в возрастной

группе 51–75 лет по сравнению с возрастной группой менее 50 лет (Moura M.C. et al., 2015).

Снижение ИМТ, как правило, является характерным для БАС. Во многих исследованиях изучалась связь между индексом массы тела (ИМТ) и выживаемостью при БАС. Многие из них указывают на то, что низкий ИМТ при диагностике или в течение развития заболевания может быть связан с быстрым прогрессированием и уменьшением выживаемости (Marin V. et al., 2011; Roubeau V. et al., 2015; Moglia C. et al., 2019).

Не уточнены патофизиологические процессы, посредством которых ИМТ может влиять на развитие и выживаемость при БАС. Среди причин снижения ИМТ при БАС выделяют гиперметаболизм, дисфагию, развитие мышечных атрофий, наличия парезов в руках и уменьшение физической активности (Ahmed R.M. et al., 2016; Timmins H.C. et al., 2017). ИМТ также рассматривается как внешний фактор, связанный с риском развития БАС (Chio A. et al., 2017; Ingre C. et al., 2015).

В ведении больных БАС существует множество этических проблем, начиная от сообщения диагноза и заканчивая наблюдением на терминальной стадии заболевания (Seitzer F. et al., 2015). Существует мнение, что не всегда является лучшей стратегией – добиться максимальной продолжительности жизни, так как последние месяцы и годы жизнь может быть такого низкого качества, что может стать нежеланной для пациента.

По мере прогрессирования заболевания пациентам приходится принимать решения, касающиеся объема медицинских вмешательств для управления симптомами заболевания, что может существенно повлиять на качество жизни и ее продолжительность.

Решения больного могут включать выбор между методами коррекции ДН (медикаментозная или искусственная вентиляция легких), плановым наложением гастростомы или экстренной постановкой назогастрального зонда для обеспечения адекватного питания и гидратации при дисфагии, использованием спе-

циализированного оборудования для позиционирования и увеличения мобильности (функциональные кровати, кресла-коляски, подъемники) при развитии парезов и снижения самообслуживания, средств альтернативной коммуникации при нарушении речи (компьютерные программы, таблицы для общения), выбор места ухода в конце жизни (дома или в паллиативном отделении). С другой стороны, пациенты также могут выбрать естественное течение заболевания без дополнительных вмешательств. Способность пациентов своевременно принимать решения является чрезвычайно сложной задачей, на которую влияет ряд факторов. Средовыми факторами, главным образом, являются отношения и степень доверия между больным и его родственниками, ухаживающими, на которых возлагается обязанность по обеспечению ухода. К следующему фактору относят наличие или отсутствие должного динамического наблюдения медицинскими работниками и доверием пациента к специалистам. Индивидуальными факторами являются отношение пациента к своему диагнозу (принятие или непринятие диагноза), скорость прогрессирования заболевания (опыт жизни с БАС), личная философия, взгляды на жизнь и планирование будущего.

Доступность и форма подачи информации о показаниях той или иной манипуляции играет важную роль в процессе принятия решений. Данные зарубежных исследований показывают о частом несоответствии между выбором пациента и мнением врачей, основанных на личном опыте и клинических рекомендациях. Выбор пациента основывается на балансе между сроками предоставления информации и готовностью пациентов к ее получению (Hogden A. et al., 2012).

1.3. Методы лечения, улучшающие прогноз при БАС

В настоящее время не разработано эффективной патогенетической терапии БАС. Только 2 препарата показали эффективность в клинических испытаниях и были одобрены для лечения БАС Управлением по контролю за качеством пище-

вых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA).

Прием рилузола (ингибитора обратного захвата глутамата) в течение 18 месяцев способствовал увеличению выживаемости пациентов с бульбарным дебютом БАС в среднем на 3 месяца (класс доказательности I), на 6 месяцев (класс доказательности III), на 12, 14 и 21 месяца (класс доказательности IV) (Lacomblez L. et al., 1996; Riviere M. et al., 1998; Brooks B.R. et al., 2001; Turner M.R. et al., 2002). По данным ретроспективного исследования, опубликованного в 2018 г., увеличение выживаемости пациентов в этих исследованиях, главным образом, пришлось на поздние стадии заболевания, на которых пациенты нуждались в гастростомии и дополнительной вентиляционной поддержке (Fang T. et al., 2018).

В группе пациентов с длительностью заболевания не более двух лет и исходно медленным темпом прогрессирования болезни антиоксидант эдаравон при внутривенном капельном введении замедлял прогрессирование функционального дефицита на 33%. Исследование проводилось в течение 24 недель в сочетании с приемом рилузола (Abe K. et al., 2017). Оба препарата в настоящее время не зарегистрированы в РФ, что делает их труднодоступными для наших пациентов.

Другие методы, влияющие на прогноз, главным образом, связаны с управлением симптомами, которые приводят к фатальному исходу.

Дисфагия – один из самых тяжелых симптомов БАС, нарушающих безопасное поступление питательных веществ и жидкости в организм. Дисфагия встречается у пациентов 60 - 86% с БАС (Ruoppolo G. et al., 2013; Kuhnlein P. et al., 2008). Как правило, при бульбарной форме это ранний симптом заболевания, а при других формах БАС дисфагия может появиться спустя годы после начала заболевания. Некоторые авторы отмечают, что почти у всех пациентов с БАС со временем развивается дисфагия в различной степени (Briani C. et al., 1998). По данным исследований, прогрессирующее снижение массы тела коррелирует с низкой выживаемостью, сохранение массы тела в течение заболевания может

способствовать увеличению продолжительности жизни (Marin B. et al., 2011; Shimizu T. et al., 2019).

Согласно клиническим рекомендациям по нутритивной поддержке и регидратационной терапии у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (Шестопалов А.Е. и др., 2017), при дисфагии рекомендуют применять альтернативные способы энтерального питания с учетом ожидаемой продолжительности жизни и ожидаемого изменения качества жизни. Питание через назоэнтеральный зонд рекомендуют использовать при прогнозируемой продолжительности жизни менее 4 недель. Если пациент нуждается в более длительном проведении энтерального питания, предпочтительней использовать гастростому.

Для больных БАС предпочтительна постановка гастростомы эндоскопическим доступом – чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ), как наиболее безопасная и доступная манипуляция (Захарова М. Н. и др., 2018). Данный доступ характеризуется низкой травматичностью, минимальными операционными осложнениями и смертностью, относительной простотой исполнения и редко требует общей анестезии (Кузьмин-Крутецкий М.И., 2014; Белевич В.Л., 2014). Показаниями к питанию через гастростому являются: прогрессирующее снижение массы тела на 10% от исходной в течение 6 месяцев, признаки дисфагии в виде невозможности полноценного питания через рот (ESPEN, 2018; Шестопалов А.Е. и др., 2017).

Энтеральное питание через гастростому показало поддержание нутритивного статуса, увеличение массы тела (Dorst J. et al., 2015; ProGas Study G, 2015) и увеличение выживаемости (Spataro R. et al., 2011; Katzberg H.D. et al., 2011).

Признаками, косвенно указывающими на наличие дисфагии, являются: удлинение времени трапезы, уменьшение объема потребляемой пищи, прогрессирующая потеря массы тела в течение нескольких месяцев, кашель и изменение голоса при глотании. Осложнениями дисфагии могут быть дегидратация, про-

грессирующая потеря массы тела вплоть до кахексии, запоры и вторичная пневмонии в результате аспирации.

Нередко больные скрывают появившиеся трудности при глотании от своих родственников, ссылаясь на отсутствие аппетита, предпочитают не принимать пищу в присутствии других людей. Это подчеркивает актуальность динамического наблюдения больных БАС, а также проведение школ для пациентов их семей для своевременного выявления признаков дисфагии и получения рекомендаций по питанию.

В отсутствии выраженной дисфагии при прогнозируемом нарастании ДН, рекомендуется обсуждение постановки гастростомии, при условии ЖЕЛ не менее 50% (Benstead T. et al., 2016; Nunes G. et al., 2016).

ДН является не только основной причиной смертности, но и существенно снижает качество жизни больных. Симптомы гиповентиляции: диспноэ (одышка), утренние головные боли, ощущение разбитости и утомляемости после сна, сонливость в дневное время, ночные пробуждения и кошмары (Левин Я.И. и др., 2005; Васильев А. В. и др., 2018).

По данным исследований, НИВЛ улучшает качество жизни (Левицкий Г.Н. и др., 2014) и выживаемость у пациентов с БАС (Bourke S.C. et al., 2006). Основными показаниями к вспомогательной вентиляции легких является снижение ЖЕЛ ниже 50 % или ЖЕЛ ниже 80 % в сочетании с симптомами гиповентиляции (Nice Guideline, 2016).

Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологов (Andersen P. M., 2012) пациентам с бульбарной формой БАС не рекомендуется проведение НИВЛ в связи с ограниченной эффективностью и плохой комплаентностью, таким пациентам показано проведение инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Однако недавнее исследование продемонстрировало улучшение качества ночного сна и уменьшения количества смертельных исходов на НИВЛ во сне без развития острой ДН, как у пациентов со спинальными формами, так и с бульбарной (Boentert M. et al., 2015). НИВЛ также значительно увеличивает вы-

живаемость пациентов с бульбарной формой на 19 месяцев (Berlowitz D.J. et al., 2015; Sancho J. et al., 2018).

Использование ИВЛ через трахеостомическую трубку, как правило, может продлить жизнь больного. По данным нескольких зарубежных исследований выживаемость после трахеостомии варьирует от восьми месяцев до шести лет (Chiò A. et al., 2010; Kimura F., 2016).

В европейских странах экстренный перевод на ИВЛ по жизненным показаниям в связи с ДН без предварительного согласия больного не выполняют, планирование помощи осуществляется врачом мультидисциплинарной бригады совместно с больным БАС и его семьей (Andersen P.M. et al., 2012). Заблаговременно обговаривается тактика поведения родственников при острой ДН, отказ или согласие на сердечно-легочную реанимацию и перевод на ИВЛ оформляются юридически.

В России ведение пациентов с БАС сопряжено с социально-экономическими проблемами, в том числе с приобретением дорогостоящего оборудования для вентиляционной поддержки, расходных материалов, гигиенических средств, обеспечения ухода за больным (Левицкий Г.Н. и др., 2018). Хотя процесс совместного принятия решений является рекомендательным во всем мире, недостаточно данных о его практическом применении в российской действительности.

1.4. Паллиативная помощь при БАС

Согласно определению ВОЗ, паллиативная медицинская помощь (ПМП) заключается в подходе, позволяющем улучшить различные аспекты качества жизни больных, а также и их семей, которые сталкиваются с определенными проблемами, обусловленными опасными для жизни заболеваниями, предотвращением и облегчением страданий больного, ранним выявлением, тщательной оценкой и лечением боли и другой сопутствующей симптоматики с оказанием

поддержки в психосоциальной и духовной сферах (сб. документов ВОЗ и ЕАПП., 2014).

Ранее существовало убеждение, что паллиативная помощь необходима только онкологическим больным. Последнее десятилетие активно проводились научные работы по анализу состояния ПМП в России, необходимости ее оптимизации (Комаров, Ю. М., 2013; Кром И. Л., 2015), а также по разработке моделей помощи для онкологических больных на региональных уровнях (Новиков Г. А., 2004; Каприн, А. Д., 2016).

ПМП больным БАС имеет свои особенности и отличия от помощи онкологическим больным (Новиков Г.А., 2013; Захарова М.Н., 2014; Miller R.G. et al., 2009; Soriani М.Н., 2017). Паллиативная помощь при БАС включает широкий спектр воздействий, направленных на купирование болевого синдрома, судорог, крампи, эмоциональной лабильности, тревоги и депрессии, нарушений сна, запоров, коррекцию недостаточности питания и дисфагии; коррекцию симптомов гиповентиляции; профилактики падений, пролежней, контрактур; привлечение средств альтернативной коммуникации при нарушениях речи, а также использование адаптационного оборудования при развитии двигательных нарушений.

В мире не существует единой модели организации помощи больным БАС. Во некоторых странах мира пациенты получают основную помощь в амбулаторном звене, а далее их направляют в респираторные центры, в других странах пациенты наблюдаются в специализированных медицинских центрах для больных БАС, оказывающих в том числе и респираторную поддержку.

Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологов, система поддержки для пациентов с БАС должна представлять собой мультидисциплинарную бригаду, включающей различных медицинских специалистов (невролога, врача паллиативной помощи, нутрициолога, пульмонолога, эрготерапевта, физического терапевта, логопеда, медицинских сестер и других) работающих совместно с психологами и социальными работниками (Andersen P. M., 2012). В большинстве развитых стран некоммерческий сектор (благотворительные фон-

ды, пациентские и волонтерские организации), также играют неотъемлемую роль в оказании помощи пациентам и их семьям. Эти организации координируют и дополняют уход, который пациенты и их семьи получают от государственных медицинских учреждений. В России мультидисциплинарный подход ведения больных БАС был впервые организован в Москве с участием благотворительного фонда «Живи сейчас» (Брылев Л.В. и др., 2017).

Пациенты, наблюдавшиеся в специализированных мультидисциплинарных бригадах имели значительное улучшение качества жизни, по сравнению с больными, получавшими стандартную амбулаторную помощь (Chio A. et al., 2004; Van den Berg J.P. et al., 2005). Более того, исследования показали увеличение выживаемости пациентов при наблюдении в мультидисциплинарной бригаде на 7,5 месяцев (Traupog B.J. et al., 2003) и на 6 месяцев (Paira A.J. et al., 2019). Обсуждается, что это связано с большей доступностью медицинской помощи, главным образом с использованием НИВЛ (Rooney J. et al., 2015).

По результатам исследования О.И. Самошкиной в Санкт-Петербурге объем помощи для больных БАС недостаточен (Самошкина О. И., 2007). Из 90 больных, наблюдавшихся в СПб и Ленинградской области с 2003 по 2007 гг., ни одному из пациентов не выполнялась плановая гастростомия, а 3 пациентам была наложена гастростома практически одновременно с трахеостомой. Никто из пациентов не был осведомлен о необходимости НИВЛ для коррекции дыхательной недостаточности.

Учитывая разнообразие форм, темпов прогрессирования болезни, паллиативная помощь для больных БАС необходима не только в терминальной стадии, но и на протяжении всего периода болезни.

Фатальными симптомами БАС, требующими наибольшего внимания специалистов, являются дисфагия и ДН. При БАС развивается нарушение рефлексоторного глотания слюны. Сиалорея увеличивает риск инфицирования полости рта, может усугубить речевые нарушения, вынуждает больных меньше говорить из-за чувства психологического дискомфорта в присутствии других людей. Пре-

паратами выбора для контроля слюнотечения являются трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин), которые за счет холиноблокирующего действия уменьшают слюнотечение. При наличии противопоказаний к трициклическим антидепрессантам, используют скополамин в виде трансдермальной системы или инъекции ботулотоксина типа А.

При дисфагии рекомендуют принимать пищу в положении сидя. Логопед может дать рекомендации по коррекции положения тела и головы при приеме пищи, как правило, при нарушении формирования пищевого комка для эффективной очистки ротовой полости используется отклонение головы назад (Ertekin S. et al., 2001). Рекомендуют дробный приём пищи небольшими порциями 5-6 и более раз в день с утренним употреблением более калорийных продуктов. При дисфагии предпочтительно исключить сухие, волокнистые и жёсткие продукты. При наличии проблем при глотании жидкостей следует перейти на их потребление в виде киселей, или использовать промышленный загуститель, которые позволяют создавать безопасные для глотания консистенции. Критерием безопасности выбранной консистенции являются отсутствие признаков аспирации, отсутствие остатков пищи во рту и глотке после акта глотания, отсутствие утомляемости при приеме пищи в необходимом объеме.

В литературе описано, что распространенность депрессии при БАС может быть значительно завышена в связи с наличием в шкалах оценки депрессии вопросов о физических симптомах болезни, которые могут быть не связаны с депрессией (Pagnini F. et al., 2014).

Учитывая, что при БАС чувствительные нервные волокна остаются интактными, многие годы наличие болевого синдрома у этой группы пациентов не уделялось должного внимания. Однако, многие авторы отмечают, что боль является частым симптомом, встречаясь от 15 (Hanisch F. et al., 2015) до 85 % случаев при БАС (Chiò A., 2012). Болевой синдром может возникать при крампи, которые встречаются у 44-55 % больных БАС (Lo Coco D. et al., 2012), при спастичности, а также на фоне выраженных двигательных расстройств вплоть до

полной обездвиженности (Caress J. V. et al., 2015). Наряду с другими социально дезадаптирующими проявлениями БАС, болевой синдром может существенно снижать качество жизни больных, нарушать сон и вызывать депрессию (Pizzimenti A. et al., 2013).

В настоящее время нет единого мнения о механизмах возникновения и развития боли, связи с формой, тяжестью заболевания, возрастом и полом пациента, соотношении боли и стадии заболевания (Chio A. et al., 2017). Недостаточно исследований по эффективности лекарственной терапии боли при БАС, что подтверждается данными Кокрановского обзора (Brettschneider J. et al., 2013). Поэтому тактика ведения пациентов с болевым синдромом базируется на рекомендациях по обезболиванию в ПМП (Новиков Г.А. и др., 2019; Абузарова Г.Р. и др., 2018).

Ранее существовало мнение, что парезы и мышечные атрофии могут усиливаться на фоне физической нагрузки, за счет работы мышц на пределе своих функциональных возможностей (Johnson E.W. et al., 1971). Однако позже исследователи пришли к выводу, что отсутствие активности ведет к ухудшению физического состояния и нарастания слабости из-за преждевременного снижения нагрузки на непораженные группы мышц. Кроме того, спастичность мышц и тугоподвижность суставов могут вызвать боль, контрактуры, что в свою очередь приводит к дальнейшим двигательным нарушениям. По данным обзора библиотеки Кокрэйна у пациентов, использующих регулярные упражнения (3 раза в неделю) средней интенсивности на нарастание мышц, функциональный дефицит по шкале ALS FRS-R, нарастал медленнее, чем в группе пациентов, получавших исключительно уход (Dal Bello-Haas V. et al., 2013). Недавнее исследование физической терапии при БАС показало хорошую переносимость и улучшение самочувствия у пациентов, несмотря на неуклонное прогрессирование заболевания (Meyer R. et al., 2018).

Нарушение речи возникает примерно у 75-80% больных БАС (Borasio G.D. et al., 2001), а в 27% случаев является первым симптомом заболевания. Как

правило, сначала речь пациента становится замедленной, затем становится трудно произносить некоторые буквы, слова. У многих пациентов по мере развития заболевания развивается анартрия и нарушается полноценное общение со своими близкими и ухаживающими. Специалисты в такой ситуации не имеют возможности обеспечить участие пациента в лечебном процессе, в принятии решений об объеме вмешательств, теряют возможность опрашивать пациента о его самочувствии и вынуждены получать информацию от родственников. Речь как часть общения передает особенности личности, например, чувство юмора. Нарушение речи приводит к социальной изоляции, фрустрации больных, которые испытывают психологический дискомфорт. Нарушение речи приводит к потере контроля над действиями ухаживающих, может появиться эмоциональные расстройства.

Логопедические подходы, используемые у пациентов с дизартрией при других заболеваниях (например, после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения), включающие упражнения для тренировки мышц ротоглотки, не показали эффективности при БАС (Tomik B. et al., 2010). Для облегчения общения при нарушениях речи используются средства альтернативной коммуникации (Рыскина В. Л., 2018).

Паллиативная помощь должна строиться на принципах уважения к автономии пациента на всех этапах развития заболевания. Открытое обсуждение вопросов, связанных с уходом в конце жизни с пациентами и их семьями, дает время для обдумывания и планирования, может предотвратить использование нежелательных вмешательств или процедур, может обеспечить уверенность, и может уменьшить страх. Предварительные договоренности и обсуждение предпочтений по уходу могут сохранить автономию в конце жизни. Учитывая, что значительная часть пациентов в процессе прогрессирования болезни имеет анартрию, предварительное обсуждение трудных решений актуально, особенно для пациентов с бульбарной формой, у которых нарушение речи – первый симптом болезни.

Для улучшения приверженности пациента к методам улучшения качества жизни, повышения доверия между пациентом и медицинским персоналом, необходимо активное динамическое наблюдение пациентов в виде активного медико-социального патронажа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

2.1.1. Характеристика клинического материала

В исследование было включено 162 пациента с различными формами БАС. Пациенты проходили диагностическое обследование в условиях стационара с 2011 по 2018 гг., из них у 92 больных диагноз был верифицирован во время плановой госпитализации в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», остальные пациенты обследовались по месту жительства в городских стационарах и районных больницах. Диагноз верифицировался согласно Пересмотренным критериям El Escorial (2000 г.), которые определялись в зависимости от сочетания признаков поражения ЦМН и ПМН на различных уровнях цереброспинальной оси.

Дальнейшее динамическое наблюдение было проведено лично автором за пациентами, состоявшими на учете в кабинете паллиативной медицинской помощи «Службы помощи людям с боковым амиотрофическим склерозом и другими нейромышечными заболеваниями» Санкт-Петербургской ассоциации общественных объединений родителей детей-инвалидов «ГАООРДИ» с сентября 2016 по март 2019 гг.

Среди всех пациентов в исследовании соотношение мужчин и женщин было равным – по 50% (81 человек). Возраст больных на момент начала заболевания варьировал от 30 до 81 года.

Пациенты были распределены в соответствии с классификацией Хондкарриана О.А. (Хондкарриан О.А. и др., 1978.) на 5 групп в зависимости от формы заболевания: шейно-грудная (ШГФ), пояснично-крестцовая (ПКФ), бульбарная (БФ), первично-генерализованная (ПГФ) и высокая (ВФ). Отдельной группой в исследование были включены пациенты с прогрессирующей мышечной атрофи-

ей согласно Северо-Американской классификации болезней двигательного нейрона (Hudson A.J., 1990), а также с учетом рекомендаций по пересмотру критериев El Escorial 2015 г. 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 БАС в зависимости от формы заболевания наглядно представлено на рисунке 1.

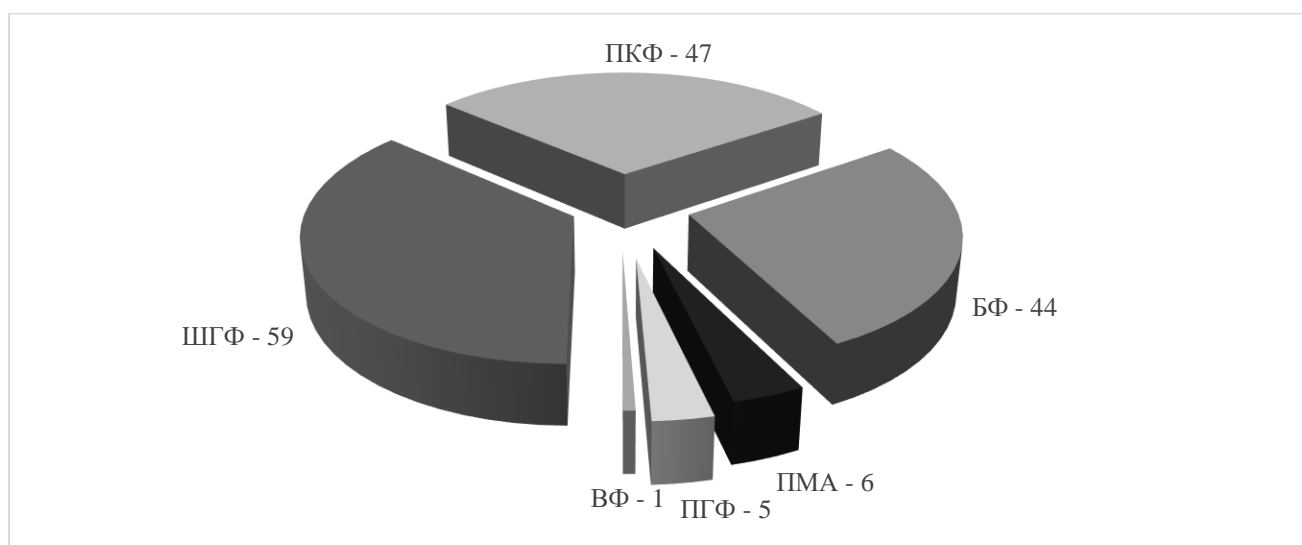


Рисунок 1 – Распределение пациентов БАС в зависимости от формы заболевания

Согласно классификации возрастных категорий ВОЗ, пациенты были разделены в зависимости от возраста начала заболевания на группы: молодого (до 44 лет), среднего (45-59 лет), пожилого (60-74) и старческого возраста (75 лет и старше), подробнее в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту начала заболевания

Группы по возрасту начала заболевания	Абс. ч.	Доля, %
до 44 лет (молодой возраст)	19	11,7
45 - 59 лет (средний возраст)	64	39,5
60 - 74 года (пожилой возраст)	62	38,3
75 лет и более (старческий возраст)	17	10,5

Для оценки прогностической значимости комплексной мультидисциплинарной симптоматической терапии поздних стадий бокового амиотрофического склероза и ее влияния на течение заболевания пациенты (162 человека) были разделены на 2 группы. 1-я группа - 111 пациентов (68,5%), находились под регулярным наблюдением и получали паллиативную помощь согласно разработанному алгоритму (далее – основная группа). 2-я группа - 51 пациент (31,5%) – наблюдались в поликлинике по месту жительства (далее – группа сравнения).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-неврологический метод

Клинико-неврологическое исследование проводили трижды: на момент включения в исследование у 162 пациентов (1 осмотр), в динамике через 6 месяцев – у 134 пациента (2 осмотр) и в течение последнего месяца жизни пациентов – 74 человека (3 осмотр). Данный метод включал сбор жалоб на момент осмотра, анамнеза заболевания, семейного анамнеза, оценку клинической картины и неврологического статуса.

Индивидуальная анкета каждого пациента содержала антропометрические данные (рост, массу тела до болезни и на момент осмотров), возраст больного на момент начала и диагностики заболевания, время появления первых симптомов, дату верификации диагноза, форму БАС, даты наложения гастростомы и начала вспомогательной вентиляции легких (НИВЛ/ИВЛ), дату смерти.

Исследование неврологического статуса проводили по стандартной методике. Поражение центрального мотонейрона определяли при наличии пирамидной симптоматики в виде оживления глубоких рефлексов, появления патологических кистевых и стопных рефлексов, повышения мышечного тонуса, появления центральных парезов, а также наличия псевдобульбарного синдрома. Пора-

жение нижнего мотонейрона диагностировали при развитии периферических парезов, мышечных атрофий и фасцикуляций, а также бульбарного синдрома.

Оценку функционального статуса пациентов выполняли в соответствии с Пересмотренной шкалой нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе – ALS Functional Rating Scale Revised, ALS FRS-R (Cedarbaum J.M. et al., 1999), описанной в Приложении 1. Максимальное количество баллов – 48 соответствовало полной функциональной способности больного, а минимальное – 0 соответствовало максимально выраженному функциональному дефициту пациента.

Стадия БАС определяли в соответствии с системой оценки стадии БАС, 2012 (таблица 25 в Приложении); 1 стадия – вовлечение 1-го уровня цереброспинальной оси; 2 стадия – вовлечение 2-го уровня; 3 стадия – вовлечение 3-го уровня; 4А стадия – наличие показаний к гастростомии; 4В стадия – необходимость проведения НИВЛ; 5 стадия – использование ИВЛ.

Проводили анализ течения заболевания с определением темпа прогрессирования БАС и выживаемости. К первым симптомам болезни относили появление слабости или мышечных атрофий при спинальных формах и признаки нарушения речи и глотания при бульбарной форме. Фасцикуляции мышц и крампи в качестве первых симптомов для расчета прогрессирования заболевания не рассматривались.

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 прогрессирования соответствовал менее 0,45, быстрый от 0,45 до 0,54, стремительный — более 0,54 (Kolind S. et al., 2013).

Степень тяжести дизартрии оценивали по шкале Hillel от 10 до 1 баллов, где 10 баллов – нормальная речь, 1 балл – анартрия (таблица 26 в Приложении).

Для определения отклонения массы тела от возрастной нормы применяли индекс массы тела (ИМТ), который определяли по отношению веса (в кг) к росту (в м²).

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression scale) была выбрана в качестве самоопросника для скрининга аффективных нарушений (Приложение), так как данная шкала не содержит вопросов по поводу соматической симптоматики, связанной с тревогой и депрессией, как в большинстве других часто используемых других шкал. HADS содержит две подшкалы для оценки симптомов тревоги и депрессии, каждая из которых включает 7 пунктов (Приложение). Суммарные оценки выраженности симптомов составляют от 0 до 21 балла. Суммарный балл от 8 до 10 в каждой подшкале свидетельствует о наличии пограничных проявлений тревоги или депрессии. Клинически значимая тревога и/или депрессия определяется баллами от 11 до 21.

Интенсивность болевого синдрома оценивали по визульно-аналоговой шкале (ВАШ) и нумерологической оценочной шкале (НОШ) от 1 до 10 баллов, где 0 баллов – отсутствие боли, 10 баллов – нестерпимая боль (таблица 26 в Приложении).

Выживаемость рассчитывали в месяцах с момента первых симптомов до даты летального исхода или даты установки трахеостомы.

2.2.2. Дополнительные методы исследования

Исследование функции внешнего дыхания с оценкой жизненной емкости легких выполняли с помощью портативного спирометра MIR Spiridoc и одноразовых турбин. У пациентов с наличием выраженной слабости мимической мускулатуры для облегчения маневра использовали силиконовый загубник.

Ночную пульсоксиметрию проводили пациентам для выявления снижения уровня кислорода в крови (десатурации) и подтверждения потребности в НИВЛ.

2.2.3. Генетическая диагностика

Молекулярно-генетические исследования проводили на базе Научно-методического центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России. У пациентов проводили забор 10 мл венозной крови, выполняли экстракцию геномной ДНК с использованием набора QIAamp® DNA Mini Kit в соответствии с инструкцией производителя.

Анализ кодирующей области гена SOD1 был проведен с помощью прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. С целью определения концентрации и отсутствия контаминации элюированной ДНК (определение соотношения A260/A280) использовали BioDrop UV/VIS Spectrophotometer. Секвенирование амплифицированных экзонов гена SOD1 проводили с помощью набора BigDye Terminator v3.1 в соответствии с инструкцией производителя.

Выявление экспансий GGGGCC-повторов в гене C9orf72 и предэкспансий CAG-повторов в гене 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 нуклеотидных GGGGCC- и CAG-повторов проводили в соответствии с ранее опубликованными протоколами (Warner J.P. et al., 1996). Количество нуклеотидных GGGGCC-повторов в гене C9orf72 менее 30 считалось нормой. Предэкпансией в гене ATXN2 считали количество нуклеотидных CAG-повторов от 26 до 33.

2.2.4. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 20. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количе-

ственные данные представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом ($Q_1 - Q_3$), так как распределение величин в группах отличается от нормального. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким количественным признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна – Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Вилкоксона.

Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %). Для оценки различий относительных величин для независимых групп использовали анализ таблиц сопряженности (χ^2). При частотах меньше 5 применялся двусторонний точный критерий Фишера. Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности (до и после лечения), нами использовался тест МакНемара.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делали вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считали статистически значимой.

Значения коэффициента корреляции r интерпретировали в соответствии со следующими данными. Значения коэффициента корреляции r_{xy} 0,0-0,3 оценивались как слабая характеристика тесноты корреляционной связи; 0,3-0,7 – умеренная, 0,7-1,00 – высокая.

Оценку функции выживаемости пациентов проводили по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представлял собой убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюде-

ний считаются константными. Метод Каплана-Мейера позволял выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения. Кривая Каплана-Мейера отражала долю пациентов, у которых летальный исход произошел или не произошел к определенному моменту времени. Каждое событие обозначали шагом (ступенькой вниз) при изменении значения функции дожития (доли выживших). Цензурированные случаи обозначали на графике кривой выживаемости вертикальным штрихом.

Критический уровень значимости принят $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА, НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

3.1. Особенности клинической картины в начале заболевания при различных формах бокового амиотрофического склероза

Верификация формы заболевания наиболее важна в начале заболевания для прогнозирования дальнейшего распространения патологического процесса по цереброспинальной оси.

Шейно-грудная форма БАС, верифицированная у 36,4% (59 пациентов) характеризовалась первичным вовлечением мышц, иннервируемых нейронами шейного отдела спинного мозга. В 96,6% случаев ШГФ (57 пациентов) дебют заболевания в большинстве случаев характеризовался появлением односторонней слабости мышц кисти, развитием гипотрофии мышц возвышения большого пальца. Двусторонняя, но асимметричная слабость в начале заболевания отмечалась значительно реже – в 3,4% случаев (у 2 больных).

У 47 больных в начале заболевания поражились мышцы, иннервируемые нейронами поясничного утолщения спинного мозга. В большинстве случаев (87,2% - у 41 пациента) ПКФ дебютировала с развития односторонней слабости в тыльных сгибателях стопы и пальцев. 12,8% пациентов с ПКФ (6 человек) отмечали практически одновременное появление слабости в обеих ногах в начале заболевания, но с отчетливой асимметрией. В дальнейшем по мере прогрессирования заболевания и нарастания спастико-атрофических парезов в конечностях преобладала слабость в первично вовлеченной стороне.

У 38 пациентов развитию слабости в конечностях предшествовали фасцикуляции (из них 21 пациента с ШГФ и 15 ПКФ, 2 пациента с ПГФ), что составило 23,5% от общего числа больных. В 10,5% всех случаев (17 пациентов) отме-

чали наличие крампи в ногах, которые предшествовали развитию мышечной слабости. Необъяснимую потерю веса за 6 месяцев до появления мышечной слабости отмечали 2 пациента с ШГФ (1,2%). При опросе эти пациенты отрицали нарушение глотания или изменения пищевого поведения.

Таким образом, для пациентов с ШГФ и ПКФ начало заболевания характеризовалось асимметричностью процесса, что согласуется с литературными данными (Завалишин И.А., 2009).

Первыми симптомами при БФ являлись нарушение речи (75% случаев - 33 пациента) и дисфагия (25% случаев - 11 человек). Речь в начале заболевания чаще становилась замедленной с гнусавым оттенком (65,9% - 29 человек) иногда изменялись громкость и тембр голоса, и речь становилась более тихой, появлялась осиплость (9% случаев - 4 человека). Дисфагия в дебюте заболевания проявлялась затруднениями при проглатывании жидкой пищи и формировании болюса в полости рта. При активном расспросе выявляли жалобы на необходимость откашляться после глотка, изменение оттенка голоса или его временная потеря после глотка (голос «булькающий», хрипота), прерывистое дыхание после глотания, увеличение продолжительности трапезы. Небольшая часть пациентов с БФ (6,8% - 3 больных) отрицала трудности при еде в начале заболевания, однако отмечала появление избытка слюны в полости рта, что трактовали как результат нарушения рефлексорного проглатывания слюны.

ПГФ (3,1% - 5 пациентов) характеризовалась одновременным развитием симптомов поражения двух и более уровней цереброспинальной оси в начале заболевания. В виду редкой встречаемости, тяжести течения и низкой выживаемости этой категории пациентов приводим описание наблюдаемых случаев.

1 случай. У пациента в возрасте 57 лет появился асимметричный нижний парапарез, более выраженный слева, затем в течение последующего месяца развился умеренный тетрапарез. Через 4 месяца от начала заболевания пациент использовал НИВЛ в связи с ДН, в течение последующего месяца потерял способность к самообслуживанию, появились признаки дисфагии и дизартрии. Через 6

месяцев от начала заболевания жена пациента обнаружила его без сознания и, несмотря на ранее высказанный категорический отказ от реанимационных мероприятий и использования ИВЛ, вызвала бригаду скорой медицинской помощи. Пациент был доставлен в ОРИТ, где вскоре ему была наложена трахеостома. В течение 3 месяцев больной находился в тяжелом состоянии и впоследствии скончался на фоне вторичных осложнений.

2 случай. У пациентки 59 лет в течение месяца развился левосторонний вялый нижний монопарез, дисфагия, дизартрия. В течение 6 месяцев постепенно сформировался смешанный тетрапарез, более выраженный слева, появились признаки дисфагии. Через 11 месяцев от начала заболевания пациентке была наложена гастростома, а через 13 месяцев появились признаки ДН и потребность в НИВЛ. Больная умерла через 15 месяцев от начала заболевания на фоне прогрессирующей ДН.

3 случай. У пациентки 54 лет развился левосторонний нижний монопарез, затем парапарез. В течение месяца состояние осложнилось дизартрией и левосторонним верхним монопарезом. Через 4 месяца появились признаки дисфагии. Пациентка согласилась на проведение ЧЭГ только через 18 месяцев от начала заболевания, когда появилось чувство голода и потеря веса уже достигла 15 кг (27,3% от первоначальной массы тела). Через 4 месяца после гастростомии пациентка скончалась на фоне прогрессирующей ДН.

4 случай. У пациента 65 лет произошло одновременное развитие смешанного асимметричного тетрапареза, более выраженного слева. Через 7 месяцев от начала болезни развилась тетраплегия, псевдобульбарный синдром. Смерть наступила через 12 месяцев от начала первых симптомов заболевания в ОРИТ на фоне аспирационной пневмонии.

5 случай. У больного в возрасте 62 лет одновременно развились прогрессирующие парезы дистальных отделов левой руки и правой ноги, а также псевдобульбарный синдром. Слабость мышц туловища и бульбарные расстройства

присоединились через 4 месяца. Летальный исход произошел на фоне острой ДН через 9 месяцев от начала заболевания.

Таким образом, ПГФ характеризовалась неблагоприятным течением болезни и развитием летального исхода в сроке от 5 до 20 месяцев от начала первых симптомов. Все пациенты к моменту окончания исследования умерли.

Высокая форма БАС была верифицирована у 1 пациента, который заболел в 44 года, отмечая появление дисфонии, затем дизартрии в виде замедления речи при произношении длинных слов. Через год появилась утрата ловкости и скованность в правой руке, более выраженные по утрам. Через 1,5 года от начала заболевания присоединилась утомляемость, эмоциональная лабильность, эпизоды неконтролируемого плача, прогрессировали нарушения речи. В этот период больному был поставлен диагноз болезни Паркинсона, по поводу чего, он получал препараты леводопы без положительного эффекта. Через 2,5 года от начала заболевания появились первые признаки дисфагии в виде затруднений при проглатывании жидкой пищи. По данным медицинской документации в неврологическом статусе преобладали признаки поражения ЦМН: высокие сухожильные рефлексы с акцентом справа, наличие патологических кистевых и стопных рефлексов (Россолимо, Вендеровича, Бабинского), рефлексов орального автоматизма, повышенный мышечный тонус в правых конечностях, парезы правой кисти и правой стопы до 4 баллов. На основании данных неврологического осмотра был поставлен диагноз высокой формы БАС. Через 4 года от начала заболевания появилась слабость и скованность в левой руке. По данным ЭНМГ выявляли негрубые признаки хронической денервации на пояснично-крестцовом уровне с вовлечением бульбарной мускулатуры. В течение 5 года течения болезни сохранялась умеренная дизартрия, легкая дисфагия с высокими глоточными рефлексами. Фасцикуляции мышц и фибрилляции языка отсутствовали. На момент окончания исследования длительность заболевания составляла 6 лет.

Важным этапом диагностики явилось проведение дифференциального диагноза с другими заболеваниями. Диагноз прогрессирующей мышечной атро-

фии, был поставлен в 3,7% случаев от общего количества пациентов в исследовании (6 пациентов, из них 3 мужчины и 3 женщины). Начало заболевания произошло на возраст от 33 до 66 лет.

Дебют заболевания у 4 пациентов – 66,7% с ПМА сопровождался появлением асимметричной слабости в руках с развитием верхнего периферического дистального парепареза с постепенным присоединением слабости в нижних конечностях. У 2 пациентов (33,3%) в начале заболевания появилась слабость в ногах с формированием глубокого нижнего парепареза в течение 1 года. Медленный темп прогрессирования заболевания наблюдали у 5 пациентов с выживаемостью более 4х лет, у 1 пациентки – быстрый темп прогрессирования заболевания с длительностью выживания 24 месяца на фоне прогрессирующей ДН. Парезы до 1-2 баллов в руках у одного из пациентов постепенно нарастали в течение 3 лет, у другого пациента верхний периферический парепарез аналогичной степени выраженности развился через 12 месяцев от начала заболевания. В неврологическом статусе у всех пациентов не наблюдали оживления глубоких рефлексов с конечностей. Генерализованные фасцикуляции отмечались у всех пациентов. Признаки поражения центрального мотонейрона отсутствовали на протяжении всего периода наблюдения, и лишь у 2 больных они появились на поздних сроках заболевания (через 4-5 лет) в виде псевдобульбарного синдрома. Слабость дыхательной мускулатуры присоединилась на разных сроках развития болезни - у двоих пациентов через 1,5 и 2 года от начала заболевания, у двоих – через 4 и 6 лет. У одного пациента ДН не наблюдали даже спустя 5 лет.

При различных формах БАС диагноз был установлен на разных сроках заболевания. У пациентов с ПГФ и БФ медиана периода верификации от начала первых симптомов составила 8 месяцев, в то время как этот период при ШГФ – 12, ПКФ – 13, ПМА – 13,5 (таблица 2), а единственному пациенту с высокой формой БАС диагноз был поставлен через 33,6 месяца от начала болезни.

Таблица 2 – Период между первыми симптомами и датой диагностики заболевания при разных формах БАС

Форма БАС	Период между первыми симптомами и датой диагностики заболевания при разных формах БАС, месяцы		
	Медиана	Q1	Q3
ШГФ	12,0	8,0	19,5
ПКФ	13,0	8,5	22,0
БФ	8,0	5,0	12,5
ПГФ	8,0	4,0	12,0
ПМА	13,5	10,0	19,0

При первой госпитализации с целью обследования диагноз БАС не был верифицирован у 14,2% (23 пациентов). По данным выписных эпикризов из стационаров был уточнен перечень ошибочных диагнозов, выставленных нашим пациентам в начале заболевания. Моторная мультифокальная невропатия предполагалась у 2 пациентов с медленно прогрессирующим течением и длительным изолированным поражением кистей рук (1,2%). Диагноз спинальной мышечной атрофии был поставлен 2 пациентам с ПКФ и ПМА (1,2%). Спондилогенную миелопатию диагностировали у 12 пациентов: 2 – с ПМА, 8 – с ШГФ, 2 – с ПКФ (7,4%), из них 4 пациента проходили оперативное лечение у нейрохирурга по удалению грыжи межпозвонкового диска в шейном отделе позвоночника с отсутствием положительного эффекта. Троице пациентам с БФ при первом обращении в многопрофильный стационар ошибочно диагностировали острое нарушение мозгового кровообращения, четверым пациентам (2,5%) диагностировали цереброваскулярную болезнь с бульбарным синдромом.

Трудности дифференциальной диагностики, как правило, были связаны с наличием поражения на одном уровне цереброспинальной оси и отсутствием длительного анамнеза заболевания на момент обращения в стационар.

При ПМА единственным клиническим синдромом был асимметричный верхний/нижний периферический моно/парапарез без клинических признаков поражения центрального мотонейрона, что значительно осложняло диагностику.

Как показало исследование, пациентам с более агрессивными формами БАС (БФ и ПГФ), протекающими с быстрой генерализацией процесса, диагноз был поставлен в более ранние строки. В случаях с медленной генерализацией патологического процесса (ПКФ, ПМА) по сравнению с другими формами БАС, верификация диагноза была отсрочена.

3.2. Возрастные и гендерные особенности БАС

Медиана возраста начала заболевания у исследуемых пациентов составила 59,0 лет ($Q_1=51,3$, $Q_3=66,0$). 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 %).

Наиболее ранний возраст начала заболевания в исследуемой выборке был установлен при ПМА – 49,0 лет ($Q_1=41,0$, $Q_3=61,0$), наиболее поздний дебют заболевания приходился на БФ – 62,5 года ($Q_1=53,0$, $Q_3=75,0$). ШГФ и ПКФ дебютировали в возрасте 55,5 ($Q_1=47,0$, $Q_3=64,0$) и 55,0 лет ($Q_1=52,0$, $Q_3=66,0$), ПГФ – 58,0 лет ($Q_1=55,5$, $Q_3=62,0$), подробнее в таблице 3.

Таблица 3 – Возраст начала заболевания при разных формах БАС

Форма БАС	Возраст начала заболевания, лет		
	Медиана	Q1	Q3
ШГФ	55,5	47,0	64,0
ПКФ	55,0	52,0	66,0
БФ	62,5	53,0	75,0
ПГФ	58,0	55,5	62,0
ПМА	49,0	41,0	61,0

При анализе возраста пациентов при различных формах БАС установлено, что ШГФ чаще встречается в пожилом возрасте (40,3% - 25 пациентов), ПКФ – в среднем возрасте (35,9% - 23 пациента), ПМА чаще встречается в молодом возрасте (15,8% - 3 пациента). В возрастной группе старше 75 лет наблюдали значительное увеличение частоты БФ в 76,5% случаев (13 пациентов).

Показаны статистически значимые различия ($p < 0,001$) между формами БАС и возрастом начала заболевания, более полная информация представлена на рисунке 2.

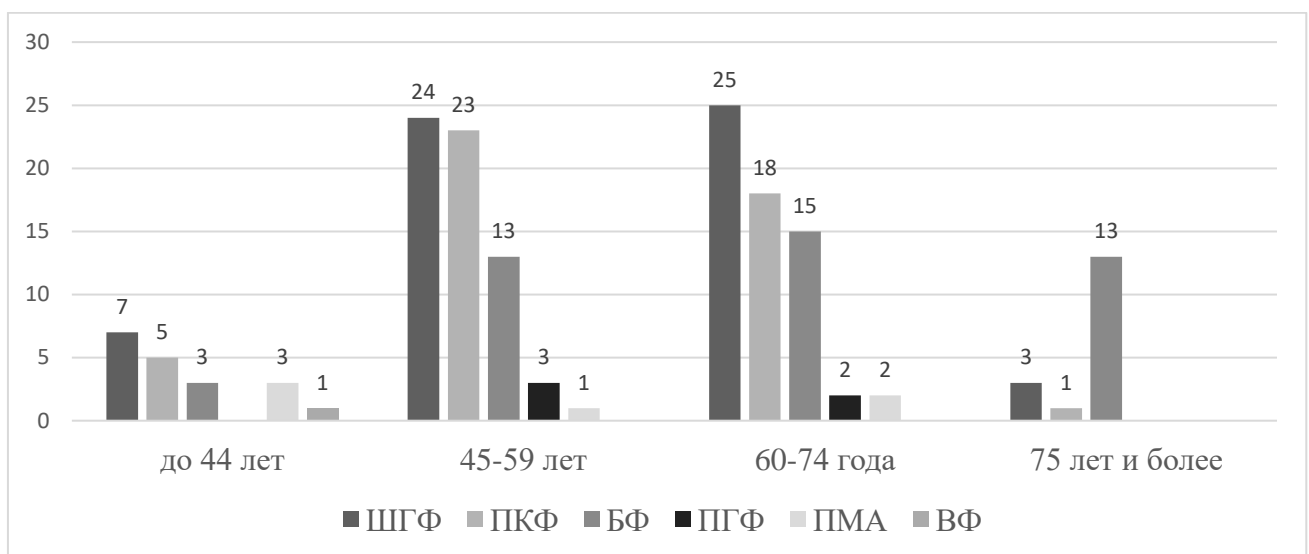


Рисунок 2 – Возрастные характеристики различных форм БАС ($p < 0,001$)

В группе исследованных пациентов гендерное распределение было представлено равномерно - 50,0% женщин (81 человек) и 50,0% мужчин (81 человек).

Возраст начала заболевания у мужчин и женщин статистически значимо отличался ($p = 0,008$): 55,0 лет ($Q_1 = 50,0$, $Q_3 = 63,0$) у мужчин и 62,0 года ($Q_1 = 53,0$, $Q_3 = 69,0$) у женщин. Анализ возрастных характеристик в разных половых группах пациентов показал, что доля мужчин с началом заболевания до 44 лет составила 9,9% (8 пациентов), от 45 до 59 – 50,6% (41 пациент), от 60 до 74 лет – 34,6% (28 пациентов), 75 лет и старше – 4,9% (4 пациента). Среди женщин дебют заболевания в возрасте до 44 лет составил 13,6% (11 человек), от 45 до 59 – 28,4% (23 пациента), от 60 до 74 лет – 42,0% (34 пациента), 75 лет и старше –

16,0% (13 пациентов). Итак, у мужчин первые симптомы заболевания чаще развивались в среднем возрасте, а у женщин в пожилого возрасте ($p=0,012$).

При анализе гендерных особенностей при разных формах БАС было выявлено, что среди пациентов с ШГФ преобладающее большинство составили мужчины - 66,1% (39 пациентов), а при ПКФ и БФ – женщины - 63,8% (30 человек) и 56,8% (25 человек) соответственно ($p=0,030$). Распределение форм БАС в зависимости от пола представлено на рисунке 3.

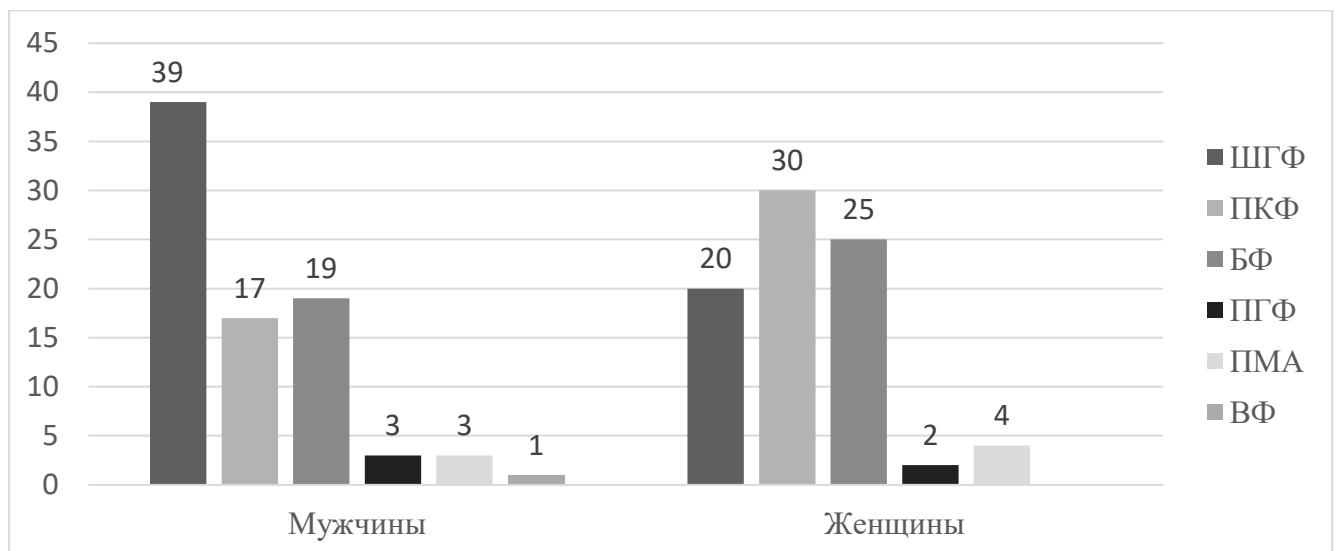


Рисунок 3 – Распределение форм БАС в соответствии с полом ($p=0,030$)

Таким образом, нами показано, что возраст начала заболевания у мужчин статистически значимо меньше, чем у женщин ($p=0,008$). Среди особенностей распределения форм БАС было отмечено преобладание мужского пола при ШГФ и женского пола среди пациентов ПКФ и БФ ($p=0,030$). Среди лиц пожилого возраста старше 75 лет преобладали пациенты с БФ в 76,5% случаев.

3.3. Молекулярно-генетические исследования и клинико-генетические сопоставления

Семейный анамнез был отягощен в 3% случаев (у 5 больных). У 2 пациентов с ШГФ и 2 с ПКФ в семье были родственники со сходными симптомами БАС (прогрессирующая потеря массы тела, парезы, атрофии мышц, ДН). Из-

вестно, что они проживали в отдалении от крупных городов, и в связи с отсутствием обращения за специализированной медицинской помощью ни одному из них не был верифицирован диагноз БАС. У матери одной пациентки с БФ был установлен диагноз лобно-височной деменции.

Для дифференциальной диагностики с бульбо-спинальной амиотрофией Кеннеди 30 мужчинам был проведен поиск экспансии в гене андрогенных рецепторов AR, которые не были найдены ни у одного из исследованных пациентов.

Исследование на поиск наиболее частой мутации C9orf72, которая связана с риском развития БАС в европейской популяции, проводили у 82 пациентов. Экспансия в гене C9orf72 была обнаружена у двоих пациентов (2,4%) с неотягощенным семейным анамнезом: у мужчины с ШГФ и женщины с БФ, у обоих было выявлено более 60 GGGGCC-повторов.

Особенностью первого случая было начало заболевания в 56 летнем возрасте с развития смешанного спастико-атрофического монопареза в левой руке в сочетании с суставным болевым синдромом (до 7 баллов по НОШ) на стороне пареза и псевдобульбарным синдромом. Течение заболевания характеризовалось стремительным темпом прогрессирования в виде развития умеренного тетрапареза через 9 месяцев от начала заболевания.

Вторая пациентка с экспансией в гене C9orf72 заболела в 60 летнем возрасте, когда появилось нарушение речи в виде афонии и дизартрии, затем через 5 месяцев присоединились бульбарные симптомы в виде дисфагии. При госпитализации в стационар были выявлены признаки поражения ЦМН и ПМН на 3х уровнях: псевдобульбарный, бульбарный синдром, смешанный рефлекторный тетрапарез. На основании клинической картины заболевания и признаков генерализованного дегенерационного процесса на ЭНМГ был поставлен диагноз БФ БАС. Темп прогрессирования заболевания за период наблюдения оценивался как медленный.

Поиск мутации в гене SOD1 проводили у 30 человек. В данную группу вошли 11 пациентов с ранним дебютом БАС, в возрасте до 44 лет, а также 19 человек с началом заболевания после 45 лет.

Мутация в гене SOD1, а именно миссенс мутация G94S в 4 экзоне была выявлена у одного пациента с ПКФ. Клиническая картина в начале заболевания у этого больного 54 летнего возраста была представлена асимметричным вялым нижним парапарезом. Особенностью данного наблюдения было то, что пациент имел сопутствующее заболевание - В23, 4А стадия в фазе ремиссии на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии. Результаты молекулярно-генетического исследования и найденная миссенс мутация G94S в 4 экзоне гене SOD1 позволила провести дифференциальный диагноз с БАС-подобным синдромом при ВИЧ-инфекции и установить достоверный диагноз БАС у ВИЧ-инфицированного пациента.

Ген ATXN2 был исследован у 82 больных с различными формами БАС (по 24 пациента с БФ, ШГФ и ПКФ, у 1 пациента с ВФ, у 6 – с ПМА, у 4 – с ПГФ), лишь двоих пациентов был отягощен семейный анамнез. В контрольных образцах (40 здоровых добровольцев) предэкспансии СAG-повторов в данном гене не было обнаружено.

Мутации в гене ATXN2 были обнаружены у 8,5 % (7 пациентов), из них у 5 женщин и у 2 мужчин с разными формами БАС: у 1 пациентки была верифицирована ПКФ, у 4 – ШГФ и у 2 – БФ. Ни у одного из пациентов с подтвержденными мутациями не был отягощен семейный анамнез.

Медиана возраста больных на момент начала заболевания с выявленной предэкспансией в гене ATXN2 была выше, чем в группе без предэкспансии и составила 58,0 лет ($Q_1=53$, $Q_3=63,5$), против 55,0 лет ($Q_1=49$, $Q_3=62$), однако статистически значимых отличий методом Манна-Уитни не было определено ($p=0,065$).

У 3 больных ШГФ и 2 больных БФ с данным типом мутации был медленный темп прогрессирования заболевания, а у 2 пациентов с ШГФ и ПКФ – стре-

мительный. К моменту окончания исследования двое пациентов умерли. Одна из пациенток с БФ умерла через 23 месяца от начала болезни, пациент с ШГФ – через 30 месяцев. Пациентка с ПКФ была переведена на ИВЛ через 3 года от начала заболевания и к моменту окончания исследования находилась на ИВЛ в течение 3х лет.

Таким образом, частота предэкспансии в гене ATXN2 в данной выборке составила 8,5 %. У остальных 75 пациентов (91,5%), исследованных на предмет данной мутации, количество СAG-повторов составило 22-23, что соответствует допустимым значениям варианта нормы.

Группа пациентов с выявленной мутацией в гене ATXN2 характеризовалась клинической гетерогенностью в виде различных форм БАС и темпов прогрессирования от медленного до стремительного. Выявлена тенденция к более старшему возрасту дебюта заболевания у пациентов с наличием данного типа мутации ($p=0,065$).

3.4. Оценка динамики функционального состояния больных

Динамику функционального состояния больных оценивали по следующим показателям: шкале ALS FRS-R, ИМТ, функции внешнего дыхания (ЖЭЛ), а также по шкале Hillel.

Медиана времени первичного обращения 162 пациентов в кабинет ПМП составила 3 месяца ($Q_1=0,0$, $Q_3=13,0$) после диагностики БАС и 18 месяцев ($Q_1=11,0$, $Q_3=30,0$) от начала первых симптомов (таблица 4).

Таблица 4 – Анамнестические характеристики исследованных пациентов

Анамнестические данные	Временной промежуток, месяцы		
	Медиана	Q ₁	Q ₃
Период между началом заболевания и диагностикой БАС	11,0	7,0	18,8
Период между началом заболевания и датой обращения в кабинет ПМП	18,0	11,0	30,0
Период между датой диагностики БАС и датой осмотра в кабинете ПМП	3,0	0,0	13,0

Несмотря на меньшую длительность заболевания к моменту осмотра, при ПГФ оценка по шкале ALS FRS-R составила 18,5 баллов (Q₁=13,5, Q₃=28,0), что статистически значимо меньше, чем при других формах БАС. Это указывает на более выраженный функциональный дефицит у больных ПГФ на ранних сроках заболевания по сравнению с другими формами БАС. (таблица 5).

Наибольшее значение по шкале ALS FRS-R было определено при ПМА – 27,5 баллов (Q₁=19,0, Q₃=31,0), что свидетельствует о более благоприятном течении заболевания

Таблица 5 – Оценка по шкале ALS FRS-R на момент обращения в кабинет ПМП у пациентов с различными формами БАС

Форма БАС	Оценка по шкале ALS FRS-R, баллы		
	Медиана	Q ₁	Q ₃
ШГФ	26,5	20,5	34,5
ПКФ	25,0	21,0	32,0
БФ	27,0	22,0	34,0
ПГФ	18,5	13,5	28,0
ПМА	27,5	19,0	31,0

Дальнейший статистический анализ динамики функционального состояния проводили между ШГФ, ПКФ и БФ. Другие формы БАС в анализ не включали в связи с малочисленностью выборки.

Динамика функционального состояния по шкале ALS FRS-R

При включении в исследование и в процессе динамического наблюдения все исследуемые больные с разными формами БАС не имели статистически значимых различий по шкале ALS FRS-R (таблица 6). При первом осмотре медиана данного показателя при ШГФ составила 38,5 баллов ($Q_1=29,0$, $Q_3=42,5$) при ПКФ – 35 баллов ($Q_1=30,0$, $Q_3=41,0$) и при БФ 37 баллов ($Q_1=34,0$, $Q_3=43,0$) ($p=0,442$). В динамике через 6 месяцев – 28 ($Q_1=22,0$, $Q_3=36,0$), 25,5 ($Q_1=21,0$, $Q_3=32,0$) и 29 баллов ($Q_1=25,0$, $Q_3=36,0$) соответственно ($p=0,316$).

Таблица 6 – Динамика функционального состояния больных БАС по шкале ALS FRS-R

Форма БАС	Оценка по шкале ALS FRS-R, баллы					
	на момент включения в исследование			в динамике через 6 месяцев		
	Медиана	Q1	Q3	Медиана	Q1	Q3
ШГФ	38,5	29,0	42,5	28,0	22,0	36,0
ПКФ	35,0	30,0	41,0	25,5	21,0	32,0
БФ	37,0	34,0	43,0	29,0	25,0	36,0

Полученные данным можно объяснить тем, что пациенты, имеющие функциональный дефицит на разных уровнях по цереброспинальной оси, и соответственно различные фенотипические особенности, могут иметь снижение оценки в разных подшкалах ALS FRS-R, при этом в сумме общий балл варьирует незначительно.

Мониторинг ИМТ

В процессе прогрессирования заболевания у пациентов проводился контроль массы тела, подробнее в таблице 7. При ШГФ ИМТ составил 24,6 кг/м² ($Q_1=22,4$, $Q_3=26,7$), при ПКФ – 24,7 кг/м² ($Q_1=21,9$, $Q_3=26,7$), при БФ – 21,9 кг/м² ($Q_1=20,4$, $Q_3=23,8$), и на этом этапе статистически значимо не отличался при различных формах БАС ($p=0,019$). В динамике через 6 месяцев у пациентов с ШГФ

ИМТ снизился до 23,3 кг/м² (Q₁=20,9, Q₃=25,3), у пациентов с ПКФ – до 23,6 кг/м² (Q₁=21,0, Q₃=26,2) и с БФ – до 19,6 кг/м² (Q₁=18,8, Q₃=22,9).

Таблица 7 – Динамика индекса массы тела больных при разных формах БАС

Форма БАС	ИМТ, кг/м ²					
	на момент включения в исследование (p=0,019)			в динамике через 6 месяцев (p=0,006)		
	Медиана	Q1	Q3	Медиана	Q1	Q3
ШГФ	24,6	22,4	26,7	23,3	20,9	25,3
ПКФ	24,7	21,9	26,7	23,6	21,0	26,2
БФ	21,9	20,4	23,8	19,6	18,8	22,9

Данные исследования показали, что у пациентов с разными формами БАС ИМТ в процессе прогрессирования заболевания статистически значимо отличался (p=0,006) и наиболее быстро снижался у пациентов с БФ.

Мониторинг функции внешнего дыхания

В результате поражения мотонейронов, иннервирующих дыхательную мускулатуру, у больных БАС постепенно появляются признаки прогрессирующей ДН.

Учитывая то, что ДН развивается на разных сроках течения заболевания и является частой причиной смерти при БАС, мониторинг функции дыхания регулярно проводили для определения дальнейшей тактики ведения пациентов. Спирометрию выполняли для выявления риска развития дыхательных расстройств, что особенно важно перед планируемой гастростомией. В данном исследовании показана динамика изменения ЖЕЛ в течение 6 месяцев.

Спирометрию проводили пациентам на момент включения в исследование 134 пациентам. Функцию внешнего дыхания не исследовали пациентам, находящимся на ИВЛ (4 пациента с ПКФ, 1 – с ШГФ, 1 – с БФ) и длительно использующим НИВЛ (пациентка с ПМА использовала аппарат НИВЛ до 22 часов в

сутки), а также пациентам с гастростомой. У 3 больных с БФ на момент первого обращения невозможно было выполнить исследование из-за трудности обхватить мундштук при выраженной слабости лицевой мускулатуры.

На момент включения в исследование по уровню ЖЭЛ группы не имели статистически значимых различий ($p=0,075$). У пациентов с ШГФ этот показатель составил 91,0% ($Q_1=77,5$, $Q_3=99,5$), с ПКФ – 83,0% ($Q_1=67,0$, $Q_3=100,0$), БФ – 85,0% ($Q_1=57,0$, $Q_3=92,0$).

В динамике спирометрию выполняли 111 пациентам. Уровень ЖЭЛ в динамике у пациентов с ШГФ и ПКФ составил 62,5% ($Q_1=51,0$, $Q_3=82,0$ и $Q_1=50,0$, $Q_3=79,0$ соответственно), у пациентов с БФ уровень ЖЭЛ составил 45% ($Q_1=32,0$, $Q_3=69,0$). Данные исследования ЖЭЛ статистически значимо отличались при различных формах БАС ($p=0,025$), наибольшее снижение ЖЭЛ было отмечено при БФ (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика значений ЖЭЛ при разных формах БАС

Форма БАС	ЖЭЛ, %					
	на момент включения в исследование, (n=134)			в динамике через 6 месяцев, (n=111)		
	Медиана	Q1	Q3	Медиана	Q1	Q3
ШГФ	91,0	77,5	99,5	62,5	51,0	82,0
ПКФ	83,0	67,0	100,0	62,5	50,0	79,0
БФ	85,0	57,0	92,0	45,0	32,0	69,0

Таким образом, прогрессирование заболевания при БФ сопровождалось выраженным уменьшением ЖЭЛ - на 40% в течение 6 месяцев наблюдения, тогда как при ШГФ и ПКФ отмечали менее выраженное снижение этого показателя - на 28,5%, и 20,5% соответственно.

Оценка дизартрии по шкале Hillel в динамике

У большинства пациентов с ШГФ и ПКФ на момент включения в исследование наблюдались изменения артикуляции и резонанса голоса, скорости речи,

вместе с тем, речь была понятна окружающим. Больным иногда приходилось повторять отдельные слова, но состав и продолжительность фраз не были изменены. Медиана оценки по шкале дизартрии составила 8 ($Q_1=7,0$, $Q_3=10,0$) и 10 баллов ($Q_1=7,5$, $Q_3=10,0$) соответственно.

При БФ в этот период нарушение речи варьировало от значительно замедленной и редко требующей повторения (6 баллов) до необходимости использования только невербального общения, когда больные использовали голос только для выражения утверждения или отрицания (2 балла), медиана составила 6 баллов ($Q_1=3,0$, $Q_3=7,0$).

Через 6 месяцев у пациентов с ШГФ и ПКФ медиана оценки по шкале дизартрии снизилась до 7 баллов и повторение слов требовалось чаще, а у пациентов с БФ – снизилась до 1 балла. Речь только для выражений эмоций или отрицания (2 балла) могли использовать 10 больных, из них по 3 человека имели БФ и ШГФ, и по 2 – ПГФ и ПКФ. У 29 больных (22 больных БФ, 5 – ШГФ, 2 – ПКФ) развилась анартрия (1 балл), при которой голос может использоваться только при плаче или выражении боли.

Как видно из таблицы 9 скорость прогрессирования дизартрии была максимальной у больных БФ, что статистически значимо отличалось от скорости нарастания речевых нарушений при других формах на двух этапах исследования ($p < 0,001$).

Таблица 9 – Оценка дизартрии по шкале Hillel в динамике

Форма БАС	Оценка по шкале дизартрии Hillel, баллы					
	на момент включения в исследование			в динамике через 6 месяцев		
	Медиана	Q1	Q3	Медиана	Q1	Q3
ШГФ	8,0	7,0	10,0	7,0	4,5	9,0
ПКФ	10,0	7,5	10,0	7,0	6,0	9,0
БФ	6,0	3,0	7,0	1,0	1,0	4,0

Результаты исследования показали, что наибольший риск развития анартрии и быстрого прогрессирования дизартрии отмечен у пациентов с БФ: от 6 до 1 балла по шкале Hillel в течение 6 месяцев. Это определяет необходимость динамического наблюдения пациентов с различными формами БАС и выявления дизартрии для своевременного обучения средствам АК.

3.5. Оценка стадии и темпа прогрессирования заболевания

При каждом осмотре пациента с БАС оценивали стадию развития заболевания для определения дальнейшей тактики ведения. На момент первого обращения стадии заболевания определяли у всех 162 пациентов.

Структура стадий заболевания была представлена следующим образом: 2 стадия заболевания была диагностирована у 19 человек (11,7%), 3 стадия – у 56 человек (34,6%), 4А и 4В стадии у 46 пациентов (28,4%) и 35 пациентов (21,6%) соответственно. 6 пациентов (3,7%) уже находились на ИВЛ на момент включения в исследование и были отнесены к 5 стадии (рисунок 4).

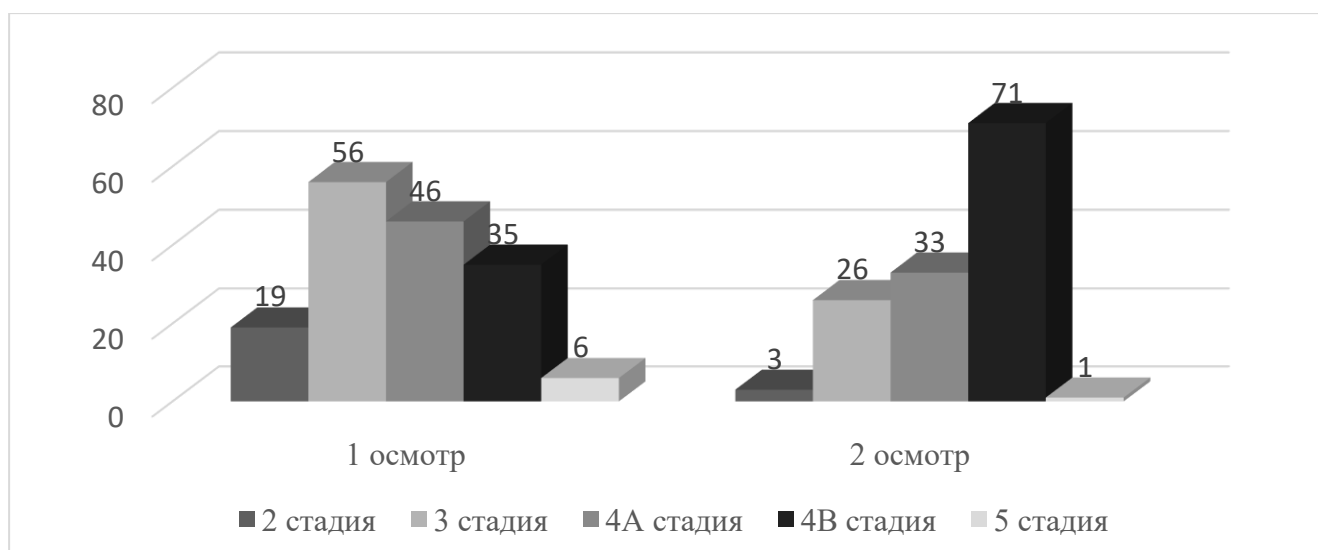


Рисунок 4 – Распределение пациентов по стадиям развития заболевания в динамике

Пациенты на 2 стадии заболевания, как правило, обращались после выписки из стационара с впервые установленным диагнозом, среди них 10 пациентов с ШГФ, 3 – с БФ, 2 – с ПКФ, 3 – с ПМА и 1 – с ПГФ.

3 стадия была определена у большинства пациентов и характеризовалась генерализацией процесса, вовлечением мотонейронов на 3 уровнях. На момент осмотра на этой стадии были 25 пациентов с ШГФ, 20 – с ПКФ, 9 – с БФ, по 1 ПГФ и ВФ.

4А стадия, характеризующаяся наличием показаний к гастростомии, была определена у 46 пациентов, из них только у 7 гастростомия была установлена. Большее количество пациентов на этой стадии имели БФ – 16 пациентов, 12 пациентов с ШГФ, 15 – с ПКФ, 2 – ПГФ и 1 – ПМА.

4В стадию наблюдали у 10 пациентов с ШГФ, 6 пациентов с ПКФ, 16 - БФ, 1 – ПГФ, 2 – ПМА. У 6 пациентов (6,37%) была определена 5 стадия уже находившихся на ИВЛ на момент обращения в кабинет ПМП.

В динамике через 6 месяцев стадия заболевания была определена у 82,7% от первоначального количества пациентов, участвующих в исследовании – у 134 пациентов. 2 стадия заболевания сохранилась лишь у 2,2% (2 пациентов с ШГФ и 1 - с ПМА), 3 стадия у 19,4% (26 пациентов), из них 9 с ШГФ, 11 с ПКФ, 4 с БФ, по 1 с ПМА и ВФ). На 4А стадии находились 24,6% пациентов (33 человека), из них 13 с ШГФ, 12 – ПКФ, 7 – БФ, 1 – ПМА. Количество пациентов на 4В стадии увеличилось до 53% (71 пациент). 5 пациентов из 6, находившихся на ИВЛ к данному периоду умерли.

Исследование 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.

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 10 – Темп прогрессирования при различных формах БАС
(3 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 11 – 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, %	0,0	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 в течение всей болезни. Динамика ТП наглядно представлена на рисунке 5.

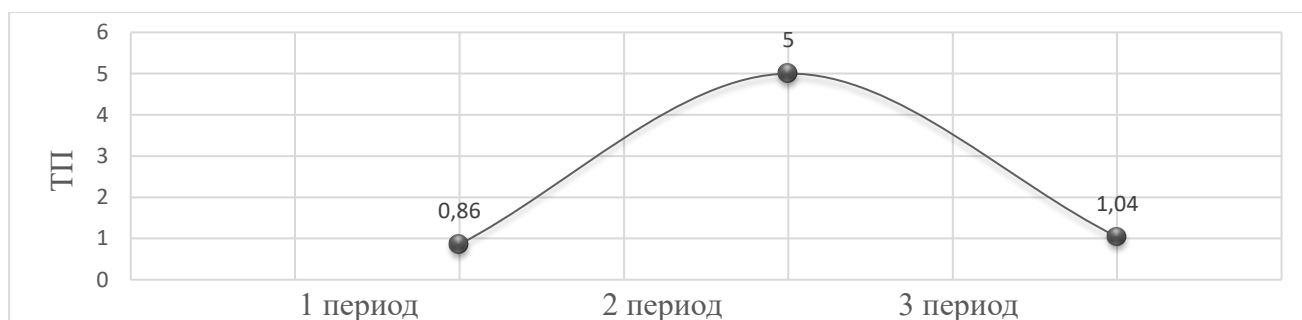


Рисунок 5 – Динамика темпа прогрессирования БАС в условных показателях
($p<0,001$)

Как видно на рисунке 5, отмечается неравномерный ТП заболевания с тенденцией к его замедлению по достижении поздней стадии и на фоне проводимой симптоматической терапии.

Учитывая неравномерный темп прогрессирования БАС, необходимо системное динамическое наблюдение больных с целью диагностики и коррекции симптомов заболевания и своевременного обсуждения дальнейшей тактики ведения совместно с пациентом.

3.6. Наблюдение пациентов в течение последнего месяца жизни

В течение последнего месяца жизни были осмотрены 74 пациента.

Функциональное состояние пациентов с БАС в конце жизни, оцениваемое по шкале ALS FRS-R, соответствовало 19,0 баллам ($Q_1=13,0$, $Q_3=24,8$). При разных формах БАС данная оценка статистически значимо не отличалась ($p=0,385$) и составила у больных ШГФ 19 баллов ($Q_1=12,0$; $Q_3=25,0$), ПКФ – 17 баллов ($Q_1=12,0$; $Q_3=22,8$), БФ – 22 балла ($Q_1=15,3$; $Q_3=27,0$) (таблица 12).

Таблица 12 – Функциональное состояние пациентов по шкале ALS FRS-R в течение последнего месяца жизни

Форма БАС	Оценка по шкале ALS FRS-R, баллы ($p=0,385$)		
	Медиана	Q1	Q3
ШГФ	19,0	12,0	25,0
ПКФ	25,0	21,0	32,0
БФ	27,0	22,0	34,0

Большинство пациентов в этот период испытывали трудности коммуникации в связи с нарушением речи. Медина степени тяжести дизартрии по шкале Hillel составила 1,0 балл ($Q_1=1,0$, $Q_3=4,0$). Лишь у 1 пациента (1,4%) отсутствовали признаки дизартрии. 16 пациентов (21,6%) с дизартрией были доступны продуктивному речевому контакту, имели оценку 5 и более баллов по шкале Hillel. 12 пациентов (16,2%) страдали выраженной дизартрией от 2 до 4 баллов, а у 40 пациентов (54,1%) развилась анартрия (1 балл по шкале Hillel).

При сравнении выраженности дизартрии в конце жизни при различных формах БАС, было показано, что наиболее грубые расстройства речи до полной анартрии возникают при БФ – 1 балл ($Q_1=1,0$; $Q_3=1,0$). В меньшей степени прогрессировали нарушения речи при ШГФ – до 3 баллов ($Q_1=1,0$; $Q_3=6,5$) и ПКФ до 3,5 балла ($Q_1=1,3$; $Q_3=5,0$), ($p<0,001$), что наглядно продемонстрировано в таблице 13.

Таблица 13 – Оценка степени выраженности дизартрии по шкале Hillel в течение последнего месяца жизни ($p<0,001$)

Форма БАС	Оценка по шкале дизартрии Hillel, баллы		
	Медиана	Q1	Q3
ШГФ	3,0	1,0	6,5
ПКФ	3,5	1,3	5,0
БФ	1,0	1,0	1,0

Большинство пациентов – 81,1% (60 человек) имели тяжелую степень дисфагии, из них 26 пациентам (35,1%) была установлена гастростома, двоим (2,7%) – назогастральный зонд, 32 пациента (43,2%) могли питаться только протертой пищей, но отказывались от ЧЭГ. Умеренную и легкую степень дисфагии наблюдали у меньшего числа пациентов – 5 (6,8%) и 8 пациентов (10,8%) соответственно, и лишь 1 больной (1,4%) не имел нарушений глотания.

Признаки ДН были выявлены у подавляющего большинства больных – 90,5% (67 пациентов) в разной степени выраженности. Из них НИВЛ уже использовали 29,9% (20 пациентов), в одном из которых применение НИВЛ сочеталось с пероральным приемом морфина. На ИВЛ находилось 9% (6 пациентов).

Кроме дизартрии, дисфагии и дыхательной недостаточности заболевание сопровождалось другими тяжелыми симптомами: болевой синдром присутствовал у 43,2% больных (32 пациента), отеки конечностей в сочетании с глубокими парезами – у 23% (17 пациентов), запоры у 66,2% (49 пациентов), спазмы жевательной мускулатуры у 5,4% (4 пациента), ларингоспазмы у 8,1 % (6 пациентов).

3.7. Оценка выживаемости и неблагоприятные факторы прогноза течения БАС

Из общего количества пациентов 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.

Влияние возраста начала заболевания на выживаемость

Медиана срока наступления летального исхода в группах с дебютом заболевания в молодом возрасте (до 44 лет) составила $65,0 \pm 6,5$ месяцев (95% ДИ: 52,2- 77,8 месяцев), в среднем возрасте (45-59 лет) – $49,0 \pm 8,3$ месяцев (95% ДИ: 32,6 – 65,4 месяца), в старшей возрастной группе (60-74 года) – $31,0 \pm 2,8$ месяцев (95% ДИ: 25,4 – 36,6 месяцев), в группе с дебютом в 75 лет и старше – $24 \pm 1,8$ месяцев от начала первых симптомов (95% ДИ: 20,3 – 24,7 месяцев). Данные результаты продемонстрированы на рисунке 6.

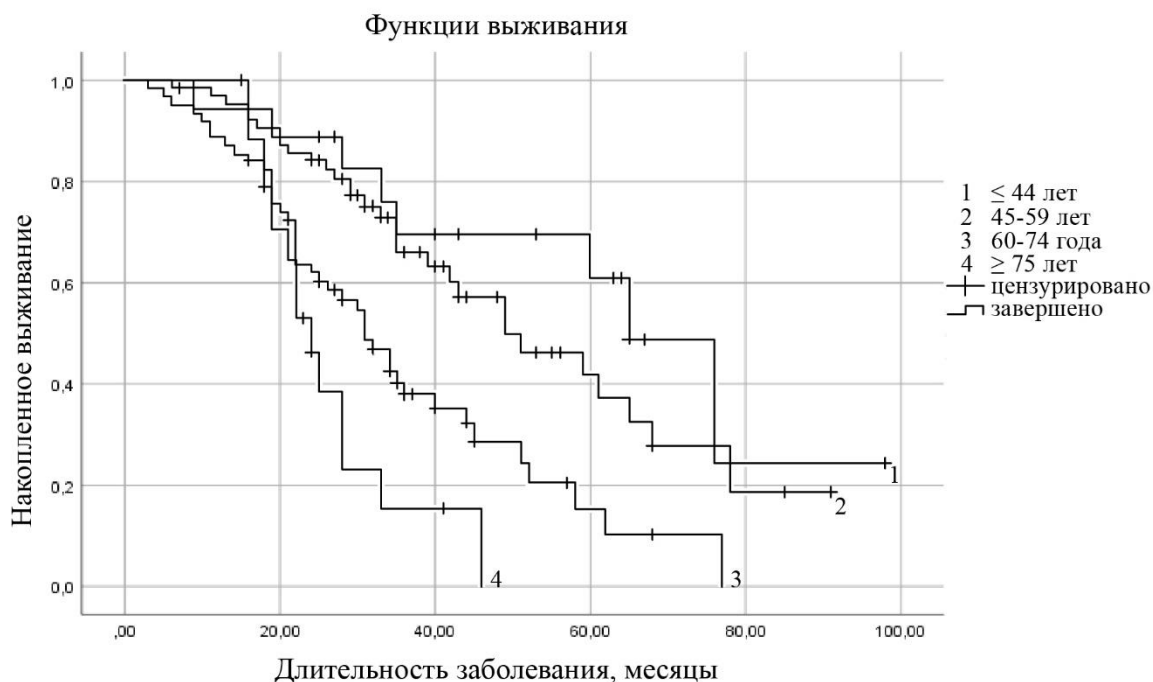


Рисунок 6 – Кривая Каплана-Мейера. Выживаемость пациентов с началом заболевания в различных возрастных группах БАС

Таким образом, одним из факторов, определяющих наиболее неблагоприятный прогноз течения БАС явился старческий возраст начала заболевания.

Влияние формы БАС на выживаемость

Наибольшая выживаемость была определена у пациентов с ШГФ и составила $51,0 \pm 8,8$ месяцев от начала первых симптомов. Наименьшая выживаемость была рассчитана у пациентов с ПГФ, при которой медиана срока наступления летального исхода – $11 \pm 2,2$ месяцев. Пациенты с ПКФ имели продолжительность жизни $49,0 \pm 9,6$ месяцев, больные БФ – значительно меньше – $24,0 \pm 1,7$ месяцев.

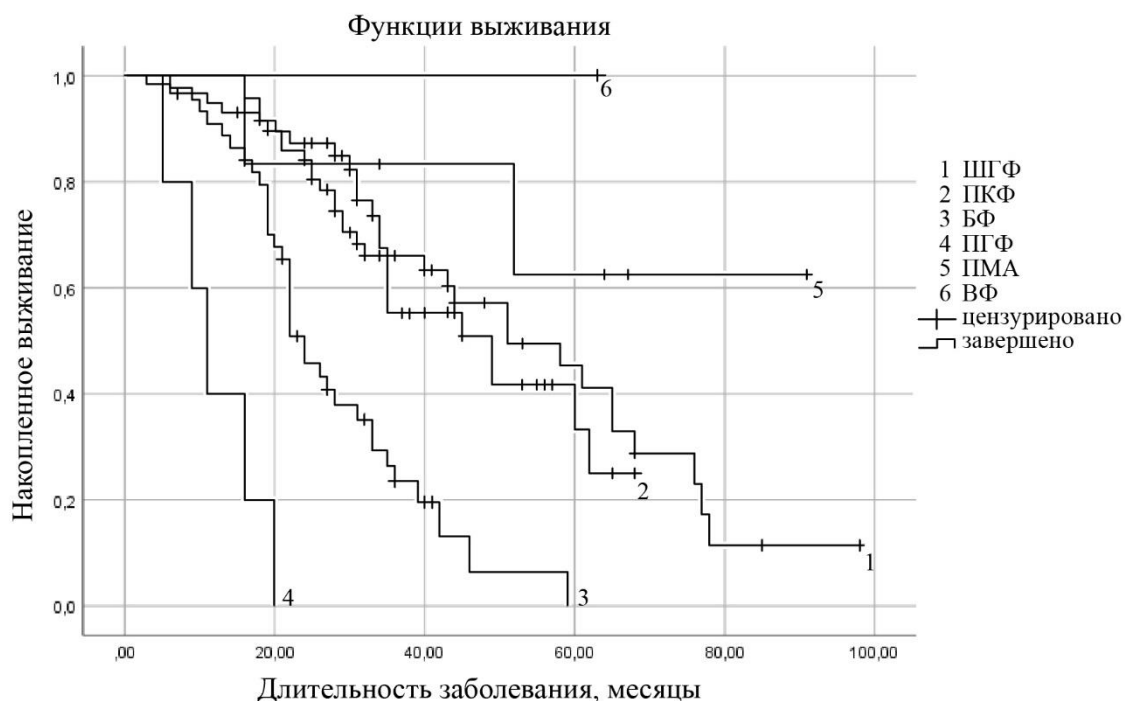


Рисунок 7 – Кривая Каплана-Мейера. Выживаемость при различных формах БАС

Итак, результаты исследования показали зависимость выживаемости от формы БАС (рисунок 7).

ИМТ до начала заболевания

Проводили анализ влияния ИМТ пациента до начала болезни на тяжесть течения болезни и его выживаемость. Оказалось, что пациенты с изначально низким ИМТ имеют риск более быстрого наступления летального исхода на фоне прогрессирования БАС и более низкую выживаемость, что подтверждено положительной корреляционной связью ($\rho=0,291$, $p=0,001$).

Для определения зависимости выживаемости от ИМТ был дополнительно проведен регрессионный анализ по формуле: $Y=bX+a$, где y – выживаемость, b – коэффициент регрессии ИМТ, a – константа. Характеристикой качества регрессионной модели является показатель R-квадрат. Согласно таблице 14 данный показатель равен 0,089, что означает, что 8,9% вариации выживаемости связано с вариацией ИМТ.

Таблица 14 – Сводка для модели

R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки
0,298	0,089	0,079	0,221

В таблице 15 представлены коэффициенты регрессионной модели.

Таблица 15 – Коэффициенты регрессионной модели

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
	B	Стандартная ошибка	Бета		
Константа	0,318	0,112		2,829	0,006
ИМТ, кг/м ²	0,014	0,005	0,298	3,008	0,003

Таким образом, регрессионная модель выглядит следующим образом:
 $y=0,318+0,014*\text{ИМТ}$

У пациента с ИМТ 22 кг/м² на момент начала первых симптомов, выживаемость составит 0,626.

Таблица 16 – Дисперсионный анализ

Модель	Сумма квадратов	Степень свободы	Средний квадрат	F	Значимость
Регрессия	0,440	1	0,440	9,051	0,003
Остаток	4,524	93	0,049		
Всего	4,964	94			

Согласно проведенному дисперсионному анализу (таблица 16), где $F=9,051$, $p=0,003$, с вероятностью в 97% возможно утверждать, что выживаемость зависит от ИМТ.

Итак, низкий ИМТ до начала заболевания являлся неблагоприятным прогностическим фактором и определял низкую выживаемость при БАС.

Зависимость срока наступления летального исхода от степени тяжести дисфагии

Степень тяжести дисфагии определяли в баллах по соответствующей подшкале ALS FRS-R, характеризующей функцию глотания (таблица 24 в Приложении). 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 8). При этом медиана данного периода наблюдения составила $6,0 \pm 0,7$ месяцев (95% ДИ: 4,7 – 7,3 месяца).

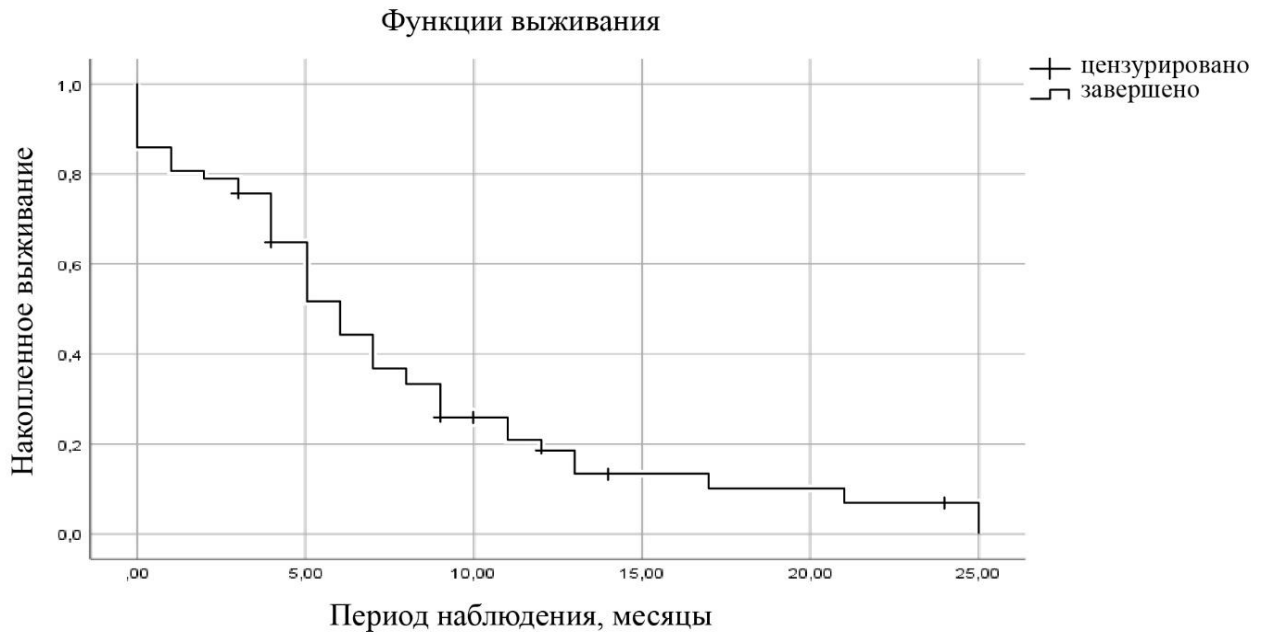


Рисунок 8 – Кривая Каплана-Мейера. Выживаемость пациентов при тяжелой степени дисфагии

Анализ выживаемости у пациентов с тяжелой степенью дисфагии показал ухудшение прогноза заболевания. Показано, что тяжелая степень дисфагии является неблагоприятным прогностическим фактором течения заболевания, при котором выживаемость составляет $6,0 \pm 0,7$ месяцев.

Были выявлены 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, выживаемость при которых была минимальной 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.

ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ

ТЕРАПИЯ БАС

4.1. Патогенетическая терапия

За период исследования 58 человек (35,8%) сообщали об использовании рилузола, из них только 22,4% (13 человек) начали прием препарата в ранние сроки заболевания после установления диагноза – от 1 до 6 месяцев. Остальные 77,6% - 44 пациента принимали препарат спустя 6 месяцев и позже, уже при наличии выраженного неврологического дефицита.

Длительность приема препарата варьировала: рилузол в дозе 100 мг/сут менее 6 месяцев принимали 27 пациентов (16,7%), от 6 месяцев до 1 года – 15 пациентов (9,3%), более 1 года – 16 пациентов (9,9%). У многих в связи с невозможностью покупки рилузола в российских аптеках курс приема препарата был прерывистый. Как правило, в течение нескольких месяцев пациенты самостоятельно прекращали прием препарата в связи с побочными эффектами (появлением боли в эпигастрии, головокружением, нарушением функции печени), либо через год и более при отсутствии очевидного положительного эффекта и нарастании симптомов заболевания. Большая часть пациентов рилузол не принимала (64,2% - 104 человека).

Эдаравон внутривенно капельно в соответствии со схемой в инструкции препарата, рекомендованной при БАС, получали 7 пациентов – 4,3%. Во всех случаях прием эдаравона сочетался с рилузолом.

В связи с небольшим количеством пациентов, принимающих патогенетическую терапию, а также непостоянный курс приема рилузола, выживаемость и влияние на прогрессирование заболевания у данных пациентов отдельно не исследовали.

4.2. Симптоматическая терапия

Оценку симптомов заболевания в динамике и симптоматическую терапию проводили у 111 пациентов основной группы (68,5%), наблюдавшихся в кабинете ПМП. Пациенты группы сравнения получали консультации нерегулярно и наблюдались в поликлинике (51 пациент - 31,5%).

4.2.1. Коррекция нарушений питания при дисфагии у пациентов с БАС

При сборе жалоб и осмотре у пациентов уточняли наличие затруднений при глотании, появления ощущения сытости после приема пищи. Особое внимание уделяли косвенным признакам дисфагии: сиалореи (нарушению рефлекторного глотания слюны), изменению времени трапезы и объема потребляемой пищи, а также снижению массы тела по сравнению с периодом до развития заболевания. При дисфагии использовали медикаментозные методы (коррекция сиалореи), немедикаментозные (изменение консистенции пищи) и оперативное лечение (ЧЭГ при тяжелой степени дисфагии).

В качестве медикаментозной коррекции сиалореи у 41 пациента 36,9% основной группы рекомендовали amitriptilin. Подбор дозы препарата осуществляли в зависимости от выраженности сиалореи от 12,5 мг до 100 мг в сутки с постепенной титрацией дозы. В связи с развитием побочных эффектов amitriptilina (головокружение, шаткость при ходьбе) у части больных (16 человек - 14,4%) использовали трансдермальные системы со скополамином, а у 3 пациентов (2,7%) применяли ботулинотерапию – введение ботулотоксина типа А под контролем ультразвукового датчика. У 2 пациенток сиалорея прекратилась на несколько месяцев, а у 1 пациентки ботулинотерапия не оказала ожидаемого эффекта.

При удлинении времени приема пищи, уменьшении объема порций и прогрессирующей потере массы тела в течение нескольких месяцев рекомендовали

увеличение калорийности пищи, в том числе использование сиппинга – перорального потребления специализированного лечебного питания маленькими глотками.

Всем пациентам с ранними признаками дисфагии рекомендовали изменение консистенции пищи. При нарушении глотания твердой пищи рекомендовали измельчение пищи с помощью блендера, исключение сыпучих веществ из пищевого рациона (орехи, печенье). При нарушении глотания жидкой пищи предлагали использование загустителей домашнего приготовления или промышленного. В качестве загустителей домашнего приготовления предлагали использовать отвар из овсяных хлопьев, желатин, крахмал. Несмотря на экономическую выгоду, частота приготовления домашнего загустителя с использованием крахмала была ограничена в связи с риском появления запоров.

Для коррекции питания, профилактики аспирационной пневмонии и алиментарной недостаточности всем пациентам с тяжелой степенью дисфагии рекомендовали ЧЭГ. При отсутствии тяжелой степени дисфагии, но при тенденции к снижению ЖЭЛ до 50% с пациентами обсуждали вопрос о целесообразности установки гастростомы в связи с риском нарастания дыхательных расстройств после данной манипуляции в будущем.

В части случаев мы наблюдали запоздалое обращение пациентов по поводу дисфагии (12 больных - 7,4%), когда ЖЭЛ была ниже 50%, и возникал риск развития дыхательных расстройств в раннем периоде после выполнения ЧЭГ. Это свидетельствует о том, что пациентам с БАС необходимо динамическое наблюдение и регулярный мониторинг функции глотания и ЖЭЛ для своевременного выявления показаний к ЧЭГ.

У 3 пациентов с БФ при выраженной дисфагии и чувством голода к моменту гастростомии было невозможно достоверно оценить функцию внешнего дыхания из-за слабости мимических мышц и невозможности плотно обхватить тубус спирометра. Однако, несмотря на высокий риск дыхательных расстройств, пациенты отказались от постановки назогастрального зонда и приняли решение

выполнить ЧЭГ. Из них у одной пациентки удалось добиться увеличения выживаемости, она прожила еще 1 год после гастростомии, последние 6 месяцев на НИВЛ. 2 пациента с ЖЭЛ 20% прожили 3 месяца после ЧЭГ.

Выполнение ЧЭГ рекомендовали 112 пациентам (69,1%) из общей выборки. Из них 11 больных (9,8%) сразу согласились на данную манипуляцию, больше половины пациентов (62 человека – 55,4%) заявляли о необходимости отсрочить решение о ЧЭГ, а 39 пациентов (34,8%) категорически отказались.

47 пациентам (42,3% основной группы группы) выполнили ЧЭГ в плановом порядке. Медиана ЖЭЛ перед ЧЭГ составила 51,0% ($Q_1=43,0$, $Q_3=56,5$). Из них 35 пациентов - 74,5% после плановой ЧЭГ отметили положительные результаты использования гастростомы: появилось чувство насыщения, исчезло эмоциональное напряжение, которое пациенты испытывали ранее во время приема пищи, опасаясь аспирации. Остальные 12 пациентов (25,5%) использовали гастростому только для введения воды и продолжали питаться через рот. 26 пациентов (55,3%) отмечали меньшую утомляемость или меньшее время, затрачиваемое на прием пищи. 32 человека (68,1%) высказались о том, что согласились бы на операцию раньше, если бы правильно оценили ее преимущества.

В связи с ожидаемым положительным влиянием нутритивной поддержки на стабилизацию массу тела и на прогноз заболевания, у больных осуществляли контроль массы тела до и после гастростомии.

Гастростомия способствовала предотвращению дальнейшей потери массы тела у 24 пациентов (70,6%), а у 10 пациентов (29,4%) масса тела продолжала снижаться. У 34 пациентов на фоне питания через гастростому на протяжении 3-х месяцев болезни несмотря на прогрессирование дисфагии, масса тела не уменьшалась и составляла до ЧЭГ 59 кг ($Q_1=49,5$, $Q_3=68,5$) и через 3 месяца после ЧЭГ – 58,5 кг ($Q_1=48,0$, $Q_3=68,3$) ($p=0,559$). Однако даже пациенты, у которых продолжалась потеря массы тела после проведения ЧЭГ, заявили об улучшении качества жизни в виде уменьшения времени приема пищи и утомляемости во время еды. У 27,7 % пациентов с выполненной ЧЭГ (13 человек) в связи с

выраженными парезами невозможно было точно измерить массу тела до и после гастростомии.

Выполнение гастростомии – непростое решение для пациентов и их родственников. Этот метод коррекции дисфагии часто расценивался больными, как смирение с болезнью на последнем жизненном этапе. Основными причинами отказа больных от ЧЭГ были страх оперативного вмешательства и косметического дефекта, а также отсутствие поддержки со стороны семьи или неуверенность родственников в возможности ухода за гастростомой.

К нежелательным явлениям после гастростомии относили подтекание желудочного сока на кожу с развитием ее мацерации в 19,1% случаев – у 9 пациентов, при этом проводили коррекцию фиксации гастростомической трубки.

Развитие гипергрануляций вокруг гастростомы наблюдали у 10 больных (21,3%): у 4 пациенток уже в течение 2 месяцев после ЧЭГ, в других случаях спустя 5 месяцев и более. Для профилактики и лечения разрастания гипергрануляций рекомендовали местное лечение, проводили дополнительный инструктаж родственников по уходу за гастростомой.

Только у одной больной возникло осложнение в виде абсцесса передней брюшной стенки, потребовавшее стационарного лечения в течение трех недель. Трех пациенткам (6,38%) были установленные баллонные гастростомы. Двое из них использовали низкопрофильные гастростомы для уменьшения косметического дефекта.

«Бампер» синдром (разрастание слизистой оболочки над диском для внутренней фиксации с закупоркой внутреннего отверстия трубки) был у двоих пациенток (4,3%), он развился через 2 и 6 месяцев после выполнения ЧЭГ и сопровождался интенсивной болезненностью брюшной стенки в области выхода гастростомы, которая была удалена в эндоскопическом отделении. «Бампер» синдром в данных случаях объяснялся погрешностями ухода за гастростомой. В первом случае пациентка отказалась от повторной гастростомии, продолжала питаться через рот порциями протертой пищи не более 100 мл за 1 прием и

умерла через 3 месяца. Во втором случае пациентка постоянно использовала НИВЛ до 23 часов в сутки с перерывами на еду и чистку зубов после приема лоразепама. Вопрос о повторной гастростомии не обсуждался в связи с тяжестью состояния больной. В течение 2 месяцев пациентка продолжала питаться через рот. Смерть наступила через 2 месяца после удаления гастростомы на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности и тяжелой степени дисфагии.

После перевода на ИВЛ по экстренным показаниям гастростомию выполняли 14 пациентам (8,6% от общего количества больных), из них 13 пациентам гастростомию выполняли эндоскопическим путем. Одному пациенту – с использованием доступа по Кадеру, который считается менее предпочтительным и более травматичным, так как несет больше риска послеоперационных осложнений. У данного пациента к тому же вместо гастростомического набора был использован мочевого катетер Фоллея, через три недели после операции пациент скончался от инфекционных осложнений (гнойный перитонит).

Питание через назогастральный зонд проводили 2 пациентам (1,2%) в случае развития тяжелой дисфагии и отказа пациентов выполнять гастростомию. По экстренным показаниям в ОРИТ также получали питание через назогастральный зонд 8 пациентов (4,9%), находившихся на ИВЛ.

Наше исследование показало, что плановая ЧЭГ – достаточно безопасная хирургическая манипуляция, при которой серьезные осложнения были редкостью. Ни один пациент не умер в периоперационном периоде, а медиана выживаемости пациентов после ЧЭГ составила 35 месяцев ($Q_1=30,5$, $Q_3=39,5$).

В подавляющем большинстве случаев гастростомия оказывала положительное влияние на течение болезни: предотвращала дальнейшее снижение массы тела, купировала такие тяжелые симптомы, как чувство голода и эмоциональное напряжение, а также страх аспирации пищей, облегчала уход за больными.

4.2.2. Коррекция дыхательной недостаточности при БАС

При клиническом осмотре пациентов обращали внимание на наличие тахипноэ, ортопноэ, вовлечения вспомогательной мускулатуры в акт дыхания, парадоксального абдоминального дыхания и симптомов гиповентиляции (нарушение сна, утренняя головная боль, утомляемость).

На 4В стадии болезни в связи с появлением симптомов ДН важную роль играла респираторная поддержка и медикаментозная коррекция симптомов диспноэ. На этой стадии на момент включения в исследование находилось 21,6% (35 пациентов) из общей выборки и 53% (71 пациент) среди пациентов, исследованных повторно через 6 месяцев.

Ларингоспазмы в течение всего заболевания отмечали 24,3 % - 18 пациентов. Для уменьшения ларингоспазмов и тревожности при диспноэ обсуждали вопрос назначения бензодиазепинов, которые могут влиять на эти симптомы, но не влиять на прогноз заболевания.

Бензодиазепины получали 25 пациентов - 22,5% основной группы. Из них эпизодически при ларингоспазмах лоразепам или аналоги (диазепам, клоназепам) получали 12 пациентов, и регулярно при диспноэ в сочетании с НИВЛ – 13 пациентов. Лоразепам обладает преимуществом (коротким действием, лучшей переносимостью) по сравнению с аналогами. К сожалению, в России лоразепам реализуется только в аптеках Москвы, это определило его низкую доступность для жителей Санкт-Петербурга.

Морфин в дозе 30 мг в сутки перорально получала одна пациентка при сочетании диспноэ и болевого синдрома в 10 баллов по НОШ. В данном случае был достигнут значительный положительный эффект в виде купирования болевого синдрома и одышки.

Признаки ДН носили неспецифический характер у 28 пациентов (17,3%): частые ночные пробуждения, дневная сонливость, повышенная утомляемость, утренняя головная боль.

Пациентам по показаниям, включающим симптомы гиповентиляции и/или данные ночной пульсоксиметрии (снижение сатурации <88% в течение более 5 минут подряд), рекомендовали использование НИВЛ. 4 пациента при симптомах гиповентиляции отказались от проведения ночной пульсоксиметрии и НИВЛ, ссылаясь на неизбежное прогрессирование и исход болезни.

НИВЛ применяли у 41 пациента основной группы (36,9%), что позволило уменьшить симптомы гиповентиляции, такие, как нарушение сна, утренняя головная боль, дневная сонливость. В последствие в связи с неэффективностью НИВЛ 2 пациентов были переведены на ИВЛ через трахеостому в плановом порядке.

Использование НИВЛ в домашних условиях способствовало снижению беспокойства перед будущим у 22 пациентов (19,8%) и позволило исполнить волю пациентов остаться дома в терминальной стадии болезни.

4.2.3. Альтернативная коммуникация при нарушениях речи у больных БАС

Целью использования АК у больных БАС является обеспечение эффективности коммуникаций на максимально длительный срок.

В результате быстро прогрессирующей дизартрии, особенно при БФ, естественная речь вскоре становится неспособной удовлетворить ежедневные потребности пациентов в общении. Особую важность приобретает повышение осведомленности пациентов и родственников о возможности использования методов АК и важности поддержания общения между ними. Мероприятия по поддержке возможности общения следует рассматривать как одно из составляющих паллиативной помощи.

Индивидуально подобранные средства АК и их адаптация к изменяющимся потребностям пациентов могут позволить обеспечить автономию на поздних стадиях заболевания.

Для всех пациентов с нарушениями речи, наблюдавшимся в кабинете ПМП, мы предлагали средства АК. Каждый метод коммуникации выбирали в зависимости от клинической картины заболевания (наличия и сочетания парезов рук и мышц шеи, выраженности дизартрии). В качестве средств АК рекомендовали использовать таблицы, алфавит, пиктограммы и технические средства (планшеты, ассистивные трекеры, специальные программы и приложения для смартфонов и компьютеров).

В программе обучения методам АК участвовали 79 пациентов (71,2%) основной группы.

Использование бумаги, досок со стирающимся маркером или планшета рекомендовали 41 пациенту (51,9%) с дизартрией и отсутствием выраженных парезов в руках. Большинство пациентов с БФ выбирали этот метод, как наиболее привычный. По мере нарастания парезов рук пациентам с выраженной дизартрией предлагали таблицы для общения.

Наиболее простая в использовании таблица для общения (алфавит) содержала буквы, сгруппированные по частоте использования и выделенные разными цветами. Этот метод был наиболее простым, его использовали 44 пациента (55,7%).

Расширенные таблицы для общения (пиктограммы) включали описание фраз и тем разговоров, наиболее часто используемых в жизненных ситуациях. Самые распространенные запросы больных классифицировали по темам и разделам. Пациенты рукой или глазами могли выделять раздел, а затем темы и фразы внутри каждого раздела. Пиктограммы совмещали с использованием алфавита 9 пациентов (11,4%).

Только 7 больных (8,9%) использовали приложения для смартфонов, которые воспроизводили звуки при нажатии на иконку с заранее записанным аудиотекстом. 14 пациентов (17,8%) применяли программы, которые помогали напечатать текст и преобразовывали его в голосовое сообщение, в том числе для общения по телефону. Тревожные кнопки использовали 7 пациентов (8,9%), коло-

кольчики – 3 пациента (3,8%) для привлечения внимания ухаживающего персонала или членов семьи (таблица 17).

При наличии анартрии и грубых парезов в руках до 0-1 балла 16 пациентам (20,3%) рекомендовали использовать ассистивный трекер. Это устройство представляет собой инфракрасную камеру, расположенную рядом с экраном, которая фокусируется на зрачке человека. С помощью направления взгляда на экране монитора компьютера, курсор перемещается в эту точку. Клик мыши осуществляется замедленным морганием. Таким образом, с помощью данного прибора можно использовать основные функции компьютера без участия рук и голоса.

9 пациентов (11,4%) успешно освоили ассистивные трекеры. Одна пациентка с бульбарной формой при анартрии постоянно использовала трекер в течение четырех месяцев до самой смерти, ей удавалось печатать тексты на компьютере с высокой скоростью, без задержки отвечать на вопросы собеседника и даже продолжать писать стихи. Пациентка с пояснично-крестцовой формой на ИВЛ на момент окончания исследования продолжала использовать трекер несколько раз в день по 2 часа для общения с близкими. Большинство больных могли использовать трекер в положении сидя для общения с родственниками и в сети интернет.

Использование ассистивных трекеров давалось нелегко для освоения пациентам, которые ранее активно не пользовались персональным компьютером. 5 семей вернули ассистивные трекеры в кабинет ПМП. Из них 2 пациентов отмечали быструю утомляемость глазодвигательных мышц, родственники остальных 3 пациентов ссылались на трудоемкость в использовании по сравнению с таблицами для общения.

Пациентам с умеренными парезами в руках и сложностью использования мыши и клавиатуры для ноутбука, рекомендовали использовать аэромышь, которая позволяет перемещать курсор по экрану с помощью легкого движения руки в воздухе.

Часть пациентов (12 человек – 15,2%), несмотря на невнятную для окружающих речь, в дальнейшем отказывались от средств АК. Это было связано с рядом причин, в том числе с отрицанием болезни, которое формировалось в качестве защитной реакции организма на тяжелое и фатальное заболевание. Родственники некоторых пациентов отказывались от освоения методов АК и общались исключительно с использованием мимики, взглядов и жестов. В качестве причин отказа от средств АК пациенты указывали на то, что они не могут полноценно заменить речь. Родственники и ухаживающие отвечали, что с помощью мимики, взглядов и жестов могут понять основные запросы больных, в то время как методы АК требуют дополнительного времени на освоение и терпения в использовании.

Таблица 17 – Методы альтернативной коммуникации

Методы АК	Количество пациентов	Доля, %
Использование бумаги, досок со стирающимся маркером, планшета рекомендовались при дизартрии и отсутствии выраженных парезов в руках	41	51,9
Таблица для общения (алфавит)	44	55,7
Расширенные таблицы с описанием жизненных ситуаций, тем и фраз (пиктограммы)	9	11,4
Приложения для смартфона с заранее записанными сообщениями	7	8,9
Программы для ПК, которые помогали напечатать текст и преобразовать его в голосовое сообщение, в том числе для общения по телефону	14	17,8
Тревожные кнопки	7	8,9
Колокольчики	3	3,8
Ассистивные трекеры	16	20,3
Аэромышь	6	7,6
Всего	79	100

Таким образом, внедрение средств АК в ежедневное использование при развитии и прогрессировании нарушений речи у пациентов с БАС требовало мотивации пациентов и членов их семей и могло быть полезным и целесообразным

при условии индивидуального подбора конкретных средств АК с учетом особенностей клинической картины, личности каждого пациента и возможностей членов их семей. Как показали наши наблюдения, используемые методы АК были значимы и целесообразны, так как позволяли продолжать активное общение пациентов и членов их семей, поддерживать эмоциональный контакт с родственниками и друзьями, а в ряде случаев даже поддерживать активную профессиональную или творческую деятельность больных, что, несомненно, способствовало улучшению качества жизни пациентов, несмотря на прогрессирование болезни.

4.2.4. Фармакотерапия болевого синдрома

На момент включения в исследование боль испытывали 47 пациентов - 29 % из общей выборки. 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., 2018).

В начале заболевания пациентов чаще беспокоили крампи в икроножных мышцах, больше ночное время, и фасцикуляции. Фасцикуляции приносили дискомфорт, но, как правило, не требовали приема препаратов. Крампи возникали у 6 пациентов - 12,5%, спастическая боль беспокоила 7 пациентов - 14,6%.

При спастической боли и крампи применяли миорелаксанты (баклофен, тизанидин). У 3 больных назначение миорелаксантов было ограничено в связи с побочными эффектами (общая слабость, сонливость, нарастание мышечной слабости в конечностях с нарушением функции опоры). При неэффективности или развитии побочных эффектов на фоне приема миорелаксантов использовали противоэпилептические средства (левитирацетам) или бензодиазепины (клоназепам, диазепам).

При развитии глубоких парезов вплоть до плегии в конечностях у 39,6% (19 пациентов) развивалась скелетно-мышечная боль, в связи с невозможностью самостоятельно поменять положение тела. Пациенты описывали по характеру боль в паретичных конечностей как «жгучую», «ноющую», «пронизывающую».

Смешанный характер боли, чаще артралгии в сочетании со скелетно-мышечной болью отмечали 15 пациентов - 31,9%. Как правило, артралгии возникли в плечевых суставах при формировании контрактур, а также в результате посттравматических изменений в связи с неправильным перемещением больного родственниками или ухаживающим персоналом.

Спондилогенный болевой синдром в сочетании с мышечно-тоническим синдромом в шейном или поясничном отделах позвоночника интенсивностью 2-5 баллов наблюдали у 34 пациентов - 21,7%. Боль в шейном отделе позвоночника рефлекторного мышечно-тонического генеза (3-4 балла по НОШ) появлялась у 28 пациентов (17,8%) в сочетании со слабостью мышц шеи и затруднениями при удерживании головы в вертикальном положении.

В качестве терапии ноцицептивной боли интенсивностью до 4 баллов (у 33 пациентов – 70,2%) назначали нестероидные противовоспалительные препараты, при хроническом болевом синдроме использовали противоэпилептические средства (габапентин, прегабалин). При интенсивном болевом синдроме в 7-8 баллов 4 пациента (8,5%) получали трамадол. Одна пациентка получала морфин перорально при болевом синдроме в 10 баллов.

Медина интенсивности боли по шкале НОШ составила 4,0 балла ($Q_1=3,0$, $Q_3=5,0$).

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

Через 6 месяцев после включения в исследование болевой синдром развивался у большего числа пациентов - 58 человек (35,8%). Медиана интенсивности болевого синдрома составляла 3,0 балла ($Q_1=2,0$, $Q_3=4,0$).

При осмотре пациентов в динамике боли также носили разнообразный характер: крампи и спастические боли встречались реже - по 8,6% (6 пациентов), скелетно-мышечная боль развивалась практически у половины пациентов – 48,3% (28 пациентов), смешанный характер боли был у 20 пациентов (34,5%).

Болевой синдром в сочетании с глубокими парезами нарушали сон у 28 пациентов (48,3%), приводя к частым пробуждениям в связи с потребностью поменять положение тела. Со слов родственников, болевой синдром существенно снижал качество жизни не только пациентов, но и ухаживающих членов семьи. Таким образом, несмотря на общее суждение о том, что боль не характерна для БАС, на поздних стадиях заболевания при развитии выраженных парезов и плегии этот симптом становится особенно значимым. Это обуславливает актуальность обучения родственников и ухаживающего персонала правильному позиционированию и рациональному перемещению больных.

Наши наблюдения показывают, что частота проявлений болевого синдрома при БАС является недооцененной.

4.2.5. Физическая и эрготерапия. Профилактика вторичных осложнений при двигательных расстройствах

Физическую и эрготерапию включали в комплекс мультидисциплинарной помощи у пациентов основной группы.

Физическую терапию рекомендовали пациентам со следующими симптомами: ограничение объема движений в суставах, спастичность, крампи, снижение толерантности к нагрузке, трудности откашливания. Эрготерапию использовали при затруднении выполнения бытовых навыков и самообслуживания.

Физическую терапию рекомендовали 68 больным (61,3%) основной группы, она включала комплекс индивидуальных упражнений (пассивные, пассивно-активные и активные) с учетом формулы двигательных расстройств и характера жалоб. Из них при высоком мышечном тоне и крампи 16 пациентам (23,5%) проводили упражнения на растягивание мышц в сочетании с постепенным увеличением объема движений.

Умеренные физические нагрузки (упражнения с сопротивлением и аэробные упражнения) назначали 25 больным (36,8%) с легкими парезами для тренировки выносливости при снижении толерантности к нагрузкам. Интенсивность нагрузки выбирали индивидуально от легкой до умеренной, частота занятий – ежедневно по состоянию больного. Продолжительность занятия выбирали индивидуально.

При глубоких парезах у 22 больных (32,4%) рекомендовали пассивные упражнения для профилактики вторичных осложнений (контрактур, отека конечностей и тромбоэмболии). Целью занятий было увеличение или сохранение объема движений в суставах. Занятия рекомендовали с частотой 1-2 раза в день с отдыхом по мере необходимости.

Основной целью подбора упражнений было закрепление навыков у пациентов и обучение родственников для проведения упражнений на дому.

Принципами физической терапии были: регулярность занятий, избегание переутомления, постановка краткосрочных целей.

Из 68 пациентов, которым рекомендовали физическую терапию, приверженными к терапии оказались лишь 27 пациентов (39,7%). В этой группе пациентов физическая терапия, со слов пациентов и их родственников, улучшала качество сна 13 пациентов (48,1%), уменьшала болевой синдром у 10 пациентов (37,0%) и улучшала психологическое состояние у 24 пациентов (88,9%). При прогрессировании заболевания пациенты нередко теряли мотивацию к продолжению занятий.

Эрготерапия включала комплекс мероприятий, ориентированных на сохранение ежедневной деятельности человека с учетом физических ограничений. Задача эрготерапии – улучшение качества жизни больных, которые утратили двигательные способности не могут совершать обычную деятельность, за счет сохранения самообслуживания в личной гигиене, мобильности, социальной активности. Цель эрготерапии – научить пациента как можно дольше обслуживать себя самостоятельно.

Эрготерапевтические подходы включали специальные методы обучения и закрепления двигательных навыков (в первую очередь вставание и ходьба с постановкой цели – «дойти до умывальника», «дойти до туалета»). Кроме того, в задачи эрготерапевта входили подбор и обучение правильному использованию технических средств реабилитации и абилитации (кресла-коляски с механическим или электрическим приводом, функциональные кровати, кресла для ванны, головодержатели), подбор и изготовление эргономичных приспособлений для приема пищи, рекомендации по адаптации квартиры с учетом изменения состояния двигательной активности больного.

При парезах дистальной мускулатуры рук и трудностях удержания столовых приборов рекомендовали следующие приспособления: легкие по весу столовые приборы с измененным изгибом (с отклонением вправо или влево) и удерживающим креплением для руки, чтобы проще было донести прибор до рта; соломинки для питья; кружки с большой ручкой, в которую четыре пальца проходят через ручку, что облегчает удержание кружки. Для облегчения переодевания рекомендовали одежду и обувь с застежками на липучках. Для туалета полости рта рекомендовали электрические зубные щетки.

Консультации и наблюдение эрготерапевтов получал 41 пациент - 36,9%. Решения по поводу адаптации домашнего пространства для облегчения ухода и проблем с мобильностью принимались с учетом краткосрочных и долгосрочных целей. Представляем описание клинического случая.

Пациентка 68 лет с наличием парезов в дистальных отделах рук до 3 баллов, в проксимальных - до 4 баллов, в ногах до 2 баллов в связи с прогрессирующей мышечной слабостью перестала выходить из своей комнаты. Цель эрготерапевтических мероприятий – максимально долго сохранить самообслуживание и продолжить самостоятельно передвигаться по квартире, участвовать в приготовлении еды и принимать пищу на кухне. Для этого была проведена консультация эрготерапевта по поводу адаптации квартиры. С помощью родственников удалось значительно уменьшить ограничения и облегчить доступ пациентки на кухню, а именно уменьшить высоту порогов в дверных проемах, снять с петель дверь, ограничивающую проход, изменить положение мебели на кухне. Также для больной были изготовлены столовые приборы с удерживающим креплением для кисти и удобным изгибом, чтобы их проще было донести до рта. В результате пациентка смогла самостоятельно приходить в кухню с помощью ходунков-роллаторов, продолжать участвовать в приготовлении еды и принимать пищу на кухне в течение двух месяцев.

В связи с прогрессирующим характером заболевания, развитием аффективных нарушений в виде тревоги и депрессии, а также психологическими проблемами и эмоциональным выгоранием родственников, не все пациенты, наблюдавшиеся в кабинете ПМП, занимались физической терапией и были готовы адаптировать домашнее пространство. Рекомендации соблюдали только 28 семей из 41 (68,3%). Мы отметили, что в большинстве семей, где больные с длительным стажем болезни, родственники приспосабливаются к сложившейся ситуации, стереотипу ухода и не приемлют изменениям и вмешательствам в привычную жизнь.

4.2.6. Коррекция аффективных расстройств и эмоциональных нарушений при БАС. Психологическая поддержка

Выявление аффективных нарушений при БАС осложняется тем, что симптомы основного заболевания могут быть сопровождаться симптомами, сходными с проявлениями депрессии и тревоги. Например, прогрессирующая потеря массы тела, снижение аппетита, повышенная утомляемость, общая слабость, нарушения сна с ранним пробуждением могут быть проявлением как основного заболевания, так и аффективных расстройств.

Исследование уровня тревоги и депрессии по шкале HADS, проведенное у 68 пациентов, среди них 24 пациента с ШГФ, 22 – ПКФ, 19 – БФ, 3 – ПГФ, 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) (диаграмма 4.2.6.1.). Медиана уровня тревоги составила 6,0 баллов ($Q_1=3,0$, $Q_3=8,0$), уровня депрессии – 6,0 баллов ($Q_1=3,0$, $Q_3=9,0$).

Уровень тревоги и депрессии в группах пациентов мужского и женского пола статистически значимо не различались ($p=0,294$ и $p=0,052$ соответственно). У мужчин уровень тревоги составил 5,5 баллов ($Q_1=3,0$, $Q_3=8,0$), у женщин – 6,0 баллов ($Q_1=4,0$, $Q_3=8,0$). Уровень депрессии у мужчин составил 5,0 баллов ($Q_1=3,0$, $Q_3=8,0$), у женщин – 8,0 баллов ($Q_1=3,0$, $Q_3=11,0$).

По данным опроса пациентов возникновение аффективных расстройств было связано с психотравмирующим влиянием информации о диагнозе неизлечимого заболевания, потерей независимости и самообслуживания, зависимостью от ухаживающих лиц, представлением о летальном исходе заболевания.

Среди тестируемых 16 пациентов (23,5%) отказывались от прогулок, несмотря на физическую возможность и помощь родственников, старались скрыть

от некоторых родственников и друзей наличие недуга. 17 пациентов (25%) на момент тестирования отказывались от занятий физической терапией, 3 пациента (4,4%) отказались от выполнения спирометрии, 7 пациентов (10,3%) решили отсрочить обсуждение прогноза заболевания и методах коррекции дисфагии путем ЧЭГ.

Таким образом, психологические факторы оказывали негативное влияние на течение и прогноз основного заболевания — снижали комплаентность к симптоматической терапии, паллиативным и реабилитационным мероприятиям, снижали уровень социальной адаптации.

С целью уменьшения депрессивных и тревожных расстройств, мобилизации резервных возможностей организма и улучшения комплаентности в отношении других видов симптоматической и паллиативной терапии больным БАС проводили фармакологические и нефармакологические методы лечения. Фармакотерапия включала анксиолитические препараты – бензодиазепины (лоразепам, клоназепам, диазепам) и антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (эсциталопрам, циталопрам, пароксетин, серталин), норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (миансерин, мirtазапин).

Антидепрессанты получали 37 больных основной группы (33,3%), из них 6 пациентов (5,4%) в течение первого года болезни, когда информация о неизлечимом заболевании производила деструктивное влияние на психику пациентов, остальные пациенты - на более поздних сроках на фоне прогрессирования заболевания. От приема антидепрессантов отказались 12 пациентов (10,8%), ссылаясь на риск побочных эффектов и такие ложные представления, как страх зависимости.

Помимо фармакотерапии для коррекции аффективных нарушений использовали методы психологической поддержки. Для родственников пациентов также была создана группа психологической поддержки.

За консультацией психологов обратились 21,6% подопечных (24 человека). Причем 11,7 % больных (13 человек) получали однократные консультации совместно с членами семьи. Как правило, в большинстве случаев инициаторами обращений были родственники пациента. 9,9 % пациентов (11 человек) получили более 3 консультаций психолога. Больные, получавшие психологическую поддержку, отличались лучшей психосоциальной адаптацией к заболеванию и изменениям условий жизни.

На фоне проводимой комплексной мультидисциплинарной терапии тестирование по шкале HADS через 6 месяцев проводилось в динамике проведено у 42 пациентов основной группы (43,2%), среди них 15 пациентов с БФ, 13 – ПКФ, 12 – ШГФ, 2 – ПГФ. Уровень тревоги в динамике снизился до 4,0 баллов ($Q_1=3,0$, $Q_3=6,0$), уровень депрессии – до 5,0 баллов ($Q_1=3,5$, $Q_3=7,0$), что статистически значимо отличается от аналогичных показателей на при первом тестировании ($p=0,003$ и $p=0,044$ соответственно) (рисунок 9).

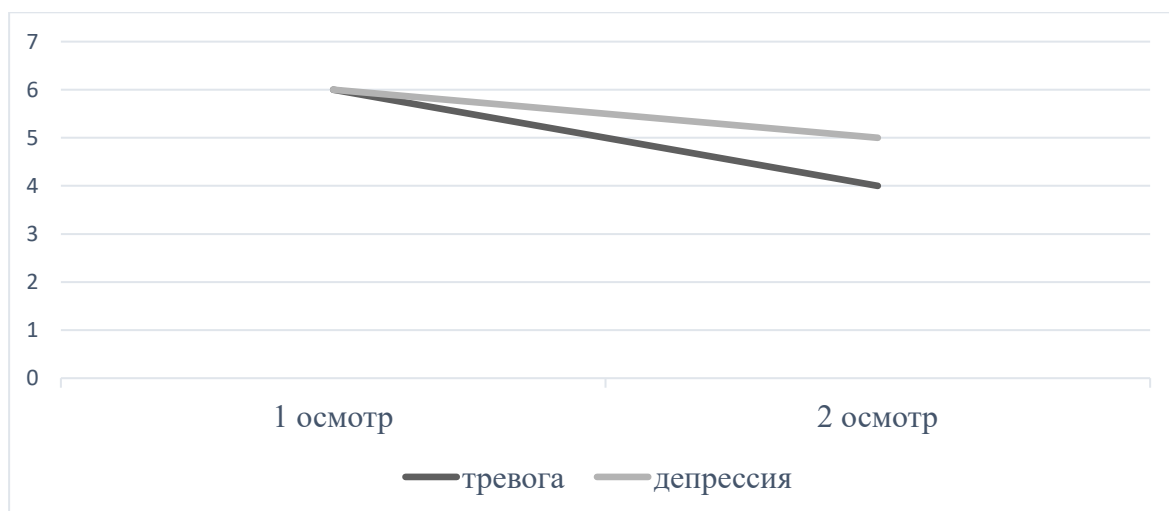


Рисунок 9 – Динамика уровней аффективных нарушений

Для определения наличия взаимосвязей между уровнем тревоги и депрессии с возрастом начала заболевания, оценкой по шкале ALS FRS-R, формой БАС и длительностью заболевания, был проведен корреляционный анализ.

Установлено, что выраженность тревоги у пациентов с БАС зависит от возраста начала заболевания. Умеренная отрицательная статистически значимая связь свидетельствует об относительно высоком уровне тревоги у пациентов с

более ранним началом заболевания ($\rho=-0,314$, $p=0,009$). Также можно говорить о аналогичной взаимосвязи уровня депрессии с возрастом начала заболевания (слабая отрицательная связь) в случае увеличения изучаемой выборки ($\rho=-0,216$, $p=0,078$). Между другими признаками (функциональным дефицитом, формой БАС, длительностью заболевания) и уровнями аффективных нарушений статистически значимой связи не было установлено (таблица 18).

Таблица 18 – Зависимость аффективных расстройств от клинических характеристик заболевания

Признак	коэффициент корреляции (ρ)/ уровень значимости (p)	
	тревога	депрессия
Возраст начала заболевания, лет	-0,314	-0,216
	0,009	0,078
Оценка по шкале ALS FRS-R, баллы	-0,048	-0,106
	0,700	0,390
Форма БАС	0,175	0,158
	0,153	0,198
Период между датой начала заболевания и диагностикой БАС, месяцы	-0,164	0,002
	0,181	0,988

Итак, у обследованных нами больных БАС преобладали субтревожные и субдепрессивные расстройства. Уровень тревоги и депрессии при БАС не были связаны выраженностью неврологического дефицита по шкале ALS FRS-R, формой БАС и длительностью заболевания.

Таким образом, наши исследования показали, что организованная и проведенная комплексная мультидисциплинарная симптоматическая помощь способствует снижению уровня тревоги ($p=0,003$) и депрессии ($p=0,044$) у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом.

ГЛАВА 5. ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С БАС НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ

5.1. Этические и деонтологические аспекты оказания помощи больным БАС

В исследовании мы столкнулись как с примерами осведомленности больных, так и с недостаточным информированием пациентов на этапе выписки из стационара о прогнозе своего заболевания.

Согласно статье 22 пункту 1 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее – Закон № 323-ФЗ), «...Каждый имеет право получить в доступной для него форме имеющуюся в медицинской организации информацию о состоянии своего здоровья, в том числе сведения о результатах медицинского обследования, наличии заболевания, об установленном диагнозе и о прогнозе развития заболевания». В пункте 3 сказано, что «...информация о состоянии здоровья не может быть предоставлена пациенту против его воли. В случае неблагоприятного прогноза развития заболевания информация должна сообщаться в деликатной форме гражданину или его супругу (супруге), одному из близких родственников (детям, родителям, усыновленным, усыновителям, родным братьям и родным сестрам, внукам, дедушкам, бабушкам), если пациент не запретил сообщать им об этом и (или) не определил иное лицо, которому должна быть передана такая информация».

Среди исследованных пациентов 45,1% (73 человек) были лично информированы о своем заболевании на этапе диагностики в стационаре, в 41,4% случаев (67 человек) сведения о диагнозе и прогнозе были первоначально сообщены родственникам. 13,5% пациентов (22 человека) не обсуждали прогноз заболевания с лечащим врачом, для поиска информации о болезни обращались к источникам сети интернет.

На амбулаторном этапе при обращении в кабинет ПМП 78,4% больных (127 человек) нуждались в дополнительном обсуждении прогноза заболевания, остальные 21,6% (35 человек) сообщили, что уже обладали исчерпывающей информацией.

Лишь 1,9% (3 пациента) из всех обследованных больных отказались обсуждать прогноз заболевания, однако, в течение 1 месяца обратились за повторной консультацией для продолжения беседы. Остальные пациенты высказывали желание узнать свой диагноз и прогноз заболевания.

У 11,7% (19 пациентов) на момент обращения в кабинет ПМП о диагнозе были осведомлены только родственники. Из них родственники 73,7% (14 больных) обратились с вопросом: «следует ли обсуждать диагноз и открыто говорить о его прогнозе с больным?». Родственники 57,9% пациентов (11 человек) обратились за помощью в сообщении диагноза и его прогноза. Напротив, в 36,8% семей (7 больных) перед консультацией просили врача не обсуждать диагноз и состояние больного в его присутствии. В пользу утаивания диагноза от больных семьи приводили такие доводы: вероятность развития тяжелого психологического стресса в связи с личностными особенностями больного, возможное развитие депрессии, ухудшение физического состояния больного на фоне самовнушения, риск суицида.

В связи с неготовностью обсуждения неблагоприятного прогноза заболевания и страхом сообщения диагноза врачом по инициативе родственников из под наблюдения выбыли 2 пациента. В данных случаях исход болезни уточняли с помощью телефонного контакта.

Сразу после сообщения диагноза родственники из 47,4% семей (9 больных) отметили облегчение, в связи с тем, что больше не нужно скрывать правду. В дальнейшем большинство семей - 84,2% (у 16 больных) отметили положительные моменты изменения отношений в семье: повысился уровень доверия в семье, появилась возможность открытого обсуждения сложных тем, принятия совместных решений и планирования будущего.

Таким образом, открытое обсуждение прогноза заболевания между врачом и пациентом в нашем исследовании позволило улучшить взаимодействие между пациентом, его родственниками и врачом с целью эффективного планирования объема медицинской помощи.

5.2. Результаты опроса родственников больных БАС с целью оценки удовлетворенности качеством и доступностью медицинской помощи

На момент начала исследования в Санкт-Петербурге, как и во многих городах и Российской Федерации, отсутствовало специализированное медицинское учреждение, осуществляющее системное динамическое наблюдение пациентов с БАС от момента постановки диагноза до наступления летального исхода.

Мы проводили опрос и устную беседу с родственниками 50 умерших пациентов с БАС, которые получали медицинскую помощь в поликлинике по месту жительства до 2017 г. Из 50 опрошенных только 6% (3 человека) сообщили о желании больного получать помощь в условиях круглосуточного стационара/паллиативного отделения в терминальной стадии болезни, объясняя это желанием уменьшить нагрузку на ухаживающих родственников. Остальные пациенты хотели получать помощь на дому до конца жизни.

Это указывает на необходимость организации системы наблюдения и помощи пациентам с БАС в привычных условиях на дому, медицинского патронажа пациентов квалифицированным средним медицинским персоналом, а также при необходимости обеспечения консультации врачей различного профиля.

Среди 50 опрошенных только 4% (2 человека) высоко оценили осведомленность персонала поликлиники о БАС, тогда как 18% (9 человек) оценили, как среднюю, и 78% (39 человек) оценили осведомленность как низкую.

Опрос родственников пациентов выявил низкий уровень удовлетворенности пациентов и их семей качеством медицинской помощи, полученной в поликлинике. Из 43 респондентов, обратившихся к лечащему врачу с запросом обсу-

дить прогноз, возможные осложнения и исход заболевания, 62% (31 человек) сообщали, что врач не предоставил информацию в необходимом объеме, 18% (9 родственников) были частично удовлетворены обсуждением и только 6% (3 человека) – были удовлетворены полностью. 40% опрошенных (20 родственников) дополнительно сообщили, что врач рекомендовал искать информацию в сети интернет без ссылок на конкретные источники.

Несмотря на то, что только 32% (16 респондентов) поставили высокую, 28% (14 человек) – среднюю, 40% (20 человек) – низкую оценку медицинскому персоналу поликлиники по таким критериям, как профессионализм, заинтересованность в результате, 64% (32 человека) высоко оценили внимательность, доброжелательность, бескорыстие, искреннее желание помочь пациенту. 22% (11 человек) по данному вопросу поставили среднюю оценку, 14% (7 человек) – низкую.

Опрошенные указывали на долгое ожидание консультации невролога на дому их больному родственнику – 28% (14 человек), невозможность вызвать невролога на дом - 54% (27 пациентов). 10% (5 человек) получили консультацию вовремя, и только 8% (4 человека) заявили, что не обращались за консультацией на дому. При устной беседе опрошенные также отмечали трудность транспортировки больного до поликлиники для получения консультации при отсутствии помощи на дому.

Из 42 случаев обращений в поликлинику по поводу дисфагии, только в 6% случаев (у 3 человек) наблюдалась полная, а в 20% случаев (10 человек) частичная удовлетворенность доходчивостью разъяснений, рекомендаций и назначений по поводу нарушения глотания, остальные 58% респондентов (29 человек) сообщили, что не получали никаких рекомендаций.

Опрошенными были отмечены недостаточная информированность медицинского персонала поликлиники об особенностях ухода за больным, особенно при наличии гастростомы. 70% (35 человек) отметили отсутствие помощи в ор-

ганизации ухода на дому, 24% (12 человек) сообщали о недостаточной удовлетворенности, лишь 6% (3 человека) были полностью удовлетворены.

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.

Родственники отмечали отсутствие возможности поддержания постоянного контакта с лечащим врачом при возникновении вопросов и изменении в состоянии больного, и только 6% (3 человека) заявляли о полной удовлетворенности контактом с врачом.

В устной беседе опрошенные родственники пациентов выражали недовольство в связи с отсутствием специализированной (персонифицированной) помощи для больных БАС, психологического сопровождения и недостаток эмоциональной поддержки со стороны персонала медицинских учреждений. Лишь 6% (3 пациентам) была дана информация о возможности пребывания в паллиативном отделении или отделении сестринского ухода по социальным показаниям.

Опрос родственников пациентов с БАС показал низкий уровень удовлетворенности качеством и доступностью медицинской помощи для больных БАС в поликлинике по месту жительства. Меньше четверти опрошенных были полностью удовлетворены качеством медицинской помощи. Таким образом, на основании опроса родственников больных БАС была выявлена неудовлетворенность существующей системой медико-социальной помощи больным БАС в Санкт-Петербурге и определена необходимость ее усовершенствования и оптимизации.

5.3. Структура организации «Служба помощи людям с боковым амиотрофическим склерозом и другими нейромышечными заболеваниями» в Санкт-Петербурге

На базе Медицинской клиники Санкт-Петербургской ассоциации общественных объединений родителей детей-инвалидов «ГАООРДИ» была организована «Служба помощи людям с БАС и другими нейромышечными заболеваниями» (далее – Служба), действующая в соответствии с федеральным законом от 12.01.1996 г. № 7–ФЗ «О некоммерческих организациях» (статья 31.4), Указом Президента Российской Федерации от 08.08.2016 №398 «Об утверждении приоритетных направлений деятельности в сфере оказания общественно полезных услуг» и пункта 17 Постановления Правительства Российской Федерации от 27.10.2016 №1096 «Об утверждении перечня общественно полезных услуг и критериев оценки качества их оказания», согласно которому к общественно-полезным услугам отнесены услуги, предусматривающие медико-социальное сопровождение лиц, страдающих тяжелыми заболеваниями, и лиц, нуждающихся в медицинской паллиативной помощи, включая организацию оказания медицинской паллиативной помощи.

В структуре Службы организован кабинет паллиативной медицинской помощи на основании Приказа Минздрава России от 31.05.2019 №345н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

Задачами Службы явились:

1. предоставление больным БАС и другими нейромышечными заболеваниями и/или их родственникам информации о видах и способах физической и психологической реабилитации;

2. оказание консультативной амбулаторно – поликлинической медицинской помощи;

3. оказание духовной, психологической и социальной помощи.

Исходя из задач Службы, учитывая потребности пациентов с БАС и их семей, были определены основные функции кабинета ПМП:

1. Организация учета больных БАС, нуждающихся в помощи, по обращаемости (ведение базы данных и личных дел пациентов, обратившихся в Службу);

2. Выявление потребностей больных БАС и другими нейромышечными заболеваниями и/или их родственников;

3. Планирование и организация работы Службы исходя из количества пациентов и их потребностей;

4. Ознакомление с условиями проживания семей с целью определения объема необходимой помощи. Проведение анкетирования, в том числе на дому;

5. Осуществление врачебных консультаций, в том числе на дому;

6. Оказание плановой доврачебной медицинской помощи, в том числе на дому по вопросам, не требующим внимания врача;

7. Организация Школ для пациентов и их родственников, тренингов и консультаций профильных специалистов;

8. Взаимодействие с государственными медицинскими и другими учреждениям в пределах компетенции Службы для повышения эффективности работы и повышения качества жизни пациентов;

9. Маршрутизация пациентов в другие организации, в том числе медицинские, в случае невозможности решить вопрос пациента силами Службы (в зависимости от выявленных проблем, по согласованию);

10. Проведение оценки результатов деятельности Службы, мониторинг качества и удовлетворённости услугами.

Определены основные функциональные обязанности врача – невролога кабинета ПМП:

1. Сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания пациента;
2. Проведение физикального и неврологического обследования пациента;
3. Направление пациента на лабораторное и инструментальное обследование при наличии медицинских показаний;
4. Направление пациента на консультацию к врачам-специалистам при наличии медицинских показаний;
5. Направление пациента для оказания специализированной медицинской помощи в круглосуточном стационаре или в условиях дневного стационара при наличии медицинских показаний в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, стандартами медицинской помощи с учетом клинических рекомендаций (протоколов лечения) и утвержденной маршрутизацией пациентов по соответствующему профилю;
6. Оказание паллиативной медицинской помощи при взаимодействии с врачами-специалистами и иными медицинскими работниками;
7. Назначение адекватной медикаментозной и немедикаментозной коррекции симптомов заболевания.

Определены основные функциональные обязанности медицинских сестер кабинета ПМП:

1. Проведение патронажа к пациентам по назначению врача в пределах компетенции, а также по вопросам, не требующим внимания врача;
2. Проведение доврачебных осмотров в пределах компетенции (оценивать функциональное состояние и повседневную активность пациента, антропометрия, измерение артериального давления, температуры тела и др.);
3. Консультирование родственников пациентов по организации ухода (профилактика пролежней, контрактур, падений, обработка полости рта, безопасное перемещение), в выполнении простых медицинских манипуляций (питание через гастростому, обработка пролежней).

Определены функциональные обязанности консультанта по социальным вопросам: консультирование пациентов в социально-правовой сфере, информи-

рование о порядке прохождения медико-социальной экспертизы, по вопросам оформления индивидуальной программы реабилитации и абилитации, получения технических средств реабилитации.

Очерчен круг обязанностей координатора:

1. Регистрация и учет пациентов;
2. Направление пациента на осмотр к врачу-неврологу;
3. Осуществление записи на школы для пациентов и родственников в соответствии с потребностями пациента и его семьи;
4. Поддержание регулярного телефонного контакта с семьей для уточнения текущих проблем и потребностей пациентов.

Была организована система помощи больным БАС, которая включает несколько этапов (рисунок 10).



Рисунок 10 – Схема этапов организации помощи больным БАС в кабинете ПМП Службы «Помощь людям с БАС и другими нейромышечными заболеваниями»

I этап – Первичное обращение и учет пациентов.

Пациенты обращались первично путем самообращения или по направлению из медицинских учреждений с предоставлением медицинской документа-

ции, подтверждающей диагноз. При самообращении пациентов с подозрением на БАС, их направляли в многопрофильные стационары для уточнения диагноза.

За 3 года работы Службы 57 пациентов были направлены в городские стационары для уточнения диагноза, проведения дифференциальной диагностики БАС, из них 49,1% (28 пациентов) в последствие встали на учет в кабинет ПМП с подтвержденным диагнозом БАС.

II этап – Клинико-неврологическое обследование и выбор тактики ведения.

На этом этапе проводили клинико-неврологические обследование, оценку симптомов и стадии заболевания, дополнительное обследование (спирометрию, ночную пульсоксиметрию). По показаниям проводили консультации смежных специалистов (логопед, специалист по АК, эрготерапевт, психолог, консультант по социальным вопросам), рекомендовали посещение Школы для больных БАС и их родственников (ШП), исходя из клинических симптомов заболевания.

При необходимости пациента направляли на дообследование в многопрофильный стационар для уточнения диагноза при нетипичной клинической картине, а также для лечебно-диагностических мероприятий при сопутствующей патологии.

III этап – Динамическое наблюдение за больным и сестринский патронаж.

При невозможности посещения пациентами кабинета ПМП по причине развития двигательных нарушений, оказание медико-социальной помощи проводили на дому. Кратность посещения врачом-неврологом и медицинской сестры определялась алгоритмом динамического наблюдения в соответствии со стадией заболевания.

Для проведения плановой ЧЭГ, подбора параметров НИВЛ, плановой трахеостомии больных направляли в многопрофильные стационары. При необходимости круглосуточного наблюдения в случае ограничения функциональных возможностей и невозможности ухода за больным по месту его жительства па-

циентов направляли по социальным показаниям в стационар паллиативного профиля.

Одним из главных принципов работы специалистов кабинета ПМП, являлась семейно-ориентированная помощь, которая подразумевала включение самого пациента и его семьи в мультидисциплинарную команду. Добиться улучшения качества жизни пациента можно только учитывая автономию пациента, максимально сохраняя его достоинство, независимость и контроль над принятыми решениями. Социальная роль, которую играл в своей семье больной до развития заболевания, характер и особенности личности пациента и членов семьи, особенности взаимоотношений в семье – все эти и многие другие факторы влияют на включенность родственников в процессы сопровождения пациента с БАС. У 57,4% (93 больных) именно родственники были инициаторами обращения за помощью и проведения симптоматической терапии, причем у 42,6% (69 пациентов) родственники вовлекались уже при потере больными самообслуживания. 4,3% (7 пациентов) проживали одиноко, что определило сложность проведения симптоматической терапии и ряда мероприятий, таких, как использование НИВЛ, пассивной гимнастики, методов АК. Трое из них пользовались услугами сиделок, что позволило им использовать данные методы. Двое пациенток после проведения ЧЭГ были вынуждены получать уход в отделении паллиативной помощи и психо-неврологическом интернате.

Таким образом, 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.

5.4. Организация Школы для больных БАС и их родственников

Была организована Школа для пациентов и их родственников (ШП), деятельность которой направлена на улучшение адаптации пациентов к неизлечи-

мому заболеванию. ШП представляла собой программу образовательного характера, направленную на формирование представления о заболевании, повышение информированности о тревожных симптомах и способах, снижающих риски развития осложнений, обучение родственников навыкам ухода.

Организованы и проводились на регулярной основе следующие ШП:

1. «Школа по патронажному уходу»;
2. «Школа питания»;
3. «Школа по средствам альтернативной коммуникации».

На занятиях «Школы по патронажному уходу» обсуждались вопросы, связанные с обездвиженностью больных, особенности гигиены и ухода за больными БАС. Родственники, ухаживающие за больными, были обучены принципам организации ухода на дому, профилактике пролежней, использованию гастростомы. Второй теоретический блок включал изучение причин нарушения походки при БАС и профилактики риска падений. Проводились групповые практические занятия по безопасным базовым физическим упражнениям, перемещению и позиционированию маломобильных больных, в том числе с использованием реабилитационного и скользящего оборудования. За время введения ПШ (2017-2018 гг.) было проведено 18 школ патронажного ухода, которые посетили 55 ухаживающих за больными. Для 26 семей был составлен индивидуальный план по уходу. На занятиях «Школы питания» пациенты и их родственники получали информацию о причинах и признаках алиментарной недостаточности при БАС, симптомах и осложнениях дисфагии, правилах безопасного приема пищи и альтернативных способах кормления при дисфагии (питание через гастростому и назогастральный зонд).

С 2017 г. по 2018 г. было организовано 18 школ питания. ШП посетили 152 человека, из них 84 больных и 68 родственников, повторно посетили школу – 32 пациента. Пациенты и их родственники, посетившие школу, были обучены общим правилам питания при дисфагии. Индивидуальные рекомендации по приготовлению пищи необходимой консистенции, в том числе с применением ле-

чебного питания и загустителей, получили 62 человека. Из них плановая ЧЭГ была рекомендована 61,3% (38 пациентам).

При развитии анартрии без использования средств АК семьи ограничиваются взаимодействием в рамках обслуживания жизнеобеспечения и ухода, теряя другие коммуникативные связи с больным. Целью проведения «Школы по средствам альтернативной коммуникации» явилась подготовка родственников к будущим изменениям в характере общения с больными. Пациентов информировали о риске потери способности активно влиять на собственную жизнь посредством речи, как в ежедневных бытовых ситуациях, так и в решениях, определяющих их дальнейшую жизнь. На школе 13 семей совместно были обучены методам коммуникации с помощью таблиц для общения, коммуникационных карт, составленных в процессе общения с семьей. В последствие карты дополнялись символами, которые родственники пациента считали необходимыми для поддержания полноценного общения. За период наблюдения проведено 8 школ по средствам АК, которые посетили 47 человек, из них 13 больных и 34 ухаживающих. На школе проводили информирование о причинах развития дизартрии при БАС и ее неизбежному прогрессированию. По результатам проведения школ и активного участия 32 родственников маломобильных больных, планировались дальнейшие визиты специалиста по АК к пациентам.

5.5. Алгоритмы динамического наблюдения больных БАС в кабинете паллиативной медицинской помощи

В ходе исследования был разработан и внедрен алгоритм динамического наблюдения за больными БАС (рисунок 11).



Рисунок 11 – Лечебно-диагностический алгоритм наблюдения пациентов в зависимости от стадии БАС

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, умень-

шение риска осложнений и улучшение адаптации пациентов к изменению своего состояния.

Дополнительно был разработан алгоритм наблюдения пациентов в мультидисциплинарной бригаде специалистов (рисунок 12), основанный на дифференцированном и поэтапном подходе в зависимости от стадии заболевания, степени нарушения жизненно важных функций (глотания и дыхания) и выраженности основных симптомов заболевания.

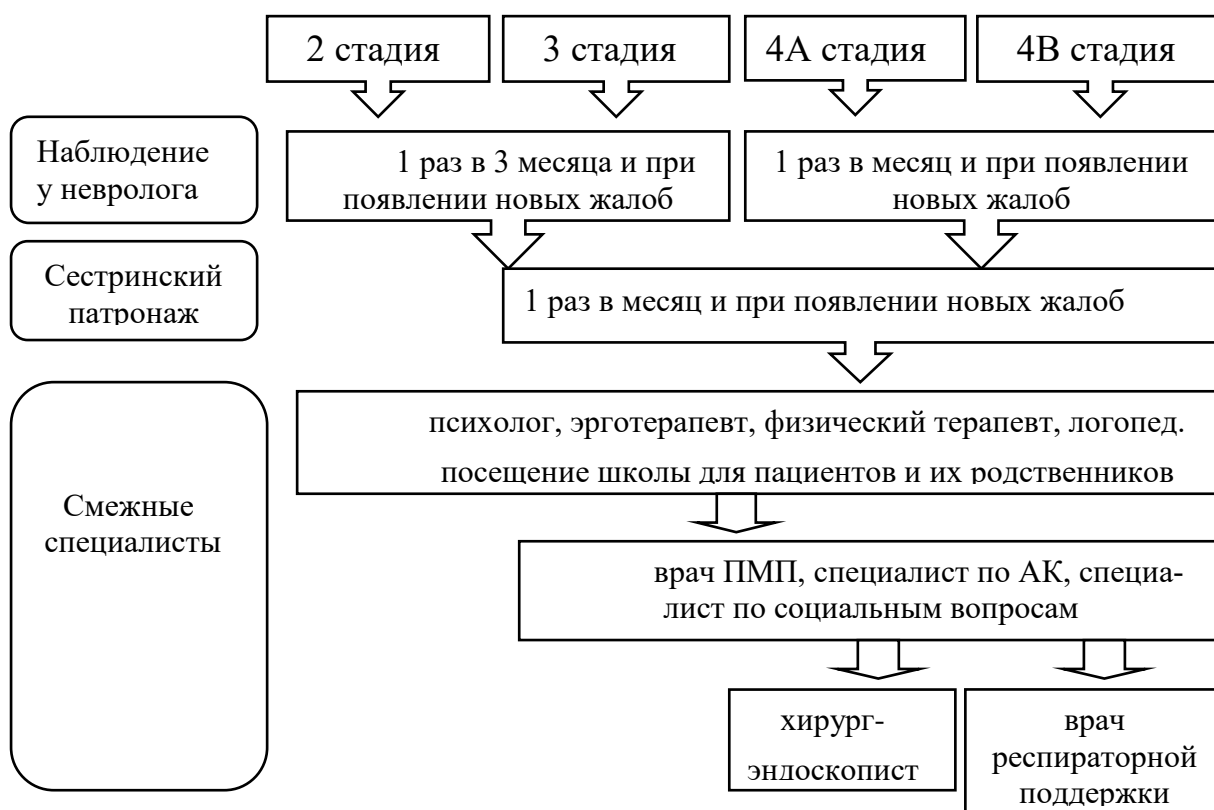


Рисунок 12 – Алгоритм наблюдения пациентов в мультидисциплинарной бригадой специалистов на различных стадиях БАС

5.6. Оценка эффективности региональной инновационной модели медицинской помощи и социальной поддержки пациентам с БАС в Санкт-Петербурге

Для оценки эффективности региональной инновационной модели медицинской помощи и социальной поддержки пациентам с БАС в Санкт-Петербурге пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от регулярности наблюде-

ния в кабинете ПМП. Из 162 исследуемых 68,5% (111 человек) – получали регулярные консультации согласно алгоритму наблюдения кабинета ПМП (далее – основная группа), 31,5% (51 человек) – наблюдались в поликлинике по месту жительства, обращались за консультацией в кабинет ПМП ситуационно (далее – группа сравнения).

По возрасту начала заболевания группы не имели статистически значимых различий ($p=0,395$). Медиана возраста начала заболевания у пациентов основной группы составила 58,0 лет ($Q_1=51,5$, $Q_3=66,0$), группы сравнения – 61,0 год ($Q_1=51,5$, $Q_3=66,0$).

Возрастная структура групп не имела статистически значимых различий ($p=0,363$). В основной группе пациентов доля лиц до 44 лет составила 10,8% (12 пациентов), от 45 до 59 – 44,1% (49 пациентов), удельный вес возрастной группы 60 – 74 года составил 35,1% (39 пациентов), 75 лет и старше – 9,9% (11 пациентов). В группе сравнения доля лиц до 44 лет составила 13,7% (7 пациентов), от 45 до 59 – 29,4% (15 пациентов), удельный вес возрастной группы 60 – 74 года составил 45,1% (23 пациента), 75 лет и старше – 11,8% (6 пациентов).

По форме БАС группы статистически значимо не различались ($p=0,882$). Структура представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Структура форм БАС в исследованных группах

форма БАС	Основная группа		Группа сравнения	
	Абс.ч.	Доля, %	Абс.ч.	Доля, %
ШГФ	41	36,9	18	35,3
ПКФ	32	28,8	15	29,4
БФ	30	27,0	14	27,5
ПГФ	4	3,6	1	1,9
ПМА	3	2,7	3	5,9
ВФ	1	0,9	0	0,0

Структура групп пациентов по половой принадлежности не имела статистически значимых различий ($p=0,866$). В группе пациентов, которые наблюдались в кабинете ПМП, доля мужчин составила 50,5% (56 человек), женщин

49,5% (55 человек), в группе сравнения 49,0% (25 человек) и 51,0% (26 человек) соответственно.

Группы статистически значимо не отличались по продолжительности болезни, анамнестическим данным (таблица 20).

Таблица 20 – Анамнестические характеристики исследованных групп

Период времени (месяцы)	Группа	Медиана	Q ₁	Q ₃	p
Период от начала заболевания до диагностики	Основная группа	11,0	7,0	17,5	0,498
	Группа сравнения	12,0	7,0	20,5	
Период между датой начала заболевания и датой включения в исследование	Основная группа	18,0	11,0	29,0	0,355
	Группа сравнения	18,0	11,0	42,0	
Период между датой диагностики и датой включения в исследование	Основная группа	3,0	0,5	13,0	0,491
	Группа сравнения	1,0	0,0	11,5	

По ИМТ на момент включения в исследование группы не имели статистически значимых различий ($p=0,761$). Медиана ИМТ пациентов основной группы составила 23,8 кг/м² (Q₁=21,4, Q₃=26,0), группы сравнения – 23,4 кг/м² (Q₁=20,8, Q₃=26,1).

Функциональное состояние по шкале ALSFRS-R группы пациентов на момент включения в исследование не имели статистически значимых различий ($p=0,151$). Медиана оценки по шкале ALSFRS-R у пациентов основной группы составила 36,0 баллов (Q₁=29,0, Q₃=41,0), группы сравнения – 35,0 баллов (Q₁=23,5, Q₃=39,0).

По уровню ЖЭЛ группы статистически значимых различий не имели ($p=0,623$). В основной группе уровень ЖЭЛ исследовался у 109 пациентов и составил 83,0% (Q₁=59,0, Q₃=97,0), в группе сравнения у 42– 85,5% (Q₁=45,0, Q₃=99,0).

Абсолютное количество пациентов на 4А стадии в основной и группе сравнения было равным – по 36 человек, что составляло 32,4% и 19,6% пациентов в данных группах соответственно. На 4В стадии находилось 19 и 16 пациентов в исследованных группах, 17,1% и 31,4% соответственно.

При оценке функции глотания в соответствующей подшкале ALSFRS-R группы не имели статистически значимых различий ($p=0,098$). В основной группе 18,9% (21 пациент) имели тяжелую степень дисфагии и высокий риск аспирации, 17,1% (19 пациентов) – умеренную дисфагию и были вынуждены изменять консистенцию пищи, 25,2% (28 пациентов) с легкой дисфагией, 38,7% (43 пациента) – не имели признаков дисфагии.

В группе сравнения у 33,3% (17 пациентов) имели тяжелую степень дисфагии, у 9,8% (5 пациентов) – отмечается изменение консистенции, 27,5% (14 пациентов) с легкой дисфагией, 29,4% (15 человек) – не имели признаков дисфагии.

При выявлении признаков дисфагии пациентам основной группы регулярно проводили оценку функции внешнего дыхания согласно алгоритму наблюдения. При тяжелой степени дисфагии или отсутствии выраженной дисфагии, но снижением ЖЭЛ до 50% по результатам спирометрии, совместно с пациентами обсуждали вопрос о целесообразности установки гастростомы.

Таблица 21 – Распределение использования альтернативных методов питания в исследованных группах

	Группы				p
	Основная группа		Группа сравнения		
	Абс.ч.	Доля,%	Абс.ч.	Доля,%	
ЧЭГ в плановом порядке	47	42,3	2	3,9	<0,001
ЧЭГ по экстренным показаниям	4	3,6	9	17,9	

Пациентам основной группы плановая ЧЭГ в качестве метода нутритивной поддержки проведена в 42,3% случаев (47 пациентов), гастростомия по экстренным показаниям проводили реже – в 3,6% (4 пациента). Пациентам группы сравнения ЧЭГ была выполнена значительно реже - в 3,9% случаев (2 пациента), а экстренная гастростомия чаще - в 17,9% (9 пациентов) соответственно ($p < 0,001$).

При развитии дыхательной недостаточности мы использовали индивидуальный подход. При проявлении признаков ДН обсуждали прогноз заболевания и возможные медикаментозные и немедикаментозные методы ее коррекции и цели их применения. Целью командной работы являлась реализация предпочтений пациента провести последние месяцы жизни в домашней обстановке рядом с близкими. Лечебные мероприятия были направлены прежде всего на уменьшение симптомов одышки и уменьшение риска госпитализаций по экстренным показаниям в ОРИТ, если это противоречило желанию больного.

Неинвазивную вентиляцию легких использовали преимущественно пациенты основной группы (41 пациент - 36,9%) и лишь 2 пациента группы сравнения (3,9%). Использование НИВЛ способствовало уменьшению ощущения одышки, улучшению сна, снижению тревоги. 7 пациентов, ранее использующих НИВЛ, были переведены на ИВЛ. Из них 2 пациента в плановом порядке при согласии больных, 4 пациента в результате декомпенсации дыхательных нарушений (таблица 22).

В связи с развитием острой ДН 10,8 % (12 пациентов) основной группы и 27,5% (14 пациентов) группы сравнения были доставлены бригадой скорой медицинской помощи в стационары города, где вскоре им была выполнена трахеостомия. Из них только 3 пациента были предварительно согласны на использование ИВЛ в случае необходимости, но не на плановую трахеостомию.

Таким образом, доля пациентов, использующих НИВЛ, в основной группе была значительно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Таблица 22 – Распределение использования методов респираторной поддержки между пациентами

	Группы				p
	Основная группа		Группа сравнения		
	Абс.ч.	Доля,%	Абс.ч.	Доля,%	
НИВЛ	41	36,9	2	3,9	<0,001
ИВЛ плановая	2	3,6	0	-	-
НИВЛ+ИВЛ	7	6,3	0	-	-
ИВЛ по экстренным показаниям	12	10,8	14	27,5	0,007

К моменту окончания исследования в основной группе 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 основной группы составила $42,0 \pm 4,0$ месяца (95% ДИ: 34,2- 49,8 месяца), группы сравнения – $35,0 \pm 10,5$ месяцев (95% ДИ: 14,3 – 55,7 месяцев) (рисунок 13).

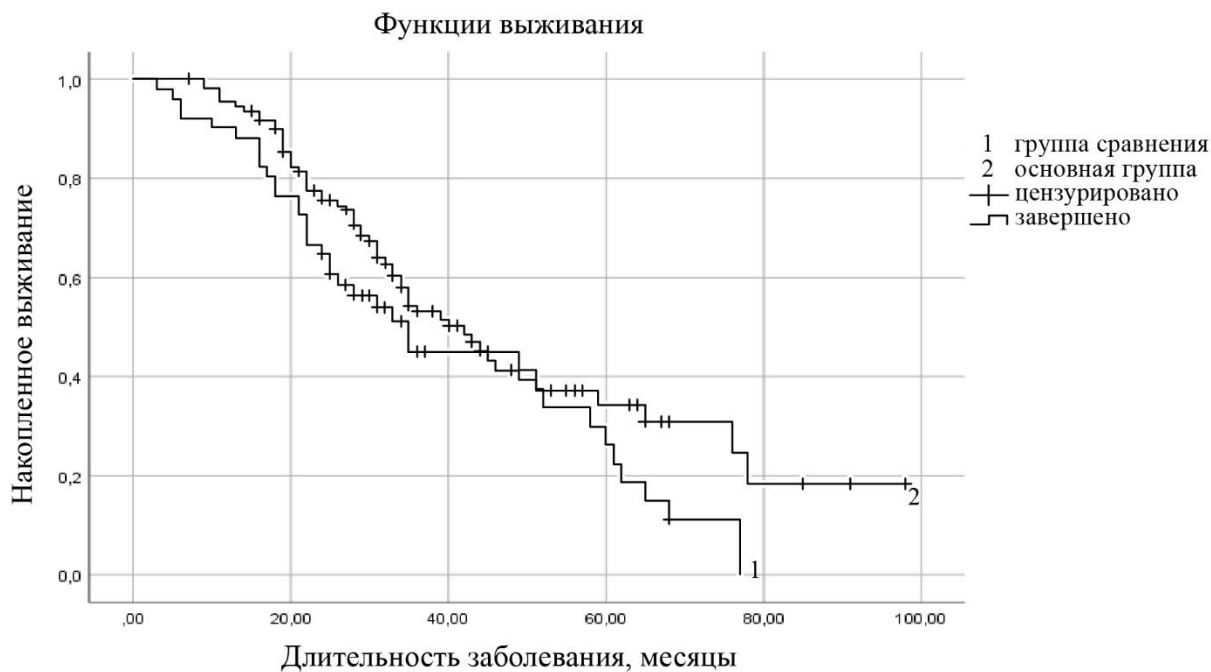


Рисунок 13 – Кривая Каплана-Мейера. Выживаемость пациентов в основной и группе сравнения ($p<0,001$)

Увеличения выживаемости пациентов удалось добиться, главным образом, за счет пациентов с БФ. Как было показано в главе 3 настоящего исследования, при данной форме дисфагия и ДН наступают на более ранних сроках, выживаемость меньше, чем при большинстве других форм БАС.

В основной группе было 27% (30 пациентов) с БФ. Из них 20 пациентам была выполнена ЧЭГ в плановом порядке, 13 пациентов использовали НИВЛ.

В группе сравнения 27,5% (14 пациентов) с БФ, из них никому не выполнялась ЧЭГ, НИВЛ не использовалась. К моменту окончания исследования были живы 7 пациентов основной группы и только 2 пациента группы сравнения (рисунок 14).

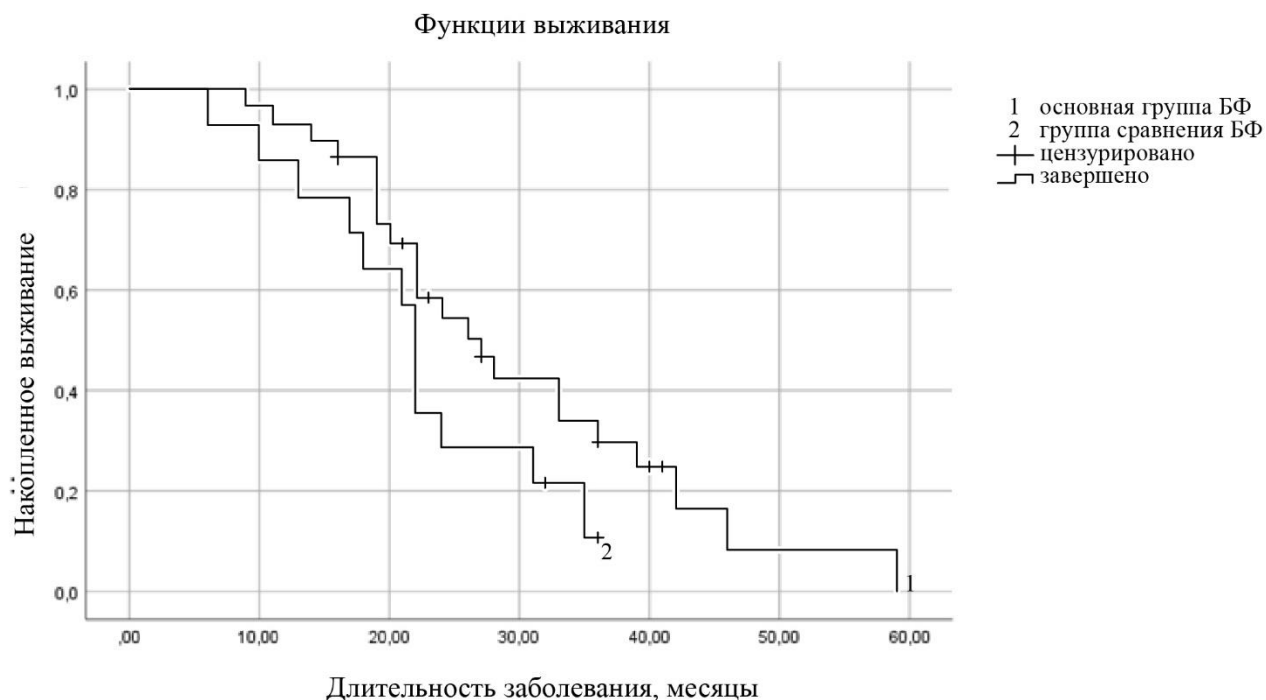


Рисунок 14 – Кривая Каплана-Мейера. Сравнение выживаемости пациентов с бульбарной формой, наблюдавшихся и не наблюдавшихся в кабинете ПМП ($p < 0,001$)

Таким образом, наше исследование показало, что проводимая мультидисциплинарная симптоматическая помощь на поздних стадиях заболевания, включающая своевременное проведение плановой гастростомии и использование НИВЛ, способствует увеличению выживаемости на 7 месяцев, повышению доступности и возможности планирования медицинской помощи.

Эффективность региональной инновационной модели медицинской помощи и социальной поддержки пациентам с БАС в Санкт-Петербурге оценивали на основании опроса пациентов и их родственников такими параметрами, как уровень удовлетворенности пациентов работой специалистов в целом и объемом лечебно-диагностических мероприятий.

Установлено, что до обращения в кабинет ПМП большая доля пациентов испытывала трудности при обращении за медицинской помощью в поликлинике, такие, как длительность ожидания консультации невролога, недостаточное информирование о БАС по запросу, затруднения в транспортировке пациентов в связи с парезами и нарушениями ходьбы.

С целью определения качества специализированной медицинской помощи и паллиативной терапии в рамках кабинета ПМП был проведен повторный опрос родственников 50 умерших пациентов, наблюдавшихся в поликлинике, а затем получавших симптоматическую терапию и медико-социальную помощь в кабинете ПМП. Как видно из таблицы 23, ответы на каждый вопрос в этих двух группах существенно различались.

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.

Оценка родственниками осведомленности персонала кабинета ПМП статистически значимо отличалась от аналогичной оценки группы сравнения ($p < 0,001$). 49 респондентов – 98,0% [89,5 – 99,7] высоко оценили осведомленность персонала кабинета ПМП о БАС, лишь 1 человек – 4,0% [1,1 – 13,5] оценил, как среднюю. В данной группе никто не оценил осведомленность как низкую – 0,0% [0,0 – 7,1].

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

Увеличилась доступность консультации невролога на дому. 34 респондентам (85%) помощь была оказана на дому вовремя, только 7 человек (15%) отметили, что консультация была оказана несколько позже, чем это требовалось, ни одному из респондентов не пришлось обращаться за консультацией в другую организацию.

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.

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%.

Возросла удовлетворенность пациентов объемом предоставляемых услуг и результатами обращения в целом. Если при наблюдении в поликлинике полностью были удовлетворены объемом услуг 5% (2 респондента), частично 25% (10), не удовлетворены 70% (28), то после обращения в кабинет ПМП удовлетворенность возросла до 80% (32 человека) при отсутствии тех, кто не удовлетворен.

Таблица 23 – Результаты опроса родственников, наблюдавшихся в поликлинике по месту жительства и в кабинете ПМП

№ п/п	Вопросы	Ответы	Группы		p
			Наблюдение в поликлинике (n=50, % [95%ДИ])	Наблюдение в кабинете ПМП (n=50, % [95%ДИ])	
1	2	3	4	5	6
1.	Если Вам приходилось вызывать врача-невролога на дом, то получили ли Вы необходимую консультацию?	да, помощь была оказана на дому вовремя	5 10,0% [4,4 – 21,4]	42 84,0% [71,5 – 91,7]	<0,001
		да, помощь была оказана позже, чем это требовалось	14 28,0% [17,5 – 41,7]	8 16,0% [8,3 – 28,5]	
		нет, пришлось самостоятельно обращаться в другую медицинскую организацию	27 54,0% [40,0 – 67,0]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	
		не обращались за консультацией	4 8,0% [3,2 – 18,8]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	
		частично	14 28,0% [17,5 – 41,7]	10 20,0% [11,2 – 33,0]	
		не удовлетворен	34 68,0% [54,2 – 79,2]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	

1	2	3	4	5	6
2.	Вы можете оценить осведомленность персонала медицинского учреждения о БАС в целом?	высоко	2 4,0% [1,1 – 13,5]	49 98,0% [89,5 – 99,7]	<0,001
		средне	9 18,0% [9,8 – 30,8]	1 2,0% [0,4 – 10,5]	
		низко	39 78,0% [64,8 – 87,3]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	
3.	Удовлетворены ли Вы объемом информирования Вас о БАС в медицинском учреждении? (Предоставлял ли лечащий врач Вам информацию о прогнозе, осложнениях и исходе заболевания в необходимом объеме по Вашему запросу?)	да, полностью	3 6,0% [2,1 – 16,2]	47 94,0% [83,8 – 97,9]	<0,001
		частично	9 18,0% [9,8 – 30,8]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	
		не удовлетворен	31 62,0% [48,2 – 74,1]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	
		не обращались с запросом	7 14,0% [7,0 – 26,2]	3 6,0% [2,1 – 16,2]	
4.	Оцените медицинский персонал по такому критерию как «профессионализм, заинтересованность в результате»	высоко	16 32,0% [20,8 – 45,8]	41 82,0% [69,2 – 90,2]	<0,001
		средне	14 28,0% [17,5 – 41,7]	9 18,0% [9,8 – 30,8]	
		низко	20 40,0% [27,6 – 53,8]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	
5.	Как Вы оцениваете расположенность к Вам медицинского персонала как «внимательность, доброжелательность, бескорыстие, искреннее желание помочь пациенту»,	высоко	32 64,0% [50,1 – 75,9]	42 84,0% [71,5 – 91,7]	0,012
		средне	11 22,0% [12,8 – 35,2]	8 16,0% [8,3 – 28,5]	
		низко	7 14,0% [7,0 – 26,2]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	

1	2	3	4	5	6
6.	Удовлетворены ли Вы возможностью обследования, рекомендованного при выписке из стационара при установлении диагноза: исследование функции внешнего дыхания (спирометрия) в динамике? (отметьте, если данное исследование не было рекомендовано в стационаре)	да, полностью	0 0,0% [0,0 – 7,1]	44 88,0% [76,2 – 94,4]	<0,001
		возможность исследования предоставлялась нерегулярно	0 0,0% [0,0 – 7,1]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	
		не удовлетворен, услуга не была предоставлена	44 88,0% [76,2 – 94,4]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	
		не было данных рекомендаций в стационаре	6 12,0% [5,6 – 23,8]		
7.	Удовлетворены ли Вы доходчивостью разъяснений, рекомендаций и назначений по поводу нарушения глотания? (отметьте, если обращения по данной причине не было)	да, полностью	3 6,0% [2,1 – 16,2]	41 82,0% [69,2 – 90,2]	<0,001
		частично	10 20,0% [11,2 – 33,0]	4 8,0% [3,2 – 18,8]	
		не удовлетворен	29 58,0% [44,2 – 70,6]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	
		не обращались с запросом	8 16,0% [8,3 – 28,5]	5 10,0% [4,4 – 21,4]	
8.	Удовлетворены ли Вы оказанием помощи в организации ухода на дому (рекомендации по уходу и перемещению, гастростомой при ее наличии, правилам кормления через гастростому)?	да, полностью	3 6,0% [2,1 – 16,2]	43 86,0% [73,8 – 93,1]	<0,001
		недостаточно	12 24,0% [14,3 – 37,4]	7 14,0% [7,0 – 26,2]	
		не удовлетворен	35 70,0% [56,3 – 80,9]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	
9.	Удовлетворены ли Вы возможностью поддержания контакта с лечащим врачом, в том числе доходчивостью разъяснений?	да, полностью	3 6,0% [2,1 – 16,2]	42 84,0% [71,5 – 91,7]	<0,001
		частично	29 58,0% [44,2 – 70,6]	8 16,0% [8,3 – 28,5]	
		не удовлетворен	18 36,0% [24,1 – 49,9]	0 0,0% [0,0 – 7,1]	

1	2	3	4	5	6
10.	Удовлетворены ли Вы в целом результатами обращения в медицинское учреждение и объемом предоставляемых лечебно-диагностических мероприятий (консультации специалистов, психологическая и социальная поддержка)?	да, полностью	2 4,0% [1,1 – 13,5]	40 80,0% [67,0 – 88,8]	<0,001

Оценка доступности поддержания контакта с врачом показала частичную удовлетворенность в 77,5% случаев, неудовлетворенность в 22,5% на этапе поликлиники. После организации кабинета ПМП не было зафиксировано неудовлетворительных ответов, 80% заявили о полной удовлетворенности, 20% - о частичной. Таким образом, разработанная и внедренная инновационная модель медицинской помощи и социальной поддержки пациентам с БАС в Санкт-Петербурге характеризуется высокой медико-социальной эффективностью. Медицинская эффективность обусловлена увеличением выживаемости, повышением доступности и возможности планирования медицинской помощи, включая своевременное проведение плановой гастростомии и использование НИВЛ. Высокая социальная эффективность проведенных мероприятий подтверждается возросшим уровнем удовлетворенности родственников пациентов работой специалистов службы в целом и объемом предоставляемых лечебно-диагностических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БАС – это хроническое прогрессирующее неврологическое заболевание, диагностика которого в дебюте и на ранних стадиях развития болезни является ответственностью невролога. По мере прогрессирования заболевания с развитием тяжелых расстройств жизнедеятельности, таких, как двигательные нарушения, дисфагия, диспноэ, дизартрия, болевой синдром, тревога, депрессия и другие, требуется помощь смежных специалистов.

БАС неизбежно приводит к частичной, а в последствии к полной утрате трудоспособности и самообслуживания, что требует организации системы постоянного медико-социального ухода. На поздних стадиях заболевания пациенты нуждаются не только в симптоматической терапии, но и квалифицированном уходе и оказании психологической помощи, которая необходима также и членам их семей.

Анамнестические данные в нашем исследовании показали, что пациентам с первично-генерализованной и бульбарной формами БАС, диагноз был поставлен в более ранние строки в связи с быстрой генерализацией патологического процесса. Тогда как при пояснично-крестцовой форме БАС и прогрессирующей мышечной атрофии, верификация диагноза была отсрочена.

По результатам молекулярного 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.

Были определены значимые половые различия дебюта БАС ($p=0,008$). Возраст начала заболевания у мужчин составил 55,0 лет ($Q_1=50,0$, $Q_3=63,0$), у женщин – 62,0 года ($Q_1=53,0$, $Q_3=69,0$).

В настоящем исследовании проведен анализ клинических особенностей различных форм БАС. Так, среди пациентов с ШГФ преобладали лица мужского пола - 66,1% (39 пациентов), а при ПКФ и БФ большинство составляли женщины - 63,8% (30 человек) и 56,8% (25 человек) соответственно ($p=0,030$).

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.

Анализ клинических характеристик среди пациентов ШГФ, ПКФ и БФ, показал, что при бульбарной форме БАС наиболее быстро нарастают речевые нарушения, алиментарная и дыхательная недостаточность.

Было показано, что дебют заболевания в старческом возрасте, низкий ИМТ до появления первых симптомов заболевания, тяжелая степень дисфагии, а также бульбарная и первично-генерализованная формы заболевания могут рассматриваться в качестве неблагоприятных прогностических факторов течения заболевания.

Неравномерный темп прогрессирования заболевания независимо от формы БАС, выявленный в результате проведенного исследования, обосновывает необходимость медико-социального сопровождения пациентов на протяжении всего периода болезни и проведения мультидисциплинарной симптоматической терапии.

Динамическое наблюдение за процессом течения болезни от момента установления диагноза до летального исхода позволило получить информацию

об особенностях течения заболевания при различных формах БАС, что важно для повышения качества организации консультативной помощи больным БАС разработки паллиативных подходов. Системная помощь, а именно динамическое наблюдение, своевременное выявление и контроль жизнеугрожающих симптомов, социальная и поддерживающая реабилитация - основные приоритеты оптимизации системы оказания медицинской помощи больным БАС в Российской Федерации.

На момент начала исследования в Санкт-Петербурге, как и во многих городах и Российской Федерации, отсутствовало специализированное медицинское учреждение, осуществляющее системное динамическое наблюдение пациентов с БАС от момента постановки диагноза до наступления летального исхода.

Для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с БАС разработана и внедрена система организации динамического наблюдения за больными, включающая периодичность наблюдения, ряд лечебно-диагностических мероприятий с учетом стадии заболевания. Комплекс мероприятий, включающий информирование пациента и его семьи на всех этапах развития заболевания, доступность контакта семьи со специалистами, выбор тактики ведения пациента в зависимости от стадии развития заболевания и его клинических проявлений. Открытое обсуждение прогноза заболевания между врачом и пациентом в нашем исследовании позволило улучшить взаимодействие между пациентом, его родственниками и врачом с целью эффективного планирования объема медицинской помощи.

К окончанию исследования летальный исход наступил у 53,2% пациентов основной группы (59 человек), 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).

Таким образом, наше исследование показало увеличение выживаемости в среднем на 7 месяцев у пациентов с БАС, наблюдавшихся в мультидисциплинарной бригаде специалистов при возможности использования энтерального питания через гастростому и неинвазивной вентиляции легких, что оказывало положительное влияние на течение болезни за счет уменьшения таких тяжелых симптомов заболевания, как алиментарная и дыхательная недостаточность. Для уменьшения выраженности аффективных расстройств у больных БАС проводились мероприятия, включающие медицинскую и социально-психологическую составляющие.

В 2016 г. в Санкт-Петербургской ассоциации общественных объединений родителей детей-инвалидов «ГАООРДИ» была организована «Служба помощи людям с БАС и другими нейромышечными заболеваниями». В структуре Службы создан кабинет паллиативной медицинской помощи, в котором проводится амбулаторное наблюдение пациентов с БАС, а также осуществляется патронаж больных на дому.

В ходе исследования при организации кабинета паллиативной медицинской помощи для больных БАС были учтены принятые российским здравоохранением базовые подходы и международные рекомендации. В оказании паллиативной помощи участвовали 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 находились около 100 больных БАС.

Деятельность Службы обеспечивалась за счет Фонда президентских грантов, Благотворительного фонда «Живи сейчас», Фонда православной инициативы, благотворителей.

Таким образом, организованная и внедренная в Санкт-Петербурге модель комплексной мультидисциплинарной симптоматической помощи пациентам с боковым амиотрофическим склерозом, продемонстрировала свою востребованность и эффективность, способствовала увеличению выживаемости, уменьшению выраженности тяжелых симптомов заболевания, улучшению психосоциальной адаптации пациента к болезни, а также повышению доступности и возможности планирования медицинской помощи, что определяет возможность использования в других регионах Российской Федерации для улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с этим тяжелым заболеванием.

ВЫВОДЫ

1. Уточнены клинико-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 психосоциальной 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.

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).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абузарова, Г. Р. Обезболивание в паллиативной помощи : практическое руководство для врача / Г. Р. Абузарова, Д. В. Невзорова. – Москва: Благотворительный фонд помощи хосписам «Вера», 2018. – 60 с.
2. Альтернативная коммуникация. Технологии невербальной коммуникации. Информационно–методические материалы / под ред. В. Л. Рыскиной. – СПб.: СПб ГБУ «Городской информационно-методический центр «Семья», 2018. – 28 с.
3. Боковой амиотрофический склероз (современные представления, прогнозирование исходов, эволюция медицинской стратегии) / С. А. Живолупов, Н. А. Рашидов, И. Н. Самарцев и др. // Вестн. Рос. военно-медицинской академии. – 2011. – № 3. – С. 244–251.
4. Боковой амиотрофический склероз / М. Н. Захарова, Л. В. Брылев, И. А. Авдюнина и др. ; под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой // Неврология : национальное руководство. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 644–661.
5. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации / И. С. Бакулин, И. В. Закройщикова, Н. А. Супонева и др. // Нервно–мышечные болезни. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 10–20.
6. Боковой амиотрофический склероз: руководство для врачей / под ред. И. А. Завалишина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 229–255.
7. Васильев, А. В. Клинико-биохимические особенности бокового амиотрофического склероза у лиц молодого возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / А. В. Васильев. – М, 2008. – 30 с.
8. Влияние мутаций в генах *sod1* и *c9orf72* на процессы аутофагии в лимфоцитах при боковом амиотрофическом склерозе / И. А. Кочергин, Ю. А. Шпилюкова, Е. В. Лысогорская и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2019. – Т. 167, № 5. – С. 612–615.

9. Воробьева, А. А. Маркеры нейродегенерации при рассеянном склерозе : клинико-биохимическое исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11, 03.01.04 / А. А. Воробьева. – М., 2014. – 28 с.
10. Гены ATXN2 и C9orf72 как универсальные факторы развития различных нейродегенеративных заболеваний / Е. Ю. Федотова, Н. Ю. Абрамычева, А. А. Мороз и др. // Неврологический журн. – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 323–329.
11. Давыдова, Т. К. Спорадический боковой амиотрофический склероз в республике Саха (Якутия) / Т. К. Давыдова // Вестник Северо-Восточного Федерального университета им. М. К. Аммосова, 2015. – Вып. 12, №2. – С. 119–123.
12. Доклиническое медико-генетическое консультирование при боковом амиотрофическом склерозе / Ю. А. Шпилюкова, А. А. Рослякова, М. Н. Захарова и др. // Нервно–мышечные болезни. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 50–55.
13. Ермолаева, А. И. Особенности течения бокового амиотрофического склероза среди населения Пензенской области / А. И. Ермолаева, С. И. Коврыгин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки, 2014. – Т.32, № 4. С. – 24 – 35.
14. Закройщикова, И. В. Дифференциальная диагностика синдрома верхнего вялого моно/парапареза : клинико-нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / И. В. Закройщикова. – М., 2019. – 29 с.
15. Иллариошкин С. Н., Современные представления об этиологии болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин // Неврологический журнал, 2015. – Т. 20, №4. С. 4 – 13.
16. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2016. – 236 с.
17. Клинические рекомендации. Нутритивная поддержка и регидратационная терапия у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи / А. Е. Шестопалов, А. В. Сытов, В. М. Луфт и др. – М., 2017. – 34 с.

18. Ковражкина, Е. А. Клинический полиморфизм бокового амиотрофического склероза / Е. А. Ковражкина, О. Д. Разинская, Л. В. Губский // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 8. – С. 4–10.
19. Колкер, И. А. Электронейромиография в дифференциальной диагностике БАС и клинически сходных синдромов на ранних стадиях заболевания / И. А. Колкер // Международный неврологический журн. – 2012. – № 8 (54). – С. 185–192.
20. Комаров, Ю. М. Паллиативная помощь в РФ: текущее состояние и перспективы развития / Ю. М. Комаров // Здоровоохранение. – 2013. – № 8. – С. 68–75.
21. Контроль симптомов в паллиативной медицине / под ред. Г. А. Новикова. – М. : ГЭОТАРМедиа, 2013. – 248 с.
22. Кром, И. Л. Современные векторы паллиативной помощи / И. Л. Кром, М. В. Еругина, А. Б. Шмеркевич // Саратовский научно-медицинский журн. – 2015. – № 4. – С. 503–506.
23. Левицкий, Г. Н. Боковой амиотрофический склероз – лечение и теоретические вопросы / Г.Н. Левицкий. – М. : Практическая медицина, 2010. – 568 с.
24. Левицкий, Г. Н. Качество оказания помощи больным боковым амиотрофическим склерозом в Российской Федерации / Г. Н. Левицкий, Р. В. Чуб, А. В. Крячков // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 6. – С.72–75.
25. Мультидисциплинарная помощь при боковом амиотрофическом склерозе: Российский опыт / Брылев Л. В., Паршиков В. В., Штабницкий В. А. и др. // Сборник Болезни нервной системы, 2017. – С. 239 – 251.
26. Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции / И. С. Бакулин, А. Г. Пойдашева, А. Ю. Чернявский и др. // Анналы клин. и эксперим. неврологии. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 45–54.

27. Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе / А. В. Васильев, Д. Д. Елисеева, М. В. Иванова и др. // *Анналы клин. и эксперим. неврологии.* – 2018. – № 4. – С. 76–85.
28. Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции / Н. Ю. Абрамычева, Л. Е. Лысогорская, Ю. С. Шпилюкова и др. // *Нервно–мышечные болезни.* – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 21–27.
29. Новиков, Г. А. Паллиативная помощь онкологическим больным на региональном уровне / Г. А. Новиков, В. И. Соловьев, Б. М. Прохоров. – М., 2004. – 113 с.
30. Паллиативная медицинская помощь пациентам с хронической болью / Г. А. Новиков, М. А. Вайсман, С. В. Рудой и др. // *Паллиативная медицина и реабилитация.* – 2019. – № 2. – С. 5-12.
31. Паллиативная помощь взрослым и детям: организация и профессиональное обучение : сб. документов ВОЗ и ЕАПП. – М. : Р. Валент, 2014. – 180 с.
32. Признаки МРТ–поражения головного мозга у больных с классическим боковым амиотрофическим склерозом / Т. Р. Стучевская, Д. И. Руденко, В. М. Казаков и др. // *Педиатр.* – 2016. – № 2. – С. 69–78.
33. Приказ Минздрава России от 31.05.2019 N 345н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья» [Электронный ресурс]. – URL : <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/58292.html/>
34. Расстройства дыхания во сне при болезни двигательного нейрона / Я.И. Левин, М. Г. Полуэктов, Г. Н. Левицкий и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2005. – Т. 105, № 10. – С. 4–9.
35. Рекомендации по оказанию паллиативной помощи при боковом амиотрофическом склерозе / М. Н. Захарова, И. А. Авдюнина, Е. В. Лысогорская и др. // *Нервно–мышечные болезни.* – 2014. – № 4. – С. 4–11.

36. Самошкина, О. И. Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Санкт-Петербурге и Ленинградской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / О. И. Самошкина. – М, 2007. – 25 с.
37. Синдром верхнего вялого парализатора при БАС и БАС-подобных синдромах: вопросы дифференциальной диагностики / М. Н. Захарова, И. В. Закройщикова, И. С. Бакулин и др. // *Medica mente. Лечим с умом.* – 2016. – № 1. – С. 31–35.
38. Скворцова, В. И. Молекулярно-генетические и биохимические исследования патогенеза БАС в Российской Федерации / В. И. Скворцова, С. А. Лимборская, Г. Н. Левицкий // *Боковой амиотрофический склероз : материалы междунар. конф.* – М., 2005. – С. 25–35.
39. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, Г.Н. Бисага и др. // *Журнал неврологии и психиатрии*, 2017. – Т. 6, №2. – С.1 – 8.
40. Современные клеточные и молекулярные подходы в изучении болезней двигательного нейрона / Е.В. Лысогорская, Н.Ю. Абрамычева, А.С. Ветчинова // *Неврологический журнал*, 2018. – Т. 23, № 4. – С. 160-165.
41. Структурная и функциональная нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе / И. С. Бакулин, А. В. Червяков, Е. И. Кремнева и др. // *Анналы клин. и эксперим. неврологии.* – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 72–82.
42. Тельца Леви при болезни Паркинсона (гистологическое, иммуногистохимическое и интерферометрическое исследование) / Д. Н. Воронков, В. Н. Сальков, П. Л. Ануфриев и др. // *Архив патологии.* 2018. – Т. 80, №4. С. 9–13.
43. Тяптин, А. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика болезни двигательного нейрона в популяции Ярославской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / А. А. Тяптин. – Иваново, 2010. – 22 с.
44. Указ Президента Российской Федерации от 8 августа 2016 года № 398 «Об утверждении приоритетных направлений деятельности в сфере оказания обще-

- ственно полезных услуг» [Электронный ресурс]. – URL : <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71360782/>
45. Федеральный закон от 12 января 1996 года № 7–ФЗ «О некоммерческих организациях» (статья 31.4) [Электронный ресурс]. – URL : <https://base.garant.ru/10105879/>
46. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323–ФЗ (ред. от 29.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – URL : <https://normativ.kontur.ru/document>
47. Хондкариан, О. А. Боковой амиотрофический склероз / О. А. Хондкариан, Т. Л. Бунина, И. А. Завалишин. – М. : Медицина, 1978. – 264 с.
48. Численность постоянного населения Санкт-Петербурга в разрезе муниципальных образований по состоянию на 1 января 2019 года [Электронный ресурс]. – URL : <https://petrostat.gks.ru/folder/27595>
49. Чрескожная эндоскопическая гастростомия / М. И. Кузьмин-Крутецкий, А. Е. Демко, А. И. Сафоев и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014 Т.173, №3. – С. 19–23.
50. Чрескожная эндоскопическая гастростомия — метод выбора для длительного энтерального питания / В. Л. Белевич, Е. Ю. Струков, А. О. Бреднев и др. // Новости хирургии. 2014. – Т. 22, №6. – С. 750–754.
51. Экзосомальный транспорт и прогрессирование нейродегенеративного процесса при боковом амиотрофическом склерозе / М.В. Иванова, Е.О. Чеканова, И.В. Закройщикова и др. // Нейрохимия. 2019. – №3. – С. 195–207.
52. Эффективность неинвазивной вентиляции легких при боковом амиотрофическом склерозе / Г. Н. Левицкий, С. Л. Бабак, О. С. Левин и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. – Т. 114, № 8. – С. 74–77.
53. A clinical tool for predicting survival in ALS / J. A. Knibb, N. Keren, A. Kulka et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2016. – Vol. 87 (12). – P. 1361–1367.

54. A general method for the detection of large CAG repeat expansions by fluorescent PCR / J.P. Warner, L.H. Barron, D. Goudie et al. // *J Med Genet.* – 1996. – Vol. 33 (12). – P. 1022–1026.
55. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland / J. Rooney, S. Byrne, M. Heverin et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2015. – Vol.86. – P. 496–501.
56. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis / J. C. Roche, R. Rojas–Garcia, K. M. Scott et al. // *Brain.* – 2012. – Vol.135 (3). – P. 847–852.
57. A revision of the El Escorial criteria – 2015 / A. Ludolph, V. Drory, O. Hardiman et al. // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2015. – Vol. 16 (5). – P. 291–292.
58. Al-Chalabi, A. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population–based modelling study / A. Al–Chalabi, A. Calvo, A. Chio // *Lancet.* – 2014. – Vol. 13 (11). – P. 1108–1113.
59. ALS: A bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients / M. Zufiría, F.J. Gil-Bea, R. Fernández-Torrón et al. // *Progr Neurobiol.* – 2016. – Vol. 142. – P.104–129.
60. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients / B. Marin, J.C. Desport, P. Kajeu et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2011. – Vol. 82. – P. 628–634.
61. An analysis of extended survival in patients with ALS treated with riluzole / M. Riviere, V. Meininger, P. Zeisser et al. // *Arch. Neurol.* – 1998. – Vol. 55 (4). – P. 526–528.
62. Are environmental exposures to selenium, heavy metals, and pesticides risk factors for amyotrophic lateral sclerosis? / M. Vinceti, I. Bottecchi, A. Fan, et al. // *Rev Environ Health.* – 2012. – Vol.27 (1). – P. 19–24.
63. Ataxin–2 intermediate–length polyglutamine expansions in European ALS patients / T. Lee, Y. R. Li, C. Ingre et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 2011. – Vol. 20. – P. 1697–1700.

64. ATXN2 is a modifier of phenotype in ALS patients of Sardinian ancestry / G. Borghero, M. Pugliatti, F. Marrosu et al. // *Neurobiol. Aging.* – 2015. – Vol. 36 (10). – e1–5.
65. ATXN2 polyQ intermediate repeats are a modifier of ALS survival / A. Chio, A. Calvo, C. Moglia et al. // *Neurology.* – 2015. – Vol. 84 (3). – P. 251–258.
66. ATXN2 trinucleotide repeat length correlates with risk of ALS / W. Sproviero, A. Shatunov, D. Stahl et al. // *Neurobiol. Aging.* – 2017. – Vol. 51. – P. 178.
67. Benstead, T. Nutrition with gastrostomy feeding tubes for amyotrophic lateral sclerosis in Canada / T. Benstead, C. Jackson–Tarlton, D. Leddin // *Can. J. Neurolog. Sci.* – 2016. – Vol. 43 (6). – P. 796–800.
68. Blasco, H. The glutamate hypothesis in ALS: pathophysiology and drug development / H. Blasco, S. Mavel, P. Corcia, P.H. Gordon // *Curr Med Chem.* – 2014. – Vol. 21, № 31. – P. 3551–3575.
69. Borasio, G. D. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis / G. D. Borasio, R. Voltz, R. G. Miller // *Neurol. Clin.* – 2001. – Vol. 19. – P. 829–847.
70. Bulbar impairment score and survival of stable amyotrophic lateral sclerosis patients after noninvasive ventilation initiation / J. Sancho, D. Martínez, E. Bures et al. // *ERJ Open Res.* 2018. – Vol. 4 (2). – P. 00159-2017.
71. C9orf72 mutations in neurodegenerative diseases / Y. Liu, J.–T. Yu, Y. Zong et al. // *Mol. Neurobiol.* – 2014. – Vol. 49 (1). – P. 386–398.
72. Cardiometabolic health and risk of amyotrophic lateral sclerosis / H.C. Timmins, W. Saw, B.C. Cheah et al. // *Muscle Nerve.* – 2017. – Vol. 56. – P. 721–725.
73. Cedarbaum, J. M. Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials / J. M. Cedarbaum, N. Stambler // *J. Neurol. Sci.* – 1997. – Vol.152, Suppl. – S1–S9.
74. Characteristics of pain in amyotrophic lateral sclerosis / F. Hanisch, A. Skudlarek, J. Berndt et al. // *Brain and Behavior.* – 2015. – Vol. 5 (3). – e00296.

75. Chia, R. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications / R.Chia, A. Chiò, B. J. Traynor // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 94–102.
76. Chio, A. Pain in amyotrophic lateral sclerosis / A. Chio, G. Mora, G. Lauria // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16. – P. 144–157.
77. Cognition and eating behavior in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival / R.M. Ahmed, J. Caga, E. Devenney et al. // *J Neurol.* – 2016. – Vol. 263. – P. 1593–1603.
78. Dal Bello–Haas, V. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease / V. Dal Bello–Haas, J. M. Florence // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013; 5: CD005229.
79. Depression and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: A comprehensive meta-regression analysis / F. Pagnini, G.M. Manzoni, A. Tagliaferri et al. // *Journal of Health Psychology.* – 2014. – Vol. 20 (8). – P. 1–22.
80. Depression, pain and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study / A. Pizzimenti, M. Aragona, E. Onesti et al. // *Functional Neurology.* – 2013. – Vol. 28 (2). – P. 115–119.
81. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis / P. Kuhnlein, H. J. Gdynia, A. D. Sperfeld // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* – 2008. – Vol. 4 (7). – P. 366–374.
82. Dose-ranging study of miller in amyotrophic lateral sclerosis: Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II / L. Lacomblez, G. Bensimon, P. N. Leigh et al. // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347 (9013). – P. 1425–1431.
83. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease / J. Brettschneider, J. Kurent, A. Ludolph et al. // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013; 6: CD005226.
84. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings / G. Ruoppolo, I. Schettino, V. Frasca et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 2013. – Vol. 6. – P. 397–401.

85. Early weight loss in amyotrophic lateral sclerosis: outcome relevance and clinical correlates in a population-based cohort / C. Moglia, A. Calvo, M. Grassano et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 90. – P. 666–673.
86. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: A population based study, 1996–2000 / B. J. Traynor, M. Alexander, B. Corr et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 74 (9). – P. 1258–1261.
87. Effects of non-invasive ventilation on objective sleep and nocturnal respiration in patients with amyotrophic lateral sclerosis / M. Boentert, I. Brenscheidt, C. Glatz et al. // *J. Neurol.* – 2015. – Vol. 262 (9). – P. 2073–2082.
88. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial / S. C. Bourke, M. Tomlinson, T. L. Williams et al. // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5 (2). – P. 140–147.
89. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)–revised report of an EFNS task force / P. M. Andersen, S. Abrahams, G. D. Borasio et al. // *Eur J Neurol.* – 2012. – Vol. 19 (3). – P. 360–375.
90. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis / B. R. Brooks, R. G. Miller, M. Swash et al. // *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* – 2000. – Vol.1 (5). – P. 293–299.
91. Engaging in patient decision-making multidisciplinary care for amyotrophic lateral sclerosis: The views of health professionals / A. Hogden, D. Greenfield, P. Nugus et al. // *Patient Preference and Adherence*. – 2012. – Vol. 6. – P. 691–701.
92. Enteral feeding through endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis patients / G. Nunes, C. A. Santos, M. Grunho et al. // *Nutr Hosp.* – 2016. – Vol. 33 (5). – P. 561.
93. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature / P. Couratier, P. Corcia, G. Lautrette et al. // *Rev. Neurol. (Paris)*. – 2016. – Vol. 172 (1). – P. 37e-45.
94. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology / R. Burgos, I. Bretón, E. Cereda et al. // *Clin Nutr.* – 2018. – Vol. 37 (1). – P. 354–396.

95. Gordon, P. H. ALSFRS–R / Gordon PH, Miller RG, Moore DH. // *Amyotroph. Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* – 2004. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 90–93.
96. Hardiman, O. Management of respiratory symptoms in ALS / O. Hardiman // *J Neurol.* – 2011. – Vol. 258. – P. 359–365.
97. Hudson, A.J. Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical evidence for differences in pathogenesis and etiology / A.J. Hudson // *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Concepts in Pathogenesis and Etiology.* – 1990. – P. 108–143.
98. Identifying who will benefit from non–invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort / D. J. Berlowitz, M. E. Howard, J. F. Fiore et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 87 (3). – P. 280–286.
99. Interdisciplinary ALS Centres: effect on survival and use of health services in a population–based survey / A. Chio, G. Mora, C. Balzarino et al. // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62, Suppl. 5. – A268.
100. Inter–evaluator reliability of the ALS Functional Rating Scale / B. Miano, G. Stoddard, S. Davis et al. // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2004. – Vol. 5. – P. 235–239.
101. Johnson, E. W. Over–work weakness in facioscapulohumeral muscular dystrophy / E. W. Johnson, R. Braddom // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 1971. – Vol. 52 (7). – P. 333–336.
102. Katzberg, H. D. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease / H. D. Katzberg, M. Benatar // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011; 1: CD004030.
103. Kimura, F. Tracheostomy and invasive mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: decision-making factors and survival analysis / F. Kimura // *Rinsho Shinkeigaku.* 2016. – Vol. 56 (4). – P. 241–247.
104. Liu, J. Role of neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: cellular mechanisms and therapeutic implications / J. Liu, F. Wang // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8 – P. 1005.

105. Lo Coco, D. Fatigue, sleep, and nocturnal complaints in patients with amyotrophic lateral sclerosis / Lo D. Coco, La V. Bella // *Eur. J. Neurol.* – 2012. – Vol. 19 (5). – P. 760–763.
106. Long-term survival of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study / E. Pupillo, P. Messina, G. Logroscino et al. // *Ann. Neurol.* – 2014. – Vol. 75. – P. 287–297.
107. Ly, C.V. Emerging antisense oligonucleotide and viral therapies for amyotrophic lateral sclerosis / C.V. Ly, T.M. Miller // *Curr Opin Neurol.* – 2018. – Vol. 31 (5). – P. 648–654.
108. Mathis, S. RNA-Targeted Therapies and Amyotrophic Lateral Sclerosis / S. Mathis, G. Le Masson // *Biomedicines.* – 2018. – Vol. 6 (1). – P. 9.
109. Maurel, C. Causative genes in amyotrophic lateral sclerosis and protein degradation pathways: a link to neurodegeneration / C. Maurel, A. Dangoumau, S. Marouillat // *Mol Neurobiol.* – 2018. – Vol. 55 (8) – P. 6480–6499.
110. Maurel, C. Causative genes in amyotrophic lateral sclerosis and protein degradation pathways: a link to neurodegeneration / C. Maurel, A. Dangoumau, S. Marouillat // *Mol Neurobiol.* – 2018. – Vol. 55(8). – P. 6480–6499.
111. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS / Van den J. P. Berg, S. Kalmijn, E. Lindeman et al. // *Neurology.* – 2005. – Vol. 65 (8). – P. 1264 – 1267.
112. Myelin imaging in amyotrophic and primary lateral sclerosis / S. Kolind, R. Sharma, S. Knight et al. // *Amyotroph. Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2013. – Vol. 14 (7-8). – P. 562–573.
113. Natural history of muscle cramps in amyotrophic lateral sclerosis / J. B. Caress, S. L. Ciarlone, E. A. Sullivan et al. // *Muscle Nerve.* – 2015. – Vol. 2. – P. 44–51.
114. Nice Guideline: motor neuron disease assessment and management// Feb2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng42>

115. Nutritional assessment of amyotrophic lateral sclerosis in routine practice: value of weighing and bioelectrical impedance analysis / V. Roubeau, H. Blasco, F. Maillot et al. // *Muscle Nerve*. – 2015. – Vol.51. – P. 479–484.
116. Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis / C. Fujimura–Kiyono, F. Kimura, S. Ishida et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2011. – Vol. 82. – P. 1244–1249.
117. Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis / C. Fujimura-Kiyono, F. Kimura, S. Ishida et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2011. – Vol. 82. – P.1244–1249.
118. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: a population–based controlled study / A. Chiò, A. Canosa, S. Gallo et al. // *Eur. J. Neurology*. – 2012. – Vol. 19 (4). – P. 551–555.
119. Patient-Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational Online Study / R. Meyer, S. Spittel, L. Steinfurth et al. // *JMIR Rehabil Assist Technol*. – 2018. – Vol. 5 (2):e10099.
120. Pattern of spread and prognosis in lower limb-onset ALS / M.R. Turner, A. Brockington, J. Scaber et al. // *Amyotroph Lateral Scler*. – 2010. – Vol. 11. – P. 369–373.
121. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study / J. Dorst, L. Dupuis, S. Petri et al. // *J. Neurol*. – 2015. – Vol. 262 (4). – P. 849–858.
122. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival / R. Spataro, L. Ficano, F. Piccoli et al. *J Neurol Sci*. – 2011. – Vol. 304. – P. 44–48.
123. Poesen, K. Diagnostic and Prognostic Performance of Neurofilaments in ALS / K. Poesen, P. Van Damme // *Front Neurol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1167.
124. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence–based review): report of the Quality Standards Subcommittee of

the American / R. G. Miller, C. E. Jackson, E. J. Kasarskis et al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73. – P. 1227–1233.

125. ProGas Study Group. Gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ProGas): a prospective cohort study // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol. 14 (7). – P. 702–709.

126. Prognostic Factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Study / M.C. Moura, M.R.C.G. Novaes, E.J. Eduardo et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol.10 (10): e0141500.

127. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis / M.R. Turner, M. Bakker, P. Sham et al. // *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. – 2002. – Vol. 3 (1). – P. 15–21.

128. Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: a single-centre prospective cohort study / T. Shimizu, Y. Nakayama, C. Matsuda et al. // *J. Neurol*. – 2019. – Vol. 266. – P.1412–1420.

129. Progression rate of ALSFRS–R at time of diagnosis predicts survival time in ALS / F. Kimura, C. Fujimura, S. Ishida et al. // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. – P. 265–327.

130. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040 / K.C. Arthur, A. Calvo, T. R. Price et al. // *Nat Commun*. – 2016. – Vol.7 – P. 12408.

131. Protective and toxic neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis / K.G. Hooten, D.R. Beers, W. Zhao et al. // *Neurotherapeutics*. – 2015. – Vol. 12 (2) 125 (6) – P. 364–375.

132. Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis / A.M. Blokhuis, E.J. Groen, M. Koppers et al. // *Acta Neuropathol*. – 2013. – Vol. 125 (6) – P. 777–794.

133. Radiological evidence of subclinical dysphagia in motor neuron disease / C. Briani, M. Marcon, M. Ermani et al. // *J. Neurol*. –1998. – Vol. 245 (4). – P. 211–216.

134. Renton, A. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics / A. Renton, A. Chiò, B. Traynor // *Nat. Neurosci*. – 2014. – Vol. 17 (1). – P. 17–23.

135. Riluzole and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis long-term and short-term survival: a population-based study of 1149 cases in Taiwan / C. T. Lee, Y. W. Chiu, K. C. Wang et al. // *J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 35–40.
136. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis / C. Ingre, P.M. Roos, F. Piehl et al. // *Clin Epidemiol.* – 2015. – Vol. 7. – P.181–193.
137. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / Abe K., Aoki M., Tsuji S. et al. // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16 (7). – P. 505–512.
138. Secular trends of amyotrophic lateral sclerosis: the Piemonte and Valle d'Aosta register / A. Chio, G. Mora, C. Moglia et al. // *JAMA Neurol.* – 2017. – Vol. 74. – P. 1097–1104.
139. Shared polygenic risk and causal inferences in amyotrophic lateral sclerosis / S. Bandres-Ciga, A.J. Noyce, G. Hemani et al. // *Ann Neurol.* – 2019. – Vol. 85. – P. 470–481.
140. Smoking, alcohol consumption, and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study / de S. W. Jong, M. H. Huisman, N. A. Sutedja et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 176. – P. 233–239.
141. Soriani, M. H. Care management in amyotrophic lateral sclerosis / M. H. Soriani, C. Desnuelle // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2017. – Vol. 173 (5). – P. 288–299.
142. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study / T. Fang, A. Al Khleifat, J.H. Meurgey et al. // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17 (5). – P. 416–422.
143. Survival analysis of irish amyotrophic lateral sclerosis patients diagnosed from 1995–2010 / J. Rooney, S. Byrne, M. Heverin et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – e74733.
144. Survival benefit of multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis in Spain: association with noninvasive mechanical ventilation / A.J. Paipa, M.

Povedano, A. Barcelo et al. // *J Multidiscip Healthc.* – 2019. – Vol. 12. – P. 1465–1470.

145. Survival in non-riluzole treated amyotrophic lateral sclerosis (ALS) – motor neuron disease (MND) patients with disease onset before and since 1996 is identical: a clinic-based epidemiological study / B.R. Brooks, D.S. Belden, K. Roelke et al. // *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* – 2001. – Vol. 2. – P. 60–61.

146. The ALSFRS–R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III) / J. M. Cedarbaum, N. Stambler, E. Malta et al. // *J. Neurol. Sci.* – 1999. – Vol. 169. – P. 13–21.

147. The Effect of Head and Neck Positions on Oropharyngeal Swallow: a Clinical and Electrophysiologic Study / C. Ertekin, A. Keskin, N. Kiylioglu et al. // *Archives Physical Medicine Rehabilitation.* – 2001. - Vol. 82(9). – P. 1255-1260.

148. The epidemiology of Amyotrophic lateral sclerosis in New Hampshire, USA, 2004–2007 / T.A. Caller, A. Andrews, N.C. Field et al. // *Neurodegener Dis.* – 2015. – Vol. 15 (4). – P. 202–206.

149. The full spectrum of ethical issues in the care of patients with ALS: a systematic qualitative review / F. Seitzer, H. Kahrass, G. Neitzke et al. // *J. Neurol.* – 2016. – Vol. 263 (2). – P. 201–209.

150. The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: a population based study in Modena, Italy / E. Georgouloupoulou, N. Fini, M. Vinceti et al. // *Amyotroph. Lateral Scler Frontotemporal Degener.* – 2013. – Vol.14. – P. 338–345.

151. Tomik, B. Dysarthria in amyotrophic lateral sclerosis: A review / B. Tomik, R. J. Guilloff // *Amyotroph. Lateral Scler.* – 2010. – Vol. 11(1–2). – P. 4–15.

152. Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy / A. Chiò, A. Calvo, P. Ghiglione P. et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010. – Vol. 81 (10). – P. 1141–1143.

153. Traxinger, K. Prognosis and epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: analysis of a clinic population, 1997–2011 / K. Traxinger, C. Kelly, B. A. Johnson // *Neurol. Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 3. – P. 313–320.
154. Use of clinical staging in amyotrophic lateral sclerosis for phase 3 clinical trials / R. Balendra, A. Jones, N. Jivraj et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 86 (1). – P. 45–49.
155. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis / B. Marin, F. Boumédiene, G. Logroscino et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 46 (1). – P. 57–74.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 24 - Пересмотренная шкала нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALS Functional Rating Scale Revised, ALS FRS-R)

1. Речь

4	Нормальная
3	Отчётливо замедлена
2	Внятна при повторении
1	Речь сочетается с невербальным общением
0	Утрата приемлемой функции

2. Саливация

4	Нормальное
3	Небольшой, но ощутимый избыток слюны во рту, ночное слюнотечение
2	Умеренный избыток слюны, минимальное слюнотечение
1	Выраженный избыток слюны, умеренное слюнотечение
0	Выраженное слюнотечение, требует постоянное пользоваться платком

3. Глотание

4	Нормальное
3	Ранние нарушения – редкое поперхивание
2	Потребность в изменении консистенции пищи
1	Нуждается в периодическом зондовом питании, гастростомии
0	Питание только через гастростому

4. Почерк

4	Нормальный
3	Медленный или сбивчивый, но все слова читаемы
2	Не все слова читаемы
1	Может удерживать ручку, но не может писать
0	Не может держать ручку

5. Способность резать пищу и пользоваться посудой

4	Нормальная
3	Выполняет медленно и неловко, но самостоятельно
2	Может разрезать большинство видов пищи медленно и неловко, иногда требуется помощь
1	Пищу режет постороннее лицо, больной медленно ест сам
0	Больного кормит постороннее лицо

6. Одевание и гигиена

4	Норма
3	Выполняет самостоятельно, но с усилием или недостаточно качественно
2	Периодически пользуется посторонней помощью или изменяет вид одежды
1	Нуждается в посторонней помощи
0	Полная зависимость

7. Повороты в постели

4	Норма
3	Выполняет медленно и неловко, но самостоятельно
2	Может поворачиваться самостоятельно, но с большим усилием
1	Начинает действие, но не может завершить
0	Полностью зависим

8. Ходьба

4	Норма
3	Замедленная
2	Ходит с поддержкой
1	Движения в ногах есть, но ходьба невозможна
0	Отсутствуют целенаправленные движения ног

9. Подъем по лестнице

4	Норма
3	Замедленное
2	Легкие шаткость или утомление

1	Нуждается в посторонней помощи
0	Не может подниматься

10. Дыхание

4	Нормальное
3	Одышка при ходьбе
2	Одышка при еде, одевании, гигиенических процедурах
1	Одышка в покое, в положении лежа или сидя
0	Постоянная одышка, требующая механической вентиляции

11. Ортопноэ

4	Нет
3	Есть из-за одышки во время сна, но регулярно не подкладывает две подушки
2	Подкладывает более двух подушек во время сна
1	Может спать только сидя
0	Не может спать

12. Дыхательная недостаточность

4	Нет
3	Время от времени пользуется ВІРАР
2	Постоянно пользуется ВІРАР во время сна
1	Постоянно пользуется ВІРАР во время сна и днем
0	Инвазивная искусственная вентиляция (интубация или трахеостома)

Общая сумма в баллах _____

Таблица 25 - Система оценки стадии БАС Королевского Колледжа в Лондоне, 2012

стадия 1	поражение 1-го уровня (первые симптомы заболевания)
стадия 2	вовлечение 2-го уровня
стадия 3	вовлечение 3-го уровня
стадия 4А	наличие показаний к гастростомии
стадия 4В	необходимость проведения НИВЛ

Таблица 26 - Шкала А. Hillel для оценки степени тяжести дизартрии при боковом амиотрофическом склерозе

Оценка (в баллах)	Субъективные симптомы	Объективные симптомы
10 – Нормальная речь	Отсутствуют	Отсутствуют
9 – Неулавливаемые нарушения	Заметны только больному или его близким	Скорость и объем не изменены
8 – Улавливаемые нарушения	Заметны окружающим, особенно при утомлении или волнении больного	Скорость не изменена
7 – Очевидные нарушения	Речь вягнана, но ее нарушения всегда заметны окружающим	Скорость, артикуляция и резонанс (оттенок голоса) изменены
6 – Иногда требуется повторение слов	Больному приходится повторять отдельные слова в определенных ситуациях, но состав и продолжительность фраз не изменены	Скорость значительно замедлена
5 – Часто требуется повторение слов	Больной часто повторяет слова, близкие могут быть «переводчиками», состав и продолжительность фраз могут быть ограничены	Резкое замедление и затруднение речи
4 – Речь сочетается с невербальным общением	Больной использует речь только для ответа на вопросы	Для устранения проблем с неразборчивостью речи требуется письмо или объяснения другого человека
3 – Возможны	Больной может ответить толь-	Всегда невербальное об-

лишь односложные ответы	ко «да» или «нет»	щение
2 – Возможно лишь выражение эмоций	Больной подает голос, только чтобы выразить чувство, утверждение или отрицание	Всегда невербальное общение
1 – Анартрия	Больному трудно подать голос, это возможно лишь кратковременно, и он прибегает к этому редко	Больной подает голос при плаче или выражении боли

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

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня тревоги)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе

3 - все время

2 - часто

1 - время от времени, иногда

0 - совсем не испытываю

2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться

3 - определенно это так, и страх очень велик

2 - да, это так, но страх не очень велик

1 - иногда, но это меня не беспокоит

0 - совсем не испытываю

3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове

3 - постоянно

2 - большую часть времени

1 - время от времени и не так часто

0 - только иногда

4. Я легко могу присесть и расслабиться

0 - определенно, это так

1 - наверно, это так

2 - лишь изредка, это так

3 - совсем не могу

5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь

0 - совсем не испытываю

1 - иногда

2 - часто

3 - очень часто

6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться

3 - определенно, это так

2 - наверно, это так

1 - лишь в некоторой степени, это так

0 - совсем не испытываю

7. У меня бывает внезапное чувство паники

3 - очень часто

2 - довольно часто

1 - не так уж часто

0 - совсем не бывает

Количество баллов _____

Часть II (оценка уровня депрессии)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство

0 - определенно, это так

1 - наверное, это так

2 - лишь в очень малой степени, это так

3 - это совсем не так

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное

0 - определенно, это так

1 - наверное, это так

2 - лишь в очень малой степени, это так

3 - совсем не способен

3. Я испытываю бодрость

3 - совсем не испытываю

2 - очень редко

1 - иногда

0 - практически все время

4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно

3 - практически все время

2 - часто

1 - иногда

0 - совсем нет

5. Я не слежу за своей внешностью

3 - определенно, это так

2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно

1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени

0 - я слежу за собой так же, как и раньше

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения

0 - точно так же, как и обычно

1 - да, но не в той степени, как раньше

2 - значительно меньше, чем обычно

3 - совсем так не считаю

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы 0 - часто

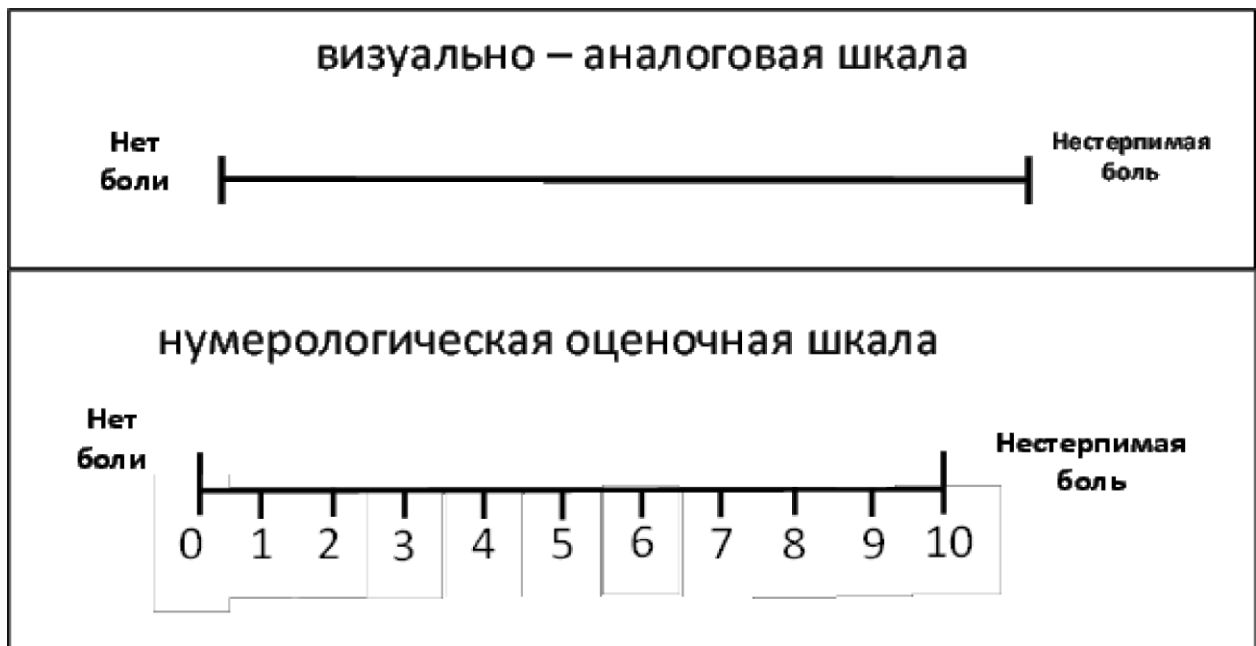
1 - иногда

2 - редко

3 - очень редко

Количество баллов здесь _____

Нумерологическая оценочная шкала



Список больных

П/п №	ФИО	Пол (м/ж)	№ и/б, а/к	П/п №	ФИО	Пол (м/ж)	№ и/б, а/к
1	2	3	4	5	6	7	8
1	А-в О.В.	м	37534	38	К-ев С.В.	м	25507
2	А-ва Е.Г.	ж	42767	39	К-ва Т.Г.	ж	33682
3	А-ва Е.Е.	ж	44921	40	К-ва Т.И.	ж	38203
4	Б-ра Л.Е.	ж	10200	41	К-ва С.А.	ж	40418
5	Б-ик М.Л.	м	41654	42	К-ко С.А.	м	9269
6	Б-ва Ю.Ю.	ж	27052	43	К-ов А.В.	м	48224
7	Б-ов Е.А.	м	41848	44	К-ко В.В.	м	25876
8	Б-ич А.В.	м	43799	45	К-ва Г.В.	ж	27657
9	Б-ец В.М.	ж	30337	46	К-ва М.М.	ж	27576
10	В-рт Л.В.	ж	44418	47	К-ко П.М.	м	25294
11	В-на П.Л.	ж	24007	48	К-ов В.В.	м	48874
12	В-ва И.В.	ж	26548	49	К-ва Л.В.	ж	24679
13	В-ов А.А.	м	1885	50	К-ев Е.А.	м	41212
14	В-ва Т.С.	ж	48072	51	К-ва О.П.	ж	34891
15	Г-ва З.М.	ж	18917	52	Л-ва Т.В.	ж	27233
16	Г-ва О.В.	ж	5350	53	Л-ко О.А.	м	11227
17	Г-ия В.М.	ж	332338/17019	54	Л-ов О.П.	м	37581
18	Г-ко И.Ю.	ж	5643	55	М-ая Г.М.	ж	31867
19	Г-ов В.Н.	м	45252	56	М-ва С.А.	ж	16224
20	Д-ов С.Г.	м	7347/23606	57	М-ва Е.А.	ж	27944
21	Д-ва В.А.	ж	40415	58	М-ва Г.В.	ж	43482
22	Д-на С.А.	ж	14028	59	М-ов С.В.	м	45943
23	Д-ль И.В.	ж	27598	60	М-ва Н.С.	ж	30860
24	Д-ая И.В.	ж	4846	61	М-на Г.М.	ж	26572
25	Е-ва Н.Ю.	ж	8701	62	Н-на Н.В.	ж	6485
26	Е-ва Л.В.	ж	45753	63	Н-ов В.А.	м	42384
27	Ж-ко Т.И.	ж	35784	64	Н-ва Л.В.	ж	36726
28	Ж-ов А.М.	м	28307	65	Н-ва Т.А.	ж	1262
29	Ж-ов С.В.	м	24005	66	П-ин М.В.	м	1381
30	З-ев А.Л.	м	10037	67	П-ва Н.Ю.	ж	18162
31	З-ва Н.Н.	ж	40913	68	П-ов Д.А.	м	50653
32	З-ва Н.К.	ж	7080	69	П-ов В.Ю.	м	9649
33	З-ев О.В.	м	33581	70	П-ва О.М.	ж	25664
34	З-ов М.А.	м	35677	71	П-ва Т.В.	ж	26279
35	И-ов А.П.	м	41987	72	Р-ич В.О.	м	5512
36	И-ва Н.В.	ж	34509	73	Р-ий П.З.	м	43872
37	И-ев П.А.	м	44407	74	Р-ва Л.Г.	ж	44982

75	С-ев М.П.	м	30739	118	И-ов А.П.	м	00159
76	С-ев Н.И.	м	33302	119	К-ва Г.С.	ж	00131
77	С-ов В.В.	м	25588	120	К-ев А.И.	м	00142
78	С-ов В.В.	м	27789	121	К-им П.Я.	ж	00160
79	С-ва Н.А.	ж	33178	122	К-ин В.В.	м	00163
80	С-ин В.А.	м	11903	123	К-лы Л.Н.	м	00168
81	Т-ва Л.С.	ж	36893	124	К-ов С.Г.	ж	00161
82	Т-на Т.В.	ж	5826	125	К-ов Х.А.	м	00158
83	Х-ая Т.И.	ж	30489	126	Л-ва Е.Л.	ж	00175
84	Х-ко А.М.	ж	36204	127	Л-ва Т.Ф.	ж	00182
85	Х-ин В.И.	м	49016	128	Л-ва Ф.И.	ж	00171
86	Ч-ва М.Ф.	ж	30819	129	Л-ль А.А.	м	00188
87	Ш-ко А.М.	м	11636	130	Л-на Н.А.	ж	00224
88	Ш-ва М.А.	ж	31053	131	М-ин Б.С.	м	00156
89	Ю-ин А.В.	м	48368	132	М-на О.И.	ж	00255
90	Я-ая Л.Я.	ж	46556	133	М-ов Н.Е.	м	00191
91	Я-ев А.С.	м	14433	134	М-ов С.В.	м	00193
92	Я-ва А.И.	ж	31683	135	М-ян Л.Р.	ж	00154
93	А-ва А.А.	ж	00120	136	Н-ов И.И.	м	00196
94	А-ев А.Л.	м	00129	137	О-ов В.А.	м	00204
95	А-на Р.М.	ж	00101	138	П-ва Л.И.	ж	00208
96	А-ов А.В.	м	00114	139	П-ва Л.О.	ж	00177
97	А-ов А.Г.	м	00103	140	П-ва Н.М.	ж	00192
98	Б-ев Е.В.	м	00172	141	П-ов А.В.	м	00206
100	Б-ин Е.Н.	м	00106	142	Р-ич Ю.А.	м	00227
101	Б-ов С.Н.	м	00107	143	С-ая Л.Ф.	ж	00228
102	В-ва Т.С.	ж	00237	144	С-ва Л.Г.	ж	00179
103	Г-ва Г.И.	ж	00149	145	С-ев Н.П.	м	00250
104	Г-ев Р.Г.	м	00141	146	С-ин А.К.	м	00251
105	Г-ин Ф.И.	м	00249	147	С-ин О.А.	м	00232
106	Д-ва О.А.	ж	00148	148	С-на А.М.	ж	00256
107	Д-ев А.В.	м	00133	149	С-ня В.В.	м	00221
108	Е-ко В.В.	м	00139	150	С-ов А.В.	м	00135
109	Е-ов В.Б.	м	00118	151	С-ов Д.А.	м	00242
110	Ж-ин А.В.	м	00146	152	С-ов Д.В.	м	00219
111	З-ва Е.А.	ж	00151	153	С-ов Н.С.	м	00230
112	З-ва И.В.	ж	00238	154	Т-ий В.И.	м	00229
113	З-ин С.А.	м	00140	155	Х-ая Е.В.	ж	00236
114	И-ва Г.В.	ж	00167	156	Х-ер А.Л.	м	00162
115	И-ва Н.Ю.	ж	00235	157	Х-ов В.М.	м	00234
116	И-ев А.М.	м	00150	158	Х-ов С.Г.	ж	00226
117	И-на Е.П.	ж	00128	159	Х-ов Ю.А.	м	00105
118	И-на Н.А.	ж	00164	160	Ч-рь А.Н.	м	00102

161	Я-ев В.Н.	м	00126	162	З-ев Н.Ю.	м	00267
-----	-----------	---	-------	-----	-----------	---	-------