Эффективность неинвазивной вентиляции легких при боковом амиотрофическом склерозе

Г.Н. ЛЕВИЦКИЙ[1, 2, 3]*, С.Л. БАБАК[4], О.С. ЛЕВИН[5], В.В. ЗВЕРЕВ[1]

[1]Благотворительный фонд помощи больным БАС, Москва; [2]ГБУЗ Городская поликлиника № 107 Москвы; [3]Клинико-диагностический центр «Реал Хэлс», Москва; [4]кафедра пульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва; [5]кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

The effectiveness of non-invasive lung ventilation in lateral amyotrophic sclerosis

G.N. LEVITSKY, S.L. BABAK, O.S. LEVIN, V.V. ZVEREV

Charitable Fund for LAS patients, Moscow; City Polyclinic №107, Moscow; Clinical and Diagnostic Center «Real Health», Moscow; Evdokimov Moscow State University of Medical Dentistry, Moscow; Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Цель исследования. Боковой амиотрофический склероз — тяжелое нейродегенеративное заболевание с прогрессирующим течением, сопровождающееся наступлением терминальной дыхательной недостаточности, основным методом лечения которой является неинвазивная вентиляция легких (НВЛ). Настоящее исследование было направлено на изучение эффективности НВЛ при БАС с оценкой адаптации больных к НВЛ, продолжительности жизни пациентов, их комплаентности, а также влияния НВЛ на показатели спирометрии**. Материал и методы**. НВЛ была применена у 28 больных БАС, средний возраст которых был 56,2±9,4 года. В их числе было 10 больных с бульбарным дебютом и 16 — со спинальным дебютом заболевания; у 15 больных наблюдалось быстрое прогрессирование болезни и у 13 — медленное прогрессирование БАС. **Результат и заключение.** Установлено, что применение НВЛ в режиме S продлевает жизнь больным БАС, особенно у пациентов со спинальным типом дебюта болезни. При проведении НВЛ большую роль играет приспособление к прибору. Были выделены 2 типа такого приспособления — постепенное (13 больных) и форсированное (4 больных), причины формирования которого не установлены. Авторы подчеркивают, что имеется целый ряд вопросов, касающихся деталей режима проведения НВЛ, которые предстоит уточнить в процессе дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: *боковой амиотрофический склероз, терминальная дыхательная недостаточность, неинвазивная вентиляция легких.*

Objective. Lateral amyotrophic sclerosis (LAS) is a very severe neurodegenerative disease with progressive course and terminal respiratory insufficiency. Non-invasive lung ventilation (NLV) is a main method of treatment. We studied the effectiveness of NLV in LAS and assessed patient's adaptation to NLV, life expectancy, compliance and an effect of NLV on spirometric parameters. **Material and methods**. NVL was administered to 28 patients, mean age 56.2±9.4 years, including 10 patients with bulbar onset and 16 with spinal onset. The rapid progression of the disease was observed in 15 patients, slow progression in 13 patients. **Results and conclusion**. NLV used in regime S extended the life of patients, in particular, patients with spinal onset. The adjustment to the NLV device plays a crucial role. Two types of the adjustment were established: gradual (13 patients) and accelerated (4 patients). The causes of the latter were not found. It should be emphasized that several questions related to the details of NVL regime should be specified in further research in the field.

Key words: *lateral amyotrophic sclerosis, terminal respiratory insufficiency, non-invasive lung ventilation.*

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся поражением центральных и периферических мотонейронов, прогрессирующим течением с неизбежным наступлением терминальной дыхательной недостаточности (ДН) [1]. Основным методом лечения ДН при БАС является неинвазивная вентиляция легких (НВЛ).

Основными показаниями к НВЛ являются: 1) клинические симптомы ДН (одышка и утомление при физической нагрузке, ослабление кашля, нарушения отхаркивания, нарушения сна в виде бессонницы, частых пробуждений и ощущение неудовлетворенности сном); 2) признаки легочного сердца (легочная гипертензия, пастозность стоп, вертикализация электрической оси сердца); 3) респираторный ацидоз венозной крови pH менее 7,3; 4) $PaCO_2$ более 55 мм рт.ст., или 6 kPa по данным капнографии; 5) ночная сатурация SpO_2 менее 88% более 5 мин после проведения кислородотерапии со скоростью 2 л/мин; 6) максимальное давление вдоха менее 60 см H_2O по данным манометрии вдоха; 7) форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) менее 50% от должной по данным спирометрии, согласно Консенсусу по показаниям к НВЛ при рестриктивной ДН, хронической обструктивной болезни легких и ночной гиповентиляции [2]. При БАС развивается вентиляционная дыхательная недостаточность, поэтому из показателей спирометрии важна величина

© Коллектив авторов, 2014

*e-mail: alsrus@gmail.com

ФЖЕЛ, отражающая объем воздуха, подвергающийся газообмену.

Согласно рекомендациям по применению НВЛ, при нервно-мышечных заболеваниях терапевтический эффект достигается при проведении НВЛ в течение 4 ч и более в положении лежа с постепенным повышением давления в фазе вдоха и выдоха с разницей в 6 см водн.ст. При нервно-мышечных заболеваниях наиболее адекватен режим НВЛ с поддержанием спонтанного дыхания с обратной связью по частоте дыхательных движений, обозначаемый BIPAP/ST (spontaneous timed) [3, 4]. В то же время существуют иные рекомендации относительно начала НВЛ при БАС. В рандомизированном исследовании [5] показано, что при ФЖЕЛ 50—60% приспособиться к НВЛ могут лишь 47% больных со спинальным дебютом БАС и лишь 30% — с бульбарным. Было установлено, что НВЛ достоверно продлевает жизнь больным со спинальным, но не с бульбарным дебютом. Больные со спинальным дебютом жили в среднем на 205 дней дольше. Европейский консенсус по лечению БАС придерживается мнения, что НВЛ должна быть начата, как только ФЖЕЛ станет ниже 80% [6]. В ретроспективном исследовании N. Lechtzin и соавт. [7] показано, что больные БАС (объединенная группа спинального и бульбарного дебюта) с ФЖЕЛ более 65% жили в среднем на 11 мес дольше, чем те, кому НВЛ проводилась при ФЖЕЛ менее 50%. В исследовании [8] предикторов приспособления к НВЛ при БАС ассоциаций с полом, возрастом больных и ФЖЕЛ на момент начала терапии (по последнему показателю имелась тенденция) выявлено не было. В другой работе [9] было показано, что предикторами приспособления являются отсутствие или малая выраженность бульбарных нарушений, меньшая скорость падения ФЖЕЛ и индекс массы тела, тогда как предикторами продления жизни — приспособление к НВЛ (использование в течение 4 ч/сут и более) и меньшая скорость падения ФЖЕЛ. При изучении порядка увеличения давления вдоха и выдоха на НВЛ при БАС у 14 больных [10] было установлено, что у 78% приспособившихся пациентов оптимальным давлением вдоха и выдоха было 19/5 см водн.ст., тогда как у 22% — 9/4 см водн. ст. (начальный терапевтический уровень). В данной работе 44% больных повышали давление 1 раз, 22% — 2 раза и по 6% — 3 и 5 раз.

В разных странах существуют различия в количестве больных БАС, которые используют НВЛ и приспособились к нему. В отличие от исследования K. Gruis и соавт. [8], проводившегося в США, к НВЛ приспособились 70%, в исследовании же B. Ritsma и соавт. [4], проведенном в 15 центрах БАС в Канаде, НВЛ пользовались лишь 18,3% больных БАС, которым это было показано, а большинство больных приспособиться к этой терапии не могли.

Существуют также разные подходы к повышению давления вдоха и выдоха — некоторые специалисты повышают только давление вдоха, а другие — оба с разницей в 6 см водн.ст. [9, 11]. Различны и мнения относительно влияния НВЛ на качество жизни больных БАС. Так, L. Aboussouan и соавт. [5] констатировали улучшение качества жизни, оцененного по шкале SF-36, тогда как K. Zamietra и соавт. [12], используя шкалу ALSSQoL-R, его улучшения не выявили. Полагают, что механизмом терапевтического воздействия НВЛ при БАС являются уменьшение дыхательной работы и утомление дыхательных мышц [11, 13].

Из представленного обзора литературы видно, что исследования НВЛ при БАС относительно малочисленны, нет единого мнения о показаниях и сроках начала НВЛ, оптимальном режиме повышения давления, предикторах эффективности, а также влиянии НВЛ на качество жизни больных БАС.

Рассматриваемый метод мало изучен в РФ. Это связано с тем, что аппараты НВЛ в РФ больным БАС государством на льготных основаниях не предоставляются, отсутствуют также научные обоснования применения и оценки эффективности данного метода в отечественной практике. Аппараты НВЛ являются дорогостоящими. Возникает также вопрос о целесообразности применения приборов, работающих в режиме S (spontaneous) без обратной связи по частоте дыхательных движений, которые стоят существенно дешевле приборов, работающих в режиме ST.

Цель настоящего исследования — изучение эффективности НВЛ при БАС. Изучались особенности приспособления к НВЛ, продолжительность жизни пациентов с БАС и их комплаенс в ходе применения НВЛ, а также влияние НВЛ на параметры спирометрии и качество жизни пациентов.

Материал и методы

Исследование проводилось в период с 2007 по 2012 г. на базе городской поликлиники №144 Москвы (ныне филиал №3 Городской поликлиники №107 Москвы) и на клинической базе кафедры пульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова при поддержке Благотворительного фонда помощи больным БАС.

В исследование были включены 28 больных БАС, 13 мужчин и 15 женщин в возрасте от 32 до 72 лет (средний — 56,2±9,4 года). В их числе было 10 больных с бульбарным дебютом заболевания и 16 — со спинальным.

Диагноз БАС ставился на основании Эль-Эскориальских критериев 1998 г. [14] и электромиографических критериев Ламберта [15] с учетом результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Состояние всех больных было оценено по шкале ALSFRS-R [16]. У 15 больных прогрессирование было быстрым, у 13 — медленным (скорость прогрессирования более или менее 12 баллов в месяц соответственно).

Использовались приборы НВЛ i-Sleep 22 (BREAS, дистрибьютер в РФ «С-Инструментс Медикал»), работающие в режиме S. В 14 случаях аппарат был предоставлен Благотворительным фондом помощи больным БАС, еще в 14 — приобретен пациентами самостоятельно.

Первоначально пациентам рекомендовали использовать давление входа 9—10 см водн.ст., а давление выдоха 4 см водн.ст. (разница 6 см водн.ст.), а затем в течение 1 мес постепенно выйти на дыхание лежа в течение 4 ч, но желательно ночью. Каждый месяц больным рекомендовали предоставлять данные с записью работы прибора на флэш-карте для анализа (при этом изучались среднее время использования в день, общее время использования, величину утечки) и повышать давление вдоха и выдоха на 1 см водн. ст., а также проходить спирографическое исследование (прибор Спиролан, «Лана-Медика», РФ) 1 раз в 2—3 мес (через 2 мес при бульбарном дебюте и/или быстром прогрессировании, через 3 мес — при спинальном дебюте и/или медленном прогрессировании) с определением

ЖЕЛ, ФЖЕЛ, объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и индекса Тиффно, ежемесячно менять фильтры в приборе и еженедельно мыть воздуховод водой с мылом комнатной температуры. При спинальном дебюте использовались ороназальные, при бульбарном — назальные маски.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ BIOSTAT (Венгрия, 1998), критериев Манна—Уитни и χ^2, достоверными считали результаты при $p<0,05$.

Результаты

Адаптировались к НВЛ 17 больных БАС и не адаптировались 11 (лечились НВЛ менее 4 ч в день). Среди адаптированных к лечению было 7 больных с медленным прогрессированием, среди неадаптированных — 6 ($\chi^2=0,093$, $p=0,76$). Данные группы по доле больных с медленным прогрессированием болезни достоверно не различались.

Продолжительность жизни адаптированных к НВЛ больных была достоверно выше и составила 35,1±14,2 мес, у неадаптированных — 22,5±9,2 мес) ($p=0,037$). При сравнении больных БАС со спинальным дебютом продолжительность жизни адаптированных пациентов была достоверно выше — 31,6±10,3 мес по сравнению с неадаптированными — 16,3±6,1 мес ($p=0,049$). При сравнении больных с бульбарным дебютом и вторичными бульбарными нарушениями из этих групп достоверных различий продолжительности жизни также не было выявлено (33,3±3,09 и 33,3±9,6 мес, $p>0,06$). Пациенты использовали давление вдоха от 9 до 14 см и выдоха от 4 до 9 см водн. ст. (9,6±1,2 см водн.ст. и 4,7±1,25 см водн.ст.). При этом отмечалась тенденция к использованию более высокого давления вдоха и выдоха у адаптированных пациентов, чем неадаптированных (10±1,34 и 9,5±1,7 см водн.ст. для вдоха, $p=0,086$, и 5,05±1,34 и 4,2±0,8 см водн.ст. для выдоха, $p=0,076$ соответственно). Адаптированные пациенты повышали давление 1—2 раза в 47% случаев, неадаптированные — в 9% ($\chi^2=2,2$; $p=0,137$). Среднее время использования НВЛ у адаптированных больных в день составило 389±123 мин, что было достоверно выше, чем у неадаптированных — 92±16 мин ($p=0,001$). При этом выделялась подгруппа адаптированных больных, которые достигли терапевтического времени дыхания в 4 ч достоверно быстрее (39±7,5 дня), в отличие от остальных пациентов (184±168 дней), $p=0,004$.

Исходная ФЖЕЛ при спирографии была выше 50% у 10 приспособившихся и ниже — у 8 неприспособившихся к НВЛ больных со спинальным дебютом ($\chi^2=10,2$; $p=0,001$), а также выше 65% у 5 приспособившихся к НВЛ больных с бульбарным дебютом БАС и ниже 65% у 3 неприспособившихся ($\chi^2=4,2$; $p=0,038$).

Наблюдения спирографии в динамике у больных БАС на НВЛ были единичными. Так, в группе адаптированных больных повторную спирографию прошли 4 пациента. Отмечалось увеличение ЖЕЛ и ФЖЕЛ, а также ОФВ1 на фоне дыхания НВЛ в течение 1 мес. Впоследствии на фоне дезадаптации к НВЛ у 1 больной эти показатели снизились, а у другого адаптированного пациента — оставались стабильными. У 3 оставшихся пациентов данные показатели оставались стабильными при продолжении терапии в течение 1 года.

Обсуждение

Исследование показало, что НВЛ в режиме S продлевает жизнь адаптированным больным БАС в основном за счет подгруппы пациентов со спинальным, но не с бульбарным дебютом, что подтверждает данные L. Aboussouan и соавт. [5]. Приспособление к НВЛ напрямую зависит от величины ФЖЕЛ и соответствует величине выше 50% для больных со спинальным дебютом и величине 65% — с бульбарным. Это уточняет данные N. Lechtzin и соавт. [7] о величине ФЖЕЛ, необходимой для продления жизни больных БАС со спинальным дебютом. Эти авторы указывали на продление жизни при БАС у больных с ФЖЕЛ выше 65% в целом по группе. В настоящем исследовании давление в приборе повышали 1 раз у 47% приспособившихся больных (в исследовании K. Gruis и соавт. [8] таких больных было 44%).

Нами было установлено два типа адаптации к прибору: постепенная — у 13 (46,2%) и форсированная — у 4 (14,2%). Причины форсированной адаптации (в течение 1 мес) не установлены — у данных больных были как спинальный, так и бульбарный дебют, как быстрое, так и медленное прогрессирование заболевания. Единичные данные спирографии в динамике указывают на возможность улучшения соответствующих показателей при постоянной НВЛ.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы: НВЛ может продлевать жизнь у пациентов с БАС преимущественно со спинальным дебютом при начале с ФЖЕЛ выше 50% с помощью более экономически доступных приборов, работающих в режиме S, что соответствует более современным рекомендациям Европейского консенсуса по БАС 2005 г. [6] о необходимости начала НВЛ при ФЖЕЛ менее 80%, но не 50%, в отличие от рекомендаций 1999 г. [2].

К сожалению, у нас недостаточно наблюдений, касающихся успешности НВЛ при БАС с бульбарным дебютом с ФЖЕЛ выше 65%, что не позволяет сделать обоснованный вывод. Вероятно, больным БАС с бульбарным дебютом успешная НВЛ может проводиться более мощными приборами с развитием давления вдоха до 40 см водн.ст. (например, VIVO-40, BREAS) при условии установления ранней трахеостомы, которая позволяет удалять секрет из трахеи, мешающий приспособиться к НВЛ больным с бульбарным дебютом БАС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Левицкий Г.Н.* Боковой амиотрофический склероз — лечение и теоретические вопросы. М: Практическая медицина 2010; 562.
2. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, And nocturnal hypoventilation — a Concensus Conference Report. Chest 1999; 116: 2: 521—534.
3. *Ozsancak A., D'Ambrosio C., Hill N.S.* Nocturnal non-invasive ventilation. Shest 2008; 133; 1275—1286.

4. *Ritsma B.R., Berger M.J., Charland D.A. et al.* NIPPV: prevalence, approach and barriers to use at Canadian ALS centres. Can J Neurol Sci 2010; 37: 1: 54—60.

5. *Aboussouan L.S., Khan S.U., Meeker D.P. et al.* Effect of non-invasive positive pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Intern Med 1997; 127: 6: 450—453.

6. *Andersen P.M., Boracio 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. Eur J Neurol 2005; 12: 921—938.

7. *Lechtzin N., Scott Y., Busse A.M. et al.* Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler and Other Motor Neuron Disord 2007; 8: 3: 185—188.

8. *Gruis K.L., Brown D.L., Schoenneman A. et al.* Predictors of non-invasive ventilation tolerance in ALS. Muscle Nerve 2005; 32: 808—811.

9. *Lo Coco D., Marchese S., Pesco M.C. et al.* Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. Neurology 2006; 67: 5: 761—765.

10. *Gruis K.L., Brown D.L., Lisabeth L.D. et al.* Longitudinal assessment of noninvasive positive pressure ventilation adjustments in ALS patients. J Neurol Sci 2006; 247: 1: 59—63.

11. *Simonds A.K.* NIV and neuromuscular disease. Eur Respir Mon 2008; 41: 224—239.

12. *Zamietra K., Lehman E.B., Felgoise S.H. et al.* Non-invasive ventilation and gastrostomy may not impact overall quality of life in patients with ALS. Amyotroph Lateral Scler 2012; 13: 1: 55—58.

13. *Lechtzin N., Shade D., Clawason L., Wiener C.M.* Supramaximal inflation improves lung compliance in subjects with ALS. Chest 2006; 129: 132—139.

14. *Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al.* «Current Issues in ALS Therapeutic Trials». Workshop Contributors (1998). El Escorial Revisted: Revised Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. http://www.wfnals.org/Articles/elescorial1998.html (The WFN/ALS Website).

15. *Lambert E.H.* Electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. In: F.H. Jr. Norris, L.T. Kurland (eds). Motor neuron disease. New York, Grune and Stratton 1969; 135—153.

16. *Cedarbaum J.M., Stambler N., Malta E. et al.* The ALS-FRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessment of respiratory function. BDNF ALS Study Group (phase III). J Neurol Sci 1999; 169: 13—21.