

Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе

А.В. Васильев¹, Д.Д. Елисеева¹, М.В. Иванова¹, И.А. Кочергин¹, И.В. Закройщикова¹,
Л.В. Брылев², В.А. Штабницкий³, М.Н. Захарова¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – быстро прогрессирующее заболевание, сопровождающееся неуклонным нарастанием слабости мышц конечностей и дыхательной мускулатуры. Этиология заболевания до конца не ясна, однако в последние годы удалось значительно продвинуться в понимании патогенеза и патофизиологии БАС. Разработаны препараты, снижающие скорость прогрессии БАС. Несмотря на это прогноз остается крайне неблагоприятным, а средняя продолжительность жизни пациентов с БАС составляет не более 5 лет. Наиболее частыми причинами гибели больных являются дыхательная недостаточность и респираторные осложнения. В статье рассмотрены патофизиология дыхательных нарушений при БАС и методы оценки функции дыхания. Основным методом респираторной поддержки больных БАС, который позволяет увеличивать среднюю продолжительность жизни и улучшить качество жизни пациентов, является неинвазивная вентиляция легких. Залогом для успешного ведения пациентов с БАС, имеющих респираторные проблемы, является мультидисциплинарный подход с привлечением врачей разных специальностей – неврологов, пульмонологов, реаниматологов.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, дыхательные нарушения, неинвазивная вентиляция, инвазивная вентиляция.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: dr-ves@yandex.ru. Васильев А.В.

Для цитирования: Васильев А.В., Елисеева Д.Д., Иванова М.В., Кочергин И.А., Закройщикова И.В., Брылев Л.В., Штабницкий В.А., Захарова М.Н. Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 76–85.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.11

Diagnostics and management techniques in respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis

Aleksey V. Vasil'yev¹, Dariya D. Eliseyeva¹, Maria V. Ivanova¹, Ivan A. Kochergin¹, Inessa V. Zakroyshchikova¹,
Lev V. Brylev², Vasily A. Shtabnitskiy³, Mariya N. Zakharova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Moscow City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rapidly progressive disease characterized by relentless increase in weakness of limb and respiratory muscles. Whereas the etiology is still not clear, there have been a remarkable progress in understanding ALS pathogenesis and pathophysiology over the last years. In 2017 the second drug that can alter ALS progression rate has been registered. Nevertheless, the prognosis remains very poor and the average life expectancy in ALS does not exceed 5 years. The most common causes of death in ALS are respiratory complications and respiratory failure. Consequently, monitoring of the respiratory system function in ALS patients by neurologists and pulmonologists is crucial for survival and prolongation of life in this condition. Currently the most available diagnostic tool for the assessment of the respiratory profile in ALS is spirometry. Other methods, such as measurement of sniff nasal pressure, overnight oximetry and polysomnography, are also important but, due to technical complexity, their use in routine practice is limited. The principal method of respiratory support used in ALS is noninvasive lung ventilation (NIV). It can increase the average life expectancy and improve the patients' quality of life. Invasive lung ventilation with endotracheal tube is another technique that can increase life expectancy and improve quality of life. However, the number of patients accepting this type of mechanical ventilation is very low. Multidisciplinary approach involving different medical specialists including neurologists, pulmonologists and critical care physicians is the key to successive management of ALS patients with respiratory disorders.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, respiratory disorders, noninvasive ventilation, invasive ventilation.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: dr-ves@yandex.ru. Aleksey V. Vasil'yev.

For citation: Vasil'yev A.V., Eliseyeva D.D., Ivanova M.V., Kochergin I.A., Zakroyshchikova I.V., Brylev L.V., Shtabnitskiy V.A., Zakharova M.N. [Diagnostics and management techniques in respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 76–85. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.11

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся избирательной дегенерацией двигательных нейронов головного и спинного мозга [1]. Поражение верхних и нижних мотонейронов обуславливает клинические проявления заболевания: гиперрефлексию, спастичность, мышечные фасцикуляции, атрофию и слабость мышц различной локализации. Кроме того, могут иметь место псевдобульбарный синдром, когнитивные и поведенческие расстройства, в некоторых случаях развивается деменция, обычно лобно-височного типа [2]. Чаще всего заболевание начинается с вовлечения конечностей, но примерно в трети случаев может дебютировать с бульбарных расстройств (дисфагия, дизартрия, дисфония) [3]. Значительно реже первыми клиническими симптомами являются респираторные нарушения, связанные со слабостью дыхательной мускулатуры (ДМ) [4]. Около 90% случаев БАС являются спорадическими, тогда как остальные классифицируются как семейные [5]. На сегодняшний день мутации идентифицированы примерно в 2/3 случаев семейного БАС и в 10% спорадических случаев [6].

Выявляемость БАС составляет 1–2 случая на 100 000 человек в год, и он является наиболее распространенной формой болезни двигательного нейрона [7]. Наибольшая частота встречаемости БАС характерна для возраста 65–75 лет, но заболевание может также возникать у молодых (моложе 30 лет) и пожилых (старше 80 лет) людей. Среди пациентов со спорадическими случаями БАС преобладают мужчины (2:1) [8]. Средняя выживаемость составляет 3–5 лет от начала симптомов заболевания, однако в 5–10% случаев заболевание может длиться более 10 лет [9]. В результате прогрессирующей слабости всех мышечных групп на определенном этапе болезни может развиваться респираторная недостаточность, которая является самой распространенной причиной смерти и важным неблагоприятным прогностическим показателем при БАС [10].

В настоящее время для лечения БАС Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США одобрены два лекарственных препарата — рилузол и эдаравон, которые незначительно улучшают прогноз заболевания [11]. Несмотря на терапевтические разработки, БАС остается фатальным заболеванием. В связи с этим значительную роль играют методы паллиативной терапии, направленные в первую очередь на улучшение функции дыхания (ФД) и уменьшение риска легочных осложнений.

Патофизиология дыхательных нарушений при БАС

Причиной респираторной недостаточности при БАС является дисфункция мышц, участвующих в акте вдоха (инспираторные мышцы) и выдоха (экспираторные мышцы), а также бульбарной мускулатуры.

Основные инспираторные мышцы:

- диафрагма, иннервируемая диафрагмальным нервом, который берет начало от нижних мотонейронов спинного мозга на уровне С3–С5;
- грудино-ключично-сосцевидная;
- лестничная;
- наружные межреберные.

В нормальных условиях во время вдоха за счет опускания купола диафрагмы увеличивается объем грудной полости и создается отрицательное давление. Диафрагма обеспечивает до 2/3 объема вентиляции. Сокращение внешних межреберных мышц приподнимает ребра, что дополнительно увеличивает объем грудной клетки. Мышцы шеи являются вспомогательной мускулатурой, обеспечивающей вдох, и подключаются в случаях, затрудняющих вентиляцию легких. Слабость инспираторных мышц приводит к уменьшению дыхательного объема и, как следствие, к альвеолярной гиповентиляции с развитием дыхательной недостаточности.

Выдох осуществляется в основном за счет мышц брюшного пресса: прямой, поперечной, внутренней и внешней косых мышц живота, а также внутренних межреберных мышц. Снижение силы экспираторных мышц часто совпадает с нарушением смыкания голосовой щели, что приводит к неэффективному кашлю и попаданию выделений из верхних дыхательных путей в нижние, что в последующем может способствовать инфицированию и развитию пневмонии [12]. Кроме того, в процессе дыхания в качестве вспомогательной мускулатуры могут быть задействованы передние зубчатые, большая и малая грудные мышцы, верхняя часть трапециевидной мышцы, широчайшая мышца спины, мышца, выпрямляющая позвоночник, подвздошно-реберная мышца, квадратная мышца поясницы, верхняя и нижняя задние зубчатые мышцы, мышца, поднимающая ребра, поперечная мышца груди, ключичная мышца. Вклад той или иной мышцы может зависеть от положения больного БАС. Например, диафрагмальная слабость может первоначально проявляться в положении лежа на спине.

По мере ослабления респираторных мышц у больных БАС развиваются одышка и ортопноэ [14]. Прогрессирующая слабость в конечностях приводит к тому, что выполнение даже простых задач может потребовать от больного БАС значительных усилий, что увеличивает степень одышки и усталости. При ослаблении дыхательных мышц у пациентов развивается рестриктивный вентиляционный паттерн, который может привести к гиповентиляции с гипоксической и гиперкапнической респираторной недостаточностью. По мере течения БАС у больных достаточно часто формируются ателектазы, что ведет к прекращению кровотока в функционирующих альвеолах и нарастанию гипоксии. Слабость бульбарных мышц способствует развитию аспирационной пневмонии. Наиболее значимые дыхательные осложнения при БАС представлены на рис. 1.

Около 30% больных БАС на момент постановки диагноза имеют бульбарный синдром [13]. Гиперсаливация, дисфагия и дизартрия являются наиболее важными симптомами,



Рис. 1. Основные дыхательные нарушения у пациентов с БАС
Fig. 1. Main respiratory disorders in patients with amyotrophic lateral sclerosis

связанными со слабостью фарингеальных и ларингеальных мышц, что ведет к изменению секреции слюны, снижению потребления калорий и похуданию. Слабость бульбарных мышц также обуславливает повышенный риск аспирации во время глотания, провоцируя развитие респираторных инфекций. Выявление бульбарной дисфункции у больных БАС имеет решающее значение для коррекции респираторных осложнений и является ключевым фактором в оценке показаний для назначения неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) и ее последующей переносимости.

Еще одна значимая проблема БАС, часто недооцениваемая клиницистами, – ларингоспазм [15], который может возникать, когда бульбарные нарушения выражены незначительно. Больные БАС сообщают о внезапной потере способности дышать, но обычно данная ситуация разрешается спонтанно в течение нескольких минут. При этом больные БАС могут отмечать, что усилия, направленные против одышки (выдувание воздуха), приводили к купированию симптоматики. При развитии ларингоспазма рекомендуется назначение сублингвальных бензодиазепинов (лоразепам, диазепам).

Клиницисты должны осознавать необходимость выявления более тонких симптомов недостаточности дыхательных мышц, таких как нарушенный сон, утренняя головная боль, чрезмерная дневная сонливость, ортопноэ и усталость. Достаточно часто все проявления дыхательной недостаточности усиливаются или начинают проявлять себя в положении на спине во время сна.

- Симптомы респираторной дисфункции при БАС:
- одышка при незначительном напряжении или разговоре;
 - частые ночные пробуждения;
 - чрезмерная дневная сонливость;
 - дневная усталость;
 - утренняя головная боль;
 - галлюцинации;
 - плохой аппетит;
 - плохая концентрация, сниженное внимание и/или память;
 - сухость во рту.

- Объективные признаки респираторной дисфункции:
- тахипноэ;
 - ортопноэ;
 - использование вспомогательных респираторных мышц;
 - парадоксальное движение брюшной полости;
 - уменьшение движения грудной клетки;
 - слабый кашель;
 - потение;
 - сложность очистки выделений;
 - потеря веса.

Вовлечение в патологический процесс нижних мотонейронов, ассоциированных с дыханием, четко показано при диафрагмальной электромиографии [16]. В развитии респираторной недостаточности при БАС участвует и поражение верхних мотонейронов. Полноценный самостоятельный вдох включает сложную интеграцию нейрональной активации в коре головного мозга. При помощи функциональной МРТ показано, что при нормальном вдохе происходит активация дополнительной моторной (медиальная поверхность полушарий), премоторной и первичной моторной областей [17]. Клиническая оценка степени вовлечения верхних мотонейронов в респираторную дисфункцию при БАС достаточно затруднительна, однако данные, полученные при транскраниальной магнитной стимуляции, свидетельствуют о заинтересованности коры [18].

Методы оценки ФД при БАС

Развитие дыхательной недостаточности напрямую связано со снижением силы ДМ и является основной причиной смерти у пациентов с БАС, которая наступает в среднем через 3–5 лет от начала развития заболевания [19]. У 3–5% пациентов дыхательные нарушения появляются уже в дебюте болезни [20, 21]. Поскольку ФД напрямую связана с функционированием скелетных мышц и определяет выживаемость пациентов, предполагается, что изменение дыхания может отражать степень прогрессирования БАС. Однако оценка ФД при БАС осложняется слабостью мимической мускулатуры и, как следствие, невозможностью плотно захватить губами мундштук спирометра [22], что приводит к занижению показателей дыхания; развиваю-

шейся спастичностью; когнитивными нарушениями, не позволяющими пациенту точно выполнять инструкции; дискоординацией движений [23]. Бульбарные нарушения могут привести к непроизвольному сокращению мышц ротоглотки во время определения форсированного вдоха или выдоха [24, 25]. Наличие сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.) также может осложнить трактовку функциональных респираторных тестов [26].

Учитывая, что дыхательные расстройства при БАС являются следствием слабости ДМ, а не патологии дыхательных путей, для корректной оценки ФД требуются различные методы диагностики данных нарушений, помимо стандартных функциональных легочных тестов. Например, обструктивная болезнь легких характеризуется уменьшением скорости форсированного выдоха в первую секунду (FEV1) в зависимости от форсированной жизненной емкости легких (FVC) (FEV1/FVC) [27, 28]. Однако пациенты с рестриктивными заболеваниями легких, такими как БАС, могут иметь нормальный FEV1 [29], что делает роль оценки FEV1/FVC ограниченной. Руководства по клинической практике рекомендуют проводить рутинный мониторинг симптомов дыхательных нарушений, т.к. они могут маскироваться при наличии общей мышечной слабости.

Согласно американским и европейским рекомендациям [30, 31], все пациенты с БАС должны регулярно проходить спирометрию. Другие рекомендации включают ночную пульсоксиметрию, определение газового состава артериальной крови, полисомнографию, максимальное давление на вдохе (MIP) и выдохе (MEP) и их соотношение, трансдиафрагмальное давление, носовое давление (SNP) (при наличии слабости круговой мышцы рта) [30]. Включение данных исследований в оценку дыхательных нарушений в сочетании с определением FVC может помочь в раннем выявлении изменений ФД и проведении НИВЛ на начальных этапах респираторной недостаточности [30, 31].

Респираторный статус должен оцениваться у пациентов с БАС с момента постановки диагноза каждые 3–6 мес [32]. Наиболее часто используемый тест для оценки ФД – определение FVC в вертикальном положении [33]. Несмотря на то что определение FVC в положении лежа на спине технически более сложно, чем в вертикальном положении, это исследование имеет более высокую специфичность для диагностики слабости диафрагмы. Проведенное в 2002 г. исследование выявило корреляцию между FVC в положении лежа на спине и силой диафрагмы, измеренной с помощью трансдиафрагмального тонометра [34]. Большинство исследователей считают снижение FVC более чем на 50% от должных величин или разницу в 20–25% между FVC в вертикальном и горизонтальном положении доказательством диафрагмальной слабости; это тот момент, когда встает вопрос о проведении НИВЛ. Однако в последнее десятилетие ряд экспертов склоняются к тому, чтобы начинать респираторную поддержку задолго до снижения FVC на 50% от должных значений [35].

Несмотря на то что FVC коррелирует с выживаемостью пациентов БАС, при наличии симптомов гиповентиляции нормальные значения FVC не исключают выраженную слабость ДМ. Существующие международные рекомендации позиционируют спирометрию как основной тест у пациентов БАС [30], однако он имеет ряд ограничений. С одной стороны, соотношение между объемом легких и силой

ДМ нелинейно [36], поэтому уменьшение объема легких становится очевидным только в конце прогрессирования заболевания. M.I. Polkey с соавт. [37] установили, что данные измерений, направленных непосредственно на оценку силы ДМ (трансдиафрагмальное давление, носовое давление выдыхаемого воздуха), являются более точными предикторами для оценки выживаемости пациентов без использования аппаратов для вентиляции, чем оценка FVC. В их исследованиях FVC оставалась стабильной до поздних стадий БАС. Таким образом, для корректной оценки степени вовлечения ДМ в патологический процесс наряду с оценкой FVC необходимо включать тесты для исследования силы ДМ [38].

Наиболее широко в клинической практике для исследования силы дыхательных мышц, участвующих в акте вдоха, используется определение показателей MIP и MEP. Прямое измерение трансдиафрагмального давления является более точным методом, но он инвазивен, поэтому практически не используется. К тестам для измерения силы экспираторных мышц, кроме MEP, относят также пиковый экспираторный поток кашля [39]. MIP и MEP измеряются с помощью маски или мундштука. MIP четко коррелирует с выживаемостью больных, и нормальные значения практически всегда исключают слабость инспираторных мышц. Следует помнить, что при наличии грубых бульбарных нарушений пациенты часто не могут выполнить эту процедуру правильно из-за невозможности плотно обхватить мундштук [35], и проведение этих тестов может быть малоинформативным для оценки силы ДМ. В таких случаях необходимо проводить определение SNP – неинвазивный тест, выполняемый с помощью носовой канюли, соединенной с датчиком давления. Этот тест может быть выполнен у большинства пациентов с БАС и весьма чувствителен к изменениям с течением времени. В исследованиях, оценивающих прогностическую точность тестов ФД, SNP являлся одним из наиболее значимых индикаторов потребности в НИВЛ [40].

Ночная оксиметрия и полисомнография

Роль ночной оксиметрии и полисомнографии в ведении пациентов с БАС постепенно возрастает. Стандартизированные вопросники, такие как шкала сонливости Epworth и Питтсбургский индекс качества сна, могут быть использованы для скрининга пациентов с нарушениями сна и чрезмерной дневной сонливостью [41]. Пациенты БАС имеют низкое качество сна, что коррелирует со степенью выраженности заболевания [41]. При ночной оксиметрии обнаруживаются как прерывистые, так и продолжительные эпизоды десатураций в периоде сна, однако данный метод не может обеспечить полноценной информацией об архитектуре или качестве сна. Предыдущие исследования показали связь между продолжительностью быстрого сна (REM) и снижением выживаемости у пациентов с БАС [42]. Во время REM-фазы сна существенно меняется респираторная механика пациентов с БАС вследствие снижения тонуса скелетной мускулатуры, и диафрагма остается практически единственной мышцей, участвующей в акте дыхания. В такие периоды пациенты наиболее уязвимы. Примечательно, что у пациентов, которые начинают использовать неинвазивную вентиляцию положительным давлением (НВПД) на основе показателей ночной оксиметрии, а не уровней дневной гипоксемии, выживаемость значительно выше [43]. Кроме того, обструктивные апноэ во сне встречаются значительно чаще у пациентов с буль-

барными нарушениями и у пациентов с выраженными дыхательными расстройствами [44, 45]. До 76% пациентов имеют проблемы с дыханием во сне разной степени выраженности [46]. Ночная десатурация напрямую коррелирует с развитием слабости инспираторных мышц и может использоваться в качестве индикатора для проведения НВПД. Пациенты с БАС могут иметь относительно нормальный уровень FVC при выраженных эпизодах ночной десатурации [47]. Эти исследования показывают, что ночная оксиметрия и, возможно, полисомнография должны использоваться намного чаще при оценке респираторного статуса у пациентов БАС. Регулярное использование НВПД значительно уменьшает ночную десатурацию, но влияние на другие аспекты сна, такие как эффективность, сонные пробуждения и архитектура, остается не до конца ясным [48]. Недавнее одноцентровое проспективное исследование внутрибольничного подбора режимов НВПД показало значительное увеличение длительности глубокого сна и нормализации газообмена после месяца использования вентиляции легких [49]. Однако трудности при подборе адекватных режимов вентиляции именно в условиях стационара могут быть значительным препятствием для широкого применения полученных результатов. Помимо дыхательных проблем нарушать структуру сна у больных БАС могут синдром беспокойных ног и периодические движения ног во сне. Тщательный осмотр и сбор анамнеза помогают выявить сопутствующую патологию и проводить коррекцию этих состояний, что позволяет в некоторых случаях значительно улучшить качество сна [50]. Ночные нарушения газообмена у больных БАС – достаточно частое явление, в отличие от дневной гипоксии и гиперкапнии, которые развиваются на более поздних этапах заболевания [51], поэтому не рекомендуется использовать газовый состав капиллярной крови у пациентов с БАС как рутинный скрининговый метод диагностики нарушений ФД. Анализ газового состава должен быть проведен только в тех случаях, когда у пациентов имеются клинические признаки расстройств ФД (нарушенный сон, утренние головные боли или гиперсомноленция).

Методы коррекции нарушений ФД при БАС

Нарушение ФД является неизбежным следствием прогрессирования БАС [52, 53], однако эта тенденция может быть изменена с помощью проведения респираторной поддержки (НВПД). Респираторная помощь больному разделяется на паллиативную (направленную на облегчение симптомов) и куративную (направленную на улучшение прогноза и качества жизни).

В куративном подходе, подразумевающим проведение респираторной поддержки, акцент делается на раннее начало вентиляции и максимально возможное поддержание показателей газообмена в пределах нормальных значений. Принципиальным здесь является выбор инвазивной или неинвазивной вентиляции легких. Паллиативный подход опирается на контроль за симптомами и улучшение качества жизни; здесь особо выделяют комплекс мер, направленных на облегчение одышки, для чего основным является применение опиоидов и бензодиазепинов. Данные подходы могут применяться как отдельно, так и совместно при ведении пациента. Соотношение куративной и паллиативной помощи для больного БАС очень индивидуально и зависит, прежде всего, от решения пациента, его семьи и близких, а также от индивидуальной клинической ситуации.

Методы улучшения вентиляции легких

Неинвазивная вентиляция легких

Несмотря на разнообразие существующих протоколов и подходов, начало двухуровневой вентиляции обычно связано с появлением нарушений ФД. Ориентировочным показанием является падение FVC < 50% либо быстрое и значительное падение FVC, связанное с интенсивным прогрессированием основного заболевания, либо снижение MIP ниже –60 см по модулю. Абсолютным показанием к проведению респираторной поддержки является уровень $\text{PaCO}_2 \geq 45$ мм вод. ст. Анализ должен быть проведен у пациента, который находится в положении сидя или полусидя, вне физической нагрузки и инфекционного обострения. В результате проведенных исследований показано, что использование НИВЛ уменьшает скорость падения FVC, улучшает когнитивные функции, качество жизни и увеличивает общую выживаемость пациентов с БАС [54, 55].

Достаточным основанием для начала НИВЛ является наличие хотя бы одного клинического признака недостаточности ФД в сочетании с одним из лабораторных признаков [56].

Клинические признаки:

- жалобы на диспноэ, ортопноэ, тахипноэ;
- нарушения сна вследствие появления ночной одышки;
- утренние головные боли;
- участие в акте дыхания вспомогательной ДМ в покое;
- наличие парадоксального дыхания;
- появление дневной утомляемости и сонливости (по шкале ESS > 9 баллов).

Лабораторные признаки:

- FVC < 80% от должного объема;
- $\text{SNP} < 40$ см вод. ст.;
- $\text{PaO}_2 < 60$ мм вод. ст.;
- выраженная ночная десатурация, выявленная при ночной оксиметрии, в том числе продолжительная пиковая десатурация < 88% в течение 5 мин.;
- более 5 ночных эпизодов десатурации в течение часа по данным ночной пульсоксиметрии (индекс десатурации > 5/4);
- $\text{PtCO}_2 \geq 10$ мм рт. ст. в течение 10 мин подряд и более;
- $\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст.

К настоящему времени еще не разработан универсальный алгоритм определения времени начала НИВЛ у пациентов с БАС. Представленные критерии отражают собственный опыт [57] и опыт зарубежных европейских исследователей. Несмотря на проведение НИВЛ, заболевание будет неуклонно прогрессировать, но своевременное ее начало позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов от 6 до 12 мес, улучшает качество жизни пациентов и является предпочтительным методом терапии для уменьшения степени выраженности симптомов дыхательной недостаточности, в первую очередь одышки и нарушений сна [55].

Частой медицинской ошибкой является назначение кислорода. Кислородотерапия у больных БАС приводит к задержке CO_2 и усугублению дыхательной недостаточности [58].

Настройку аппарата НИВЛ следует проводить согласно современным положениям интенсивной терапии. Инспираторное давление (IPAP) должно быть не менее 14 см вод. ст.,

иногда для достижения целевого дыхательного объема может потребоваться большее давление (обычно при сопутствующей легочной патологии); более низкое давление оправданно только при непереносимости НИВЛ. Экспираторное давление (ЕРАР), как правило, устанавливают не выше 10 см вод. ст. Показатель частоты дыхания на аппарате следует выставить на 4–5 единиц ниже показателя частоты собственного дыхания пациента. Есть также и ряд других рекомендаций, с которыми хорошо знакомы специалисты.

В зависимости от принятого решения врач должен объяснить пациенту необходимую длительность нахождения на НИВЛ в течение суток. Если пациент принимает решение о преобладании паллиативной помощи, то НИВЛ должна быть использована только при одышке и для улучшения качества сна. Если в приоритете куративная помощь, то обязательно использование аппарата как минимум в течение 6–8 ч ночью. Если пациент принимает решение об использовании аппарата ночью, но не хочет формировать зависимость от аппарата днем, следует предложить ему терапию опиоидами и/или бензодиазепинами для коррекции одышки.

Противопоказания к НИВЛ:

- тяжелая дыхательная недостаточность без самостоятельного дыхания;
- жизнеопасная рефрактерная гипоксемия ($\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст. при $\text{FiO}_2 = 1$);
- угрожающие жизни нарушения ритма сердца;
- коматозное состояние пациента;
- невозможность использовать носовую или носоротовую маску из-за повреждений лица;
- отказ или неспособность пациента понимать команды медперсонала;
- острый синусит или отит;
- избыточная продукция мокроты (относительное противопоказание).

При увеличении длительности НИВЛ могут развиваться пролежни от маски, конъюнктивит и ринит.

Критериями для прекращения НИВЛ являются:

- увеличение длительности вентиляции до 18–20 ч в сутки;
- развитие некупируемых осложнений, причиняющих страдания больному;
- усугубление бульбарных нарушений, не позволяющих продолжать проведение НИВЛ;
- переход на инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ).

Таким образом, НИВЛ может быть рекомендована в качестве метода купирования симптомов одышки, улучшающего исход заболевания.

Диафрагмальная стимуляция

С целью восстановления постоянного эффективного дыхания у пациентов с синдромом центральной гиповентиляции, в том числе у больных БАС и у пациентов с травмами шейного отдела спинного мозга, в 2015 г. начато использование диафрагмальной стимуляции с помощью специализированных водителей ритма, которые открытым хирургическим путем устанавливали на купол диафрагмы. Предполагалось, что диафрагмальная стимуляция могла уменьшить количество обструктивных ночных апноэ и предотвратить снижение FVC.

Проведенные слепые многоцентровые рандомизированные исследования показали, что диафрагмальная стимуляция у пациентов с респираторной поддержкой сокращала выживаемость больных [59, 60]. Учитывая описанные результаты, диафрагмальная стимуляция не рекомендуется к использованию у больных БАС.

Инвазивная вентиляция легких

Адекватная респираторная поддержка с помощью аппаратов НИВЛ имеет решающее значение для уменьшения выраженности симптомов дыхательной недостаточности, улучшения качества жизни пациентов, а также снижения количества госпитализаций пациентов с БАС [24]. Респираторная поддержка через трахеостомическое отверстие с помощью аппаратов ИВЛ проводится, когда вследствие прогрессирования заболевания НИВЛ не может обеспечить достаточной и адекватной вентиляции, а также при невозможности использования аппаратов НИВЛ из-за нарастания бульбарных расстройств и при невозможности добиться хорошей санации трахеобронхиального дерева с помощью вспомогательных средств. ИВЛ при БАС проводят только по желанию пациента и при согласии родственников в связи со значительными расходами по уходу.

Несмотря на бесспорное увеличение продолжительности жизни [61, 62], ИВЛ имеет свои недостатки и побочные эффекты, которые могут ухудшить качество жизни больного:

- увеличение слюноотделения;
- повышенный риск аспирации;
- развитие инфекций в нижних отделах дыхательных путей;
- формирование трахеозофагогастральной фистулы;
- стеноз трахеи или трахеомалация;
- высокая стоимость;
- необходимость круглосуточного дежурства медицинского персонала [30].

В связи с продлением жизни больных, находящихся в условиях ИВЛ при постоянном прогрессировании заболевания, такие пациенты часто попадают в ситуацию синдрома «запертого человека» (locked-in). Поэтому при принятии решения о переходе на ИВЛ следует учесть высокую психологическую и материальную нагрузку на семью пациента. В среднем около 2–3% пациентов соглашаются на ИВЛ. Ретроспективные исследования, в которых анализировали качество жизни пациентов с БАС после трахеостомии, показали, что 15% больных находились в состоянии глубокой депрессии, а 85% сожалели о решении перевода на ИВЛ [63]. В одном проспективном исследовании [64] пациенты с БАС, которые приняли решение о проведении ИВЛ, были моложе тех, кто предпочел проведение респираторной поддержки с помощью аппаратов НИВЛ. Как пациенты, так и лица, осуществляющие уход за пациентами, в начале исследования имели повышенный уровень тревоги и депрессии, однако с течением времени выраженность депрессии уменьшалась [64]. Другое исследование выявило значимое снижение качества жизни и нарастание бремени ответственности у родственников пациентов, осуществляющих уход за пациентом [58, 65]. Лучшие результаты длительной ИВЛ можно ожидать у пациентов с медленным прогрессированием БАС и сильной внутренней мотивацией к проведению ИВЛ, а также с сохранной возможностью общаться и наличием ресурсов у семьи для обеспечения качественного ухода.

Анализ сходства и различия в системе помощи больным БАС в США, Европе и Японии показал, что, несмотря на

аналогичные рекомендации для НИВЛ и ИВЛ в этих странах, частота перевода пациентов на ИВЛ в Японии намного выше, чем в странах Европы и США (29–38%, 1–31% и 4% соответственно) [66]. Кроме того, частота перевода на ИВЛ в странах Европы также значительно различается: самая высокая распространенность проведения ИВЛ отмечена в Италии, самая низкая – в Англии.

БАС – заболевание с предсказуемым характером течения, поэтому огромную роль играет обсуждение с пациентом и его родственниками на ранних этапах заболевания вопросов о методах коррекции нарушений ФД. Важно предоставить наиболее полную информацию о вариантах респираторной поддержки с целью избежать необоснованных и поспешно принятых решений в случае возникновения острых нарушений ФД [67]. Наличие у части больных БАС деменции лобно-височного типа является дополнительным фактором в принятии непростого и ответственного решения.

Методы контроля дренирования секрета бронхального дерева

Сочетание малоподвижности, ослабленного кашлевого толчка, гиперсаливации и дисфагии у больных БАС создает предпосылки для развития респираторных инфекций. Коррекция секреторных выделений ротовой полости и бронхального дерева у таких больных является одним из самых сложных аспектов курации больных с БАС. Адекватная санация ротовой полости и верхних дыхательных путей также является залогом эффективной НИВЛ.

Существуют методы уменьшения рисков развития пневмонии: ежегодная вакцинация против пневмококка и вируса гриппа [31], санация ротовой полости, ежедневный туалет верхних и нижних дыхательных путей, в том числе с помощью механического инсультатора-эксуфлятора, обучение пациентов методикам минимизации риска аспирации (использование специальных приемов при глотании, использование подбородочной прокладки, изменение положения головы и наклона туловища при приеме пищи, глотание жидкости через соломинку), наложение гастростомы.

При развитии пневмонии важно понять, является она внутри- или внебольничной, связана ли она с аспирацией, есть ли у пациента факторы иммунодефицита, сопутствующие заболевания и факт использования антибиотиков в анамнезе. Лечение пневмонии следует проводить согласно современным международным рекомендациям.

Одним из наиболее важных защитных механизмов для предотвращения развития инфекционных осложнений является кашель. Процесс кашля требует синхронизации трех фаз: фазы вдоха, при которой инсультация легких достигает 85–90% максимального объема легких; компрессионной фазы, в которой экспираторные мышцы, сокращаясь, выталкивают воздух к сомкнутой голосовой щели; форсированной экспираторной фазы, при которой голосовая щель раскрывается, следствием чего является быстрый выход сжатого воздуха в верхние дыхательные пути. Момент выхода сжатого под давлением воздуха определяет пиковую скорость потока кашля, который измеряется с помощью пикфлоуметра, в норме достигающая 6 л/с или более. У пациентов с нервно-мышечными заболеваниями способность кашлять резко угнетается вследствие бульбарных нарушений или выраженной слабости ДМ. Без возможности

поддерживать голосовую щель закрытой ни достаточный мышечный тонус, ни вспомогательные механические приемы не в состоянии обеспечить увеличения внутригрудного давления до уровня, необходимого для осуществления полноценного кашлевого толчка. В таком случае для защиты дыхательных путей и легких можно использовать только технические средства, имитирующие кашель, или перевод пациента на принудительную вентиляцию через трахеостому. Даже при сохранении адекватной силы мышц глотки и гортани в случае развития слабости вспомогательной ДМ способность к кашлю может быть крайне ограничена из-за низкой инсультации легких во время вдоха; это приводит к недостаточному объему выдоха, низкому внутригрудному давлению и неудовлетворительному пиковому потоку кашля [68]. При снижении пикового потока кашля ниже порогового значения, который, по данным ряда исследователей, составляет 270–300 л/мин, рекомендовано использование вспомогательных методов и оборудования, направленных на улучшение отхождения секрета бронхального дерева [68, 69]. К таким методам относится высокочастотное колебание грудной клетки с помощью специализированных жилетов, однако проведенные клинические исследования показали весьма неоднозначные результаты. По данным одних авторов, использование высокочастотных жилетов не приводило к положительным эффектам, а некоторые авторы, наоборот, отмечали улучшение отделения секрета и увеличение ночной сатурации больных БАС [70].

Другие технические приборы, такие как экспираторные устройства с положительным давлением или постуральный дренаж, не нашли широкого применения при БАС. У таких больных весьма полезны механические эксфуляторы–инсультаторы, которые являются высокоэффективными устройствами для эвакуации бронхолегочного секрета в условиях развивающейся нервно-мышечной патологии [71].

Откашливатель удаляет мокроту путем постепенного создания положительного давления в дыхательных путях с последующим резким переходом к разрежению. Быстрая смена давления создает быстрый поток на выдохе, имитирующий естественный кашель. Помощь при кашлевом толчке также может быть оказана путем давления на область живота ухаживающим за пациентом персоналом или самим пациентом с использованием специализированных ремней. При использовании откашливателей удается достигнуть более высоких скоростей потока при кашле, чем при использовании других устройств, улучшающих кашлевой толчок [72]. Данные методы могут создавать и поддерживать пиковую скорость кашля не менее 160 л/мин, обеспечивая санацию бронхального дерева и уменьшая частоту легочных осложнений у больных БАС.

Опиоиды и бензодиазепины для контроля за хронической одышкой

Для симптоматического лечения хронической рефрактерной одышки может использоваться системное введение опиоидов. Гиповентиляция и угнетение дыхания увеличивают артериальное парциальное давление углекислого газа ($PaCO_2$), что приводит к гипоксигемии [73]. Дыхательный центр очень чувствителен даже к малейшему увеличению $PaCO_2$ и обычно реагирует, немедленно увеличивая дыхательный объем. Если это невозможно, очень быстро развивается одышка [74]. Опиоиды уменьшают реакцию дыхательного центра до увеличения $PaCO_2$. Препаратом

первой линии медикаментозной коррекции постоянной одышки является морфин.

Клинические исследования продемонстрировали эффективность и безопасность использования морфина в средних терапевтических дозах для уменьшения выраженности одышки у больных БАС [75]. Морфин следует вводить в дозе 2,5 мг перорально 4–6 раз в день с последующим переходом на подкожное или внутривенное введение, начиная с 0,5 мг/ч и титруя по мере необходимости. С осторожностью следует назначать морфин в дозах выше 30 мг/сут в связи с высоким риском угнетения дыхательного центра [76]. Длительный прием морфина может вызывать развитие побочных эффектов у больных БАС, что ведет к снижению приверженности пациентов терапии. В основном на фоне приема препарата наблюдаются тошнота, обстипация и сонливость, поэтому следует внимательно подходить к подбору дозы и коррекции нежелательных явлений в каждом конкретном случае [77].

Ларингоспазм является частой причиной приступов удушья и одышки у больных БАС. Основным препаратом для лечения ларингоспазма является лоразепам. С целью профилактики частых ларингоспазмов лоразепам может применяться длительно. Терапию следует начинать с дозы 0,25–0,50 мг однократно, при наличии показаний постепенно увеличивая дозу до 1,0–2,5 мг. Максимальная суточная доза не может превышать 10 мг. Кроме того, бензодиазепины являются важными в терапии тревожных расстройств, сопровождающихся одышкой. В исследованиях продемонстрировано, что больные БАС, получавшие морфин в комбинации с бензодиазепинами, чаще отмечали облегчение симптомов одышки, чем пациенты в группе монотерапии морфином. Возможно, этот положительный эффект является результатом анксиолитического эффекта бензодиазепинов [78].

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы/References

- Rowland L.P., Shneider N.A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1688–1700. DOI: 10.1056/NEJM200105313442207. PMID: 11386269.
- Strong M.J., Grace G.M., Freedman M. et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 131–146. DOI: 10.1080/17482960802654364. PMID: 19462523.
- Tandan R., Bradley W.G. Amyotrophic lateral sclerosis: part 1. Clinical features, pathology, and ethical issues in management. *Ann Neurol* 1985; 18: 271–280. DOI: 10.1002/ana.410180302. PMID: 4051456.
- de Carvalho M., Matias T., Coelho F. et al. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci* 1996; 139: 117–122. DOI: 10.1016/0022-510X(96)00089-5. PMID: 8899670.
- Marangi G., Traynor B.J. Genetic causes of amyotrophic lateral sclerosis: new genetic analysis methodologies entailing new opportunities and challenges. *Brain Res* 2015; 1607: 75–93. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.009. PMID: 25316630.
- Renton A.E., Chio A., Traynor B.J. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci* 2014; 17: 17–23. DOI: 10.1038/nn.3584. PMID: 24369373.
- Brown R.H., Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 162–172. DOI: 10.1056/NEJMra1603471. PMID: 28700839.
- Robberecht W., Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 248–264. DOI: 10.1038/nrn3430. PMID: 23463272.
- Soriani M.H., Desnuelle C. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165: 627–640. DOI: 10.1016/j.neurol.2009.04.004. PMID: 19524991.
- Corcia P., Pradat P.F., Salachas F. et al. Causes of death in a post-mortem series of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler* 2008; 9: 59–62. DOI: 10.1080/17482960701656940. PMID: 17924236.
- Dash R.P., Babu R.J., Srinivas N.R. two decades-long journey from riluzole to edaravone: revisiting the clinical pharmacokinetics of the only two amyotrophic lateral sclerosis therapeutics. *Clin Pharmacokinet* 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s40262-018-0655-4. PMID: 29682695.
- Wijdicks E.F.M. The neurology of acutely failing respiratory mechanics. *Ann Neurol* 2017; 81: 485–494. DOI: 10.1002/ana.24908. PMID: 28253561.
- Louwerse E.S., Visser C.E., Bossuyt P.M., Weverling G.J. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J Neurol Sci* 1997; 152: S10–S17. PMID: 9419048.
- Just N., Bautin N., Danel-Brunaud V. et al. The Borg dyspnoea score: a relevant clinical marker of inspiratory muscle weakness in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 353–360. DOI: 10.1183/09031936.00184908. PMID: 19741023.
- Kuhnlein P., Gdynia H.J., Sperfeld A.D. et al. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 366–374. DOI: 10.1038/ncpneu0853. PMID: 18560390.
- Koritnik B., Azam S., Andrew C.M. et al. Imaging the brain during sniffing: a pilot fMRI study. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 97–101. DOI: 10.1016/j.pupt.2008.10.009. PMID: 19028593.
- Shimizu T., Komori T., Kugio Y. et al. Electrophysiological assessment of corticorespiratory pathway function in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11: 57–62. DOI: 10.1080/17482960903207385. PMID: 19707909.
- de Carvalho M., Swash M. Sensitivity of electrophysiological tests for upper and lower motor neuron dysfunction in ALS: a six-month longitudinal study. *Muscle Nerve* 2010; 41: 208–211. DOI: 10.1002/mus.21495. PMID: 19697379.
- Javad Mousavi S.A., Zamani B., Shahabi Shahmiri S. et al. Pulmonary function tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis and the association between these tests and survival. *Iran J Neurol* 2014; 13: 131–137. PMID: 25422731.
- Gautier G., Verschuere A., Monnier A. et al. ALS with respiratory onset: clinical features and effects of non-invasive ventilation on the prognosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11: 379–382. DOI: 10.3109/17482960903426543. PMID: 20001486.
- Kiernan M.C., Vucic S., Cheah B.C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942–955. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61156-7. PMID: 21296405.
- Pinto S., Pinto A., De Carvalho M. Do bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis patients have an earlier respiratory involvement than spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis patients? *Eura Medicophys* 2007; 43: 505–509. PMID: 18084174.
- Hardiman O. Management of respiratory symptoms in ALS. *J Neurol* 2011; 258: 359–365. DOI: 10.1007/s00415-010-5830-y. PMID: 21082322.
- Bach J.R., Bianchi C., Aufiero E. Oximetry and indications for tracheotomy for amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004; 126: 1502–1507. DOI: 10.1378/chest.126.5.1502. PMID: 15539719.
- Gonzalez-Bermejo J., Perrin C., Janssens J.P. et al. Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax* 2012; 67: 546–552. DOI: 10.1136/thx.2010.142653. PMID: 20971982.
- Sherman M.S., Paz H.L. Review of respiratory care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Respiration* 1994; 61: 61–67. DOI: 10.1159/000196308. PMID: 8008989.
- Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205. PMID: 16264058.
- Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155: 179–191. DOI: 10.7326/0003-4819-155-3-20110820-00008. PMID: 21810710.
- Pruitt B. Loosening the bonds of restrictive lung disease. *Nursing* 2008; 38: 34–39. DOI: 10.1097/01.NURSE.0000327490.70569.bc. PMID: 18648298.
- Andersen P.M., Abrahams S., Borasio G.D. et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012; 19: 360–375. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x. PMID: 21914052.
- Miller R.G., Jackson C.E., Kasarskis E.J. et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; 73: 1218–1226. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bc0141. PMID: 19822872.
- Lechtzin N., Rothstein J., Clawson L. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *Amyotroph Lateral Scler*

- Other Motor Neuron Disord 2002; 3: 5–13. DOI: 10.1080/146608202317576480. PMID: 12061943.
33. Czaplinski A., Yen A.A., Appel S.H. Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 390–392. DOI: 10.1136/jnnp.2005.072660. PMID: 16484652.
34. Lechtzin N., Wiener C.M., Shade D.M. et al. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2002; 121: 436–442. DOI: 10.1378/chest.121.2.436. PMID: 11834654.
35. Lechtzin N., Scott Y., Busse A.M. et al. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 185–188. DOI: 10.1080/17482960701262392. PMID: 17538782.
36. De Troyer A., Borenstein S., Cordier R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax* 1980; 35: 603–610. DOI: 10.1136/thx.35.8.603. PMID: 7444828.
37. Polkey M.I., Lyall R.A., Yang K. et al. Respiratory muscle strength as a predictive biomarker for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 86–95. DOI: 10.1164/rccm.201604-0848OC. PMID: 27494149.
38. Sferazza Papa G.F., Pellegrino G.M., Di Marco F. et al. Predicting survival in amyotrophic lateral sclerosis: should we move forward from vital capacity? *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 144–145. DOI: 10.1164/rccm.201609-1838LE. PMID: 28035853.
39. Lechtzin N. Respiratory effects of amyotrophic lateral sclerosis: problems and solutions. *Respir Care* 2006; 51: 871–81. PMID: 16867198.
40. Tilanus T.B.M., Groothuis J.T., TenBroek-Pastoor J.M.C. et al. The predictive value of respiratory function tests for non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Res* 2017; 18: 144. DOI: 10.1186/s12931-017-0624-8. PMID: 28743265.
41. Lo Coco D., Mattaliano P., Spataro R. et al. Sleep-wake disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 839–842. DOI: 10.1136/jnnp.2010.228007. PMID: 21217159.
42. Arnulf I., Similowski T., Salachas F. et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 849–856. DOI: 10.1164/ajrccm.161.3.9805008. PMID: 10712332.
43. Pinto A., de Carvalho M., Evangelista T. et al. Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; 4: 31–35. DOI: 10.1080/14660820310006706. PMID: 12745616.
44. Ahmed R.M., Newcombe R.E., Piper A.J. et al. Sleep disorders and respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep Med Rev* 2016; 26: 33–42. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.05.007. PMID: 26166297.
45. Quaranta V.N., Carratu P., Damiani M.F. et al. The prognostic role of obstructive sleep apnea at the onset of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2017; 17: 14–21. DOI: 10.1159/000447560. PMID: 27595268.
46. Bourke S.C., Gibson G.J. Sleep and breathing in neuromuscular disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 1194–1201. DOI: 10.1183/09031936.02.01302001a. PMID: 12108875.
47. Elman L.B., Siderow A.D., McCluskey L.F. Nocturnal oximetry: utility in the respiratory management of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 866–870. DOI: 10.1097/01.PHM.0000091985.22659.30. PMID: 14566155.
48. Katzberg H.D., Selegiman A., Guion L. et al. Effects of noninvasive ventilation on sleep outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 345–351. DOI: 10.5664/jcs.m.2586. PMID: 23585750.
49. Vrijsen B., Buysse B., Belge C. et al. Noninvasive ventilation improves sleep in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective polysomnographic study. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 559–566. DOI: 10.5664/jcs.m.4704. PMID: 25766713.
50. Lo Coco D., Piccoli F., La Bella V. Restless legs syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mov Disord* 2010; 25: 2658–2661. DOI: 10.1002/mds.23261. PMID: 20669314.
51. Vitacca M., Clini E., Facchetti D. et al. Breathing pattern and respiratory mechanics in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 1614–1621. PMID: 9230256.
52. Borasio G.D., Gelinas D.F., Yanagisawa N. Mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a crosscultural perspective. *J Neurol* 1998; 245: S7–S12. PMID: 9747928.
53. Hopkins L.C., Tatarian G.T., Pianta T.F. Management of ALS: respiratory care. *Neurology* 1996; 47: S123–S125. PMID: 8858068.
54. Pinto A.C., Evangelista T., Carvalho M. et al. Respiratory assistance with a noninvasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients – survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sci* 1995; 129: 19–26. PMID: 7595610.
55. Aboussouan L.S., Khan S.U., Meeker D.P. et al. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 450–3. DOI: 10.7326/0003-4819-127-6-199709150-00006. PMID: 9313002.
56. Andersen P.M., Borasio G.D., Dengler R. et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives; An evidence-based review with good practice points. *Eur J Neurol* 2005; 12: 921–938. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01351.x. PMID: 16324086.
57. Zavalishin I.A., Zakharova M.N. [Amyotrophic lateral sclerosis]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova* 1999; 4: 60–64. (In Russ.)
58. Kaub-Wittemer D., Steinbuechel N., Wasner M. et al. Quality of life and psychosocial issues in ventilated patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 890–896. DOI: 10.1016/S0885-3924(03)00323-3. PMID: 14527757.
59. McDermott C.J., Bradburn M.J., Maguire C. et al. Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 883–892. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00152-0. PMID: 26234554.
60. Onders R.P., Elmo M., Khansarinia S. et al. Complete worldwide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients. *Surg Endosc* 2009; 23: 1433–1440. DOI: 10.1007/s00464-008-0223-3. PMID: 9747928.
61. Popova L.M. *Bokovoy amiotroficheskiy sclerov v usloviyakh prodlennoy zhizni* [Amyotrophic lateral sclerosis in prolonged life]. Moscow, 1998. 144 p. (In Russ.)
62. LeBon B., Fisher S. Case report: Maintaining and withdrawing long-term invasive ventilation in a patient with MND/ALS in a home setting. *Palliat Med* 2011; 25: 262–5. DOI: 10.1177/0269216310389224. PMID: 21228095.
63. Vianello A., Arcaro G., Palmieri A. et al. Survival and quality of life after tracheostomy for acute respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Crit Care* 2011; 26: 329. e7-14. DOI: 10.1016/j.jccr.2010.06.003. PMID: 20655697.
64. Albert S.M., Whitaker A., Rabkin J.G. et al. Medical and supportive care among people with ALS in the months before death or tracheostomy. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 546–53. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2008.11.013. PMID: 19540088.
65. Gelinas D.F., O'Connor P., Miller R.G. Quality of life for ventilator-dependent ALS patients and their caregivers. *J Neurol Sci* 1998; 160: S134–6. DOI: 10.1016/S0022-510X(98)00212-3. PMID: 9851663.
66. Takei K., Tsuda K., Takahashi F. et al. An assessment of treatment guidelines, clinical practices, demographics, and progression of disease among patients with amyotrophic lateral sclerosis in Japan, the United States, and Europe. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; 18: 88–97. DOI: 10.1080/21678421.2017.1361445. PMID: 28872912.
67. Heritier Barras A.C., Adler D., Iancu Ferfoglia R. et al. Is tracheostomy still an option in amyotrophic lateral sclerosis? Reflections of a multidisciplinary work group. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13830. DOI: 10.4414/smw.2013.13830. PMID: 23925784.
68. Filart R.A., Bach J.R. Pulmonary physical medicine interventions for elderly patients with muscular dysfunction. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 189–204, viii–ix. DOI: 10.1016/S0749-0690(02)00066-6. PMID: 12735122.
69. Hanayama K., Ishikawa Y., Bach J.R. Amyotrophic lateral sclerosis. Successful treatment of mucous plugging by mechanical insufflation-exsufflation. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 76: 338–339. PMID: 9267195.
70. Lechtzin N., Wolfe L.F., Frick K.D. The impact of high-frequency chest wall oscillation on healthcare use in patients with neuromuscular diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 904–909. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-597OC. PMID: 26999271.
71. Bach J.R. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest* 2002; 122: 92–98. DOI: 10.1378/chest.122.1.92. PMID: 12114343.
72. Mustafa N., Aiello M., Lyall R.A. et al. Cough augmentation in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2003; 6: 1285–1287. DOI: 10.1212/01.WNL.0000092018.56823.02. PMID: 14610141.
73. Clemens K.E., Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnoea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 473–481. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.09.015. PMID: 17397708.
74. Moosavi S.H., Golestanian E., Binks A.P. et al. Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. *J Appl Physiol* 2003; 94: 141–154. DOI: 10.1152/jappphysiol.00594.2002. PMID: 12391041.
75. Clemens K.E., Klaschik E. Morphine in the management of dyspnoea in ALS – A pilot study. *Eur J Neurol* 2008; 15: 445–450. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02102.x. PMID: 18355309.
76. Andersen P.M., Borasio G.D., Dengler R. et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 195–213. DOI: 10.1080/17482960701262376. PMID: 17653917.
77. Ferreira D.H., Silva J.P., Quinn S. et al. Blinded Patient Preference for Morphine Compared to Placebo in the Setting of Chronic Refractory Breathlessness – An Exploratory Study. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 247–254. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.10.005. PMID: 26598037.
78. Simon S.T., Higginson I.J., Booth S. et al. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD007354. DOI: 10.1002/14651858.CD007354.pub3. PMID: 27764523.

Поступила/Received 09.07.2018
Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Васильев Алексей Владимирович – к.м.н., н.с. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Елисеева Дарья Дмитриевна – к.м.н., н.с. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Иванова Мария Васильевна – к.м.н., н.с. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Кочергин Иван Александрович – врач 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Закройщикова Инесса Владимировна – асп. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Брылев Лев Вадимович – к.м.н., зав. 1-м неврологическим отд. ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова», Москва, Россия;

Штабницкий Василий Андреевич – к.м.н., доц. каф. пульмонологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

Захарова Мария Николаевна – д.м.н., рук. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Aleksey V. Vasil'yev, PhD (Med.), researcher, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Dariya D. Eliseyeva, PhD (Med.), researcher, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Maria V. Ivanova, PhD (Med.), researcher, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Ivan A. Kochergin, neurologist, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Inessa V. Zakroyshchikova, PhD student, 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Lev V. Brylev, PhD, Head of the 1st Neurology department, Moscow City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia;

Vasily A. Shtabnitskiy, PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

Mariya N. Zakharova, D. Sci. (Med.), Head of the 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia