

Н. П. Волошина, О. В. Егоркина, В. В. Васильовский, Т. В. Колупаева

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (г. Харьков);
Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНЕГО И НИЖНЕГО МОТОНЕЙРОНОВ ПРИ БОКОВОМ АМИОТРОФИЧЕСКОМ СКЛЕРОЗЕ

Нейродегенеративные заболевания (НЗ) представляют собой гетерогенную группу, состоящую из различных нозологических форм. Клинически проявляются во всех возрастных группах, включая и более поздний возраст. НЗ могут быть генетически детерминированы, а также могут проявляться спорадически, им присуща определенная эндогенность и прогрессирование. В зависимости от нозологической формы течение прогрессирования патологического процесса может быть злокачественным и более-менее доброкачественным, но всегда необратимым. Хотя этиология и патогенез практически всех НЗ остаются невыясненными, все более очевидно, что ключевая роль патогенеза НЗ — это снижение эффективности антиоксидантной защитной системы. Именно окисление и скопление белка SOD1 в образовании межбелковых дисульфидных мостиков делает белок нерастворимым — основная причина нарушения антиоксидантной системы. Вышеуказанные изменения приводят к конформации внутриклеточных белков в митохондриях и увеличению эксайтотоксичности, что в конечном счете может запускать генетически запрограммированные механизмы гибели этих клеток [1—3].

Все дегенеративные заболевания имеют избыточную апоптотическую гибель нейронов с нарушением нейромедиаторных связей и активными изменениями в астро- и микроглии. Это проявляется гибелью нейронов в ускоренном режиме при НЗ и более замедленном режиме в старости вследствие утраты основных структурно-функциональных элементов нервной ткани (и довольно значительных по объему), в результате чего формируется определенная и характерная клиническая картина. Вышеуказанные изменения при НЗ и старении сходны лишь в качественном отношении, но отличаются количественно. Кардинальный клинический признак этих изменений проявляется патологией нисходящей двигательной системы и до недавнего времени обозначался как пирамидный. Это продолжает иметь место, особенно в клинической литературе. Хотя все исследователи понимают условность этого термина [4—8].

Это связано с пересмотром представлений о структуре кортикоспинального тракта, который, как оказалось, является гетерогенной системой, состоящей из нескольких подсистем с различными типами волокон, начинающимися от различных отделов мозговой коры и оканчивающимися в определенных областях подкорковых образований, мозжечка, ствола мозга и спинного мозга, и обладающими неодинаковыми функциями [8—10].

Один из представителей НЗ, который в настоящее время не является редкой болезнью, — боковой амиотрофический склероз (БАС) — постоянно привлекает к себе внимание специалистов из-за абсолютно безнадежного прогноза. БАС также является клинической и нейрофизиологической моделью комбинированного поражения верхнего мотонейрона (ВМ) и нижнего

мотонейрона (НМ). Наш интерес к этому заболеванию возник не случайно. В литературе на основании результатов морфологических исследований выявлена четкая отрицательная корреляция между выраженностью признаков пирамидного синдрома и сегментарно-ядерных нарушений. Однако, помимо морфологических исследований, для выяснения места первичного поражения и определения корреляции между поражением ВМ и НМ важна функциональная оценка состояния всей нисходящей двигательной системы, куда мы включаем кортикоспинальный путь и самый древний — конечный путь [3, 11, 12].

Целью работы явилось изучение клинико-нейрофизиологических проявлений спорадической формы БАС при поражении ВМ и НМ, а также нейрофизиологической основы его формирования с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС), электронейромиографии (ЭНМГ) и метода вызванных потенциалов (ВП) мозга [13—19].

Применен также биофизический метод определения тяжести состояния больных за счет изучения и оценки функциональных резервов организма. В диагностических целях проведено вычисление соотношения ионов натрия и калия в слюне и ликворе.

Проведен анализ клинической картины заболевания с акцентом на характер двигательных нарушений в 16 случаях спорадической формы бокового амиотрофического склероза. Наблюдение проводилось в отделе нейроинфекций и рассеянного склероза ИНПН АМН Украины на протяжении 2005—2006 гг. Среди наблюдаемых было 7 женщин и 9 мужчин в возрасте от 40 до 67 лет, с различной продолжительностью клинического течения (от 5 месяцев до 5 лет). Всем больным проводился полный комплекс клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Во всех случаях был поставлен достоверный клинический диагноз БАС в соответствии с принятыми Всемирной федерацией неврологов критериями клинической диагностики БАС — El Escorial criteria (сочетание клинических и электрофизиологических признаков поражения нижнего мотонейрона с клиническими проявлениями поражения верхнего мотонейрона, неуклонно прогрессирующее течение заболевания на протяжении 2-х лет с контролем каждые 6 месяцев). Согласно принятой в нашей стране классификации БАС у 10-ти больных была шейно-грудная форма, у 4-х — пояснично-крестцовая, у 2-х больных — бульбарная форма БАС [3, 11, 12].

С целью изучения характера нейрофизиологических изменений ВМ и НМ и их аксонов во всех 16 случаях проведено электронейрофизиологическое исследование на электронейромиографе с нейроусреднителем Нейро-МВП (фирмы «НейроСофт», Иваново).

ЭНМГ-метод позволяет с большой точностью проанализировать состояние различных уровней периферического нейромоторного аппарата. Однако за пределами возможностей ЭНМГ остается оценка

функціонального стану коркового або ВМ. Дослідження методом ТКМС дозволяє оцінити зміни кортикотормозних нейронів або ВМ.

З урахуванням того, що існує загальне думання, що кортикоспинальний тракт забезпечує не тільки еферентну функцію — організацію руху і регуляцію м'язового тону, але і аферентну — надходження інформації в кору, зорові бугри і мозочок від периферических сенсорних рецепторів і спинальних мотонейронів, для тестування аферентних шляхів використовувалась методика дослідження ВП мозку [16—20].

В останні роки показано [6] значення в регуляції рухових функцій лімбічної системи, яка здійснює незалежний руховий контроль. Наряду з цим лімбічна система, як відомо, пов'язана з емоційними реакціями, а також з автономними висцеральними і ендокринними функціями, з цією метою досліджували еферентну частину вегетативної нервової системи при допомозі кожно-симпатических викликаних потенціалів (КСВП).

В роботі застосовано також метод внутріклеточного мікроелектрофорезу клітинних ядер соматических кліток, дозволяючий оцінювати стан клітинних ядер епітеліальних кліток і проводять їх електрофорез. З допомогою цього методу визначають біологічний вік (БВ) і амплітуду зміщення ядер. Можливість визначення БВ і стану здоров'я по біоелектрическим властивостям клітинних ядер епітеліальних кліток була показана раніше [23]. Отримана середнестатистическа вікна крива, яка відображає динаміку розвитку і старіння організму. Порівнюючи досліджувану показник — відсоток електроотрицательних ядер (ЭОЯ, %) в пробі кліток досліджуваних осіб з отриманою вікною кривою, визначають їх БВ.

В цій роботі нами була проведена атомно-абсорбційна спектроскопія біологіческих рідин: сльози і ліквору великих емісійним методом на спектрометрі С-115 М 1.

Клініческі прояви рухових порушень

В результаті клініческого спостереження во всіх 16 випадках БАС виявлені ознаки ураження верхнього і нижнього мотонейрона, однак, ступінь залучення їх в нейродегенеративний процес була різною. В зв'язності з вираженістю ознак пірамідного синдрому (ураження верхнього мотонейрона) великі були розділені на дві групи. Перша група, з вираженим пірамідним синдромом, включала 4 великі (3 жінки і 1 чоловік) в віці від 40 до 56 років. У всіх виявлена шейно-грудна форма БАС з різною ступенем тяжкості захворювання, в початку захворювання чітко виявлена асиметрія правої і лівої сторони. Во другу групу з окремими проявами пірамідної недостатності входило 12 осіб (3 жінки і 9 чоловік) в віці від 34 до 67 років. Серед них були виявлені: 2 великі — з бульбарною формою, 4 — з пояснично-крестцовою формою і 6 — з шейно-грудною формою БАС, з різними термінами тривалості захворювання і тяжкістю перебігу.

Пірамідний синдром у всіх великіх 1-ї групи проявлявся вираженим підвищенням м'язового тону по спастическому типу, високими сухожильними і периостальними рефлексами, оживленням глибоких і шкірних брюшних рефлексів. Також були відзначені

патологіческі стопні ознаки (Бабінського, Россолімо, ладонно-підбородочний), у 2-х — рефлекс орального автоматизма.

В відмінність від 1-ї групи у всіх 12 великіх 2-ї групи були тільки окремі ознаки пірамідного синдрому: анизорефлексія, збереженість брюшних рефлексів, рідше — збереженість сухожильних рефлексів, рефлекс Бабінського. У 2-х великіх цієї групи виявлені рефлекс орального автоматизма.

Наряду з симптомами пірамідної недостатності у великіх обох груп виявлені сегментарно-ядерні порушення, які проявлялися фасцикуляціями в м'язах, амиотрофіями, а також бульбарним паралічем. Во 2-ї групі, в відмінність від 1-ї, у всіх великіх спостерігалось раннє розвиток вираженого атрофіческого парезу, у 2-х великіх преобладал окремий бульбарний параліч. В результаті порівняльного аналізу тяжкості клініческих проявів ураження верхнього і нижнього мотонейронів в обох групах виявлена чітка обернена кореляція між вираженістю ознак пірамідного синдрому і вираженістю сегментарно-ядерних порушень. Причому, в 2-х групах звертає увагу латерізація процесу, як пірамідної недостатності, так і сегментарно-ядерних порушень.

Захворювання БАС перебігає в декілька періодів [11]. В першому періоді найбільш характерними були загальна і локальна утомляемість, підвищення температури без катаральних проявів, судорожні спазми м'язів. Тривалість періоду коливалась від 1 місяця до 1 року. Во другому періоді прояви основної локалізації ураження великої починає звертатися за медичною допомогою, як правило, по поводу судинної або вертеброгенної патології.

Коли настає третій період початкової генералізації розладів, великі починають надходити в спеціалізовані неврологіческі відділення. В цьому періоді вже загинуло 80 % периферических мотонейронів, але і залишилися нижні мотонейрони великі. Нет даних, наскільки страждає верхній мотонейрон.

Четвертий період хвороби — розгорнута генералізація порушень. Цей період характеризується крайньою ступенню вираженості рухового дефіциту.

Кінцевий період — цим останнім періодом характеризується станом деферентації (синдром locked-in). Життя в цим період підтримується методами дихальної реанімації. Собствене дихання, механізм кашлевого рефлексів відсутні. Всім великим потрібна санація трахеобронхіального дерева. На наш погляд, більш важко перебігають шейно-грудні форми БАС, більш м'яко — бульбарні [12, 13].

Електрофізіологіческі зміни рухових порушень

В 1985 г. в клініческу практику швидко вошел метод ТКМС [33] в основу якого покладено властивість імпульсного магнітного поля індукувати електрический ток в підлеглих тканинах. ТКМС дозволяє неінвазивно, безболісно викликати мотонейрони кори головного мозку людини і проксимальні відділи корешків спинного мозку і їх нервових стовбурів. У всіх великіх проводили дослідження (прибор указав вище) по стандартній методіці — накладними електродами реєстрували викликаний руховий відгук (ВМО) з m. abductor pollicis brevis справа або

слева при предъявлении магнитного стимула на соответствующем полушарии. В качестве стимулирующего электрода использовали кольцевой соленоид диаметром 90 мм со значением максимального выхода магнитного поля до 2 Т, т. е. 2 Т принимали за 100 % выхода стимулятора. По интенсивности стимулирующего магнитного поля, необходимого для получения ВМО, определяли порог возбуждения корковых мотонейронов. С помощью звуковой и зрительной обратной связи больной контролировал полное расслабление мышцы. Исследование проводили при условии полного расслабления мышц. Для каждой мышцы регистрировали не менее 3-х воспроизводимых ВМО с последующим выбором для анализа потенциала с самым коротким латентным периодом. За адекватный мышечный ответ принимали потенциал с амплитудой 50 мкВ и выше.

Методически для возбуждения двигательной коры головного мозга соленоид располагали тангенциально над областью vertex с учетом стимуляции правого и левого полушария. Для регистрации шейного уровня соленоид располагали над остистым отростком или несколько выше. ВМО регистрировался накожными ЭНМГ электродами с использованием стандартных параметров усилителя электромиографа (3—3000 Гц).

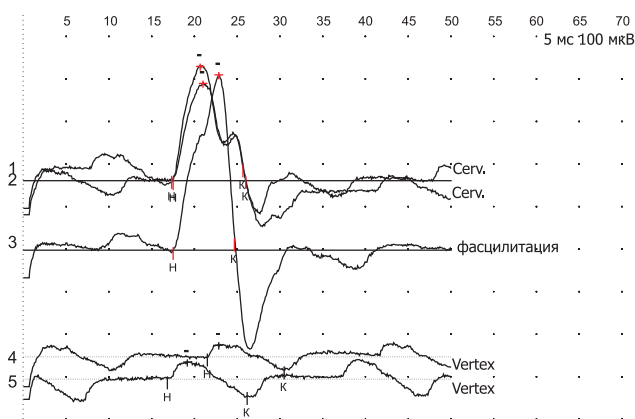
С учетом того, что в норме ВМО для мелких мышц кисти человека составляет 40—65 % от максимального значения напряженности магнитного поля в 2 Т при проведении обследования, несмотря на максимальное значение напряженности магнитного поля (100 %), мы не получили ВМО. Развертка — 5 мс/деление, чувствительность 100 мкВ, при проведении ЭНМГ ответ в дистальной точке с одноименной мышцы получен (табл. 1).

Таблица 1

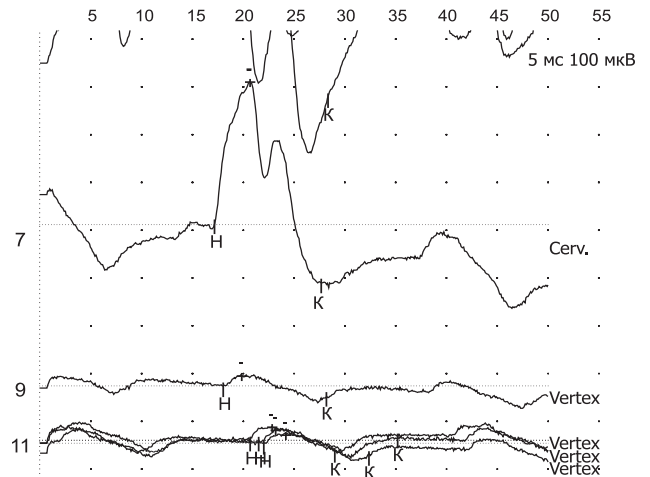
Результаты нейрофизиологического исследования больных БАС

Параметр	Контрольная группа	1 группа	2 группа
ПВ, %	45	90—100	80
Латенция ВМО, мс	21,4 ± 1,9	26—28	24,6
Амплитуда ВМО, мВ	4,4 ± 2,0	50—60	1,8
Ам/Аэ, %	52,2 ± 18,7	1,2	20,2
ВЦМП, мс	7,2 ± 1,0	21—22	16,74

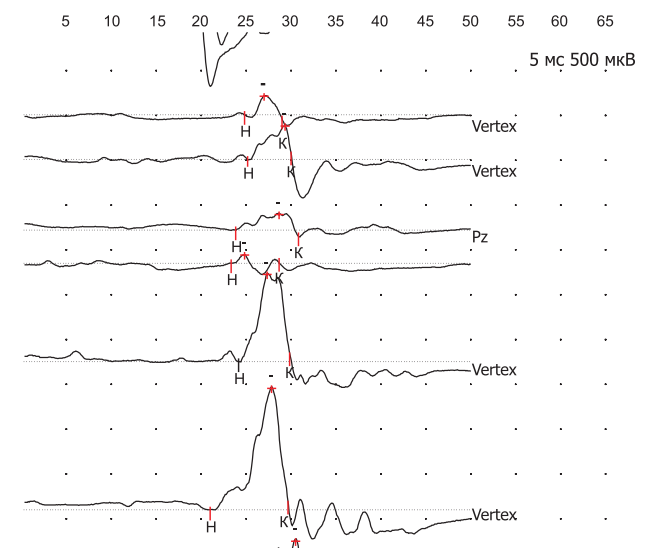
где: ПВ — интенсивность магнитного стимула; Ам/Аэ — отношение амплитуды ВМО к амплитуде М-ответа (Аэ) при супра-максимальной электрической стимуляции соответствующего нерва; ВЦМП — время центрального моторного проведения



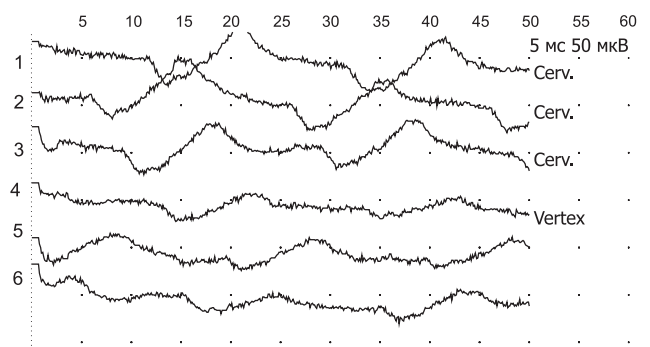
Пациент: Г. Л. А., 41 год. Транскраниальная магнитная стимуляция. 1к: s, Abductor pollicis brevis,



Пациент: К. О. Б., 40 лет. Транскраниальная магнитная стимуляция. 1к: s, Ulnaris, с7 C8 T1



Пациент: М. К. В., 67 лет. Транскраниальная магнитная стимуляция. 1к: s, Abductor pollicis brevis,



**Пациент: И. В. А., 58 лет. Транскраниальная магнитная стимуляция. 1к: s, Abductor pollicis brevis, Medianus, с6—t1
Стимул 100 мА**

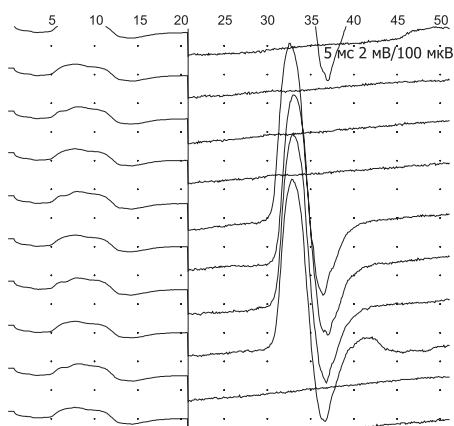
Данные ТКМС считали патологически измененными, если хотя бы один из перечисленных показателей отличался от контроля; латенция ВМО — 22,0 мс и более; амплитуда ВМО — менее 0,5 мВ, отношение Ам/Аэ — 10 % и менее; ПВ — 50 % и более; ВЦМП — 10 мс и более или отсутствие ответа.

В развернутой стадии БАС во всех случаях были изменены все исследованные параметры ТКМС с учетом ЭНМГ-исследований. При этом отмечено увеличение ПВ корковых мотонейронов (100 %), латенции ВМО (соответственно 28,6 2,7 и 21,4 мс), ВЦМП (21,0 мс; 16,74 мс, 12,4; 2,8 и 7,2 мс), а также снижение Ам ВМО (0,5; 0,7), величины отношения Ам/Аэ (6,4; 2,8; 18,7 %). Для больных 1-й группы часто не вызывался ВМО, Ам ВМО в некоторых случаях и во 2-й группе не определялась при отсутствии ответа на периферии у одноименной мышцы мишени.

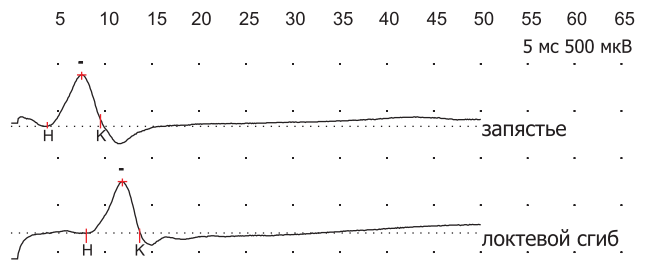
При сопоставлении полученных данных в динамике по отдельным нейрофизиологическим показателям установлены значимые различия по всем параметрам. В первой группе, у больных на ранних этапах патологического процесса, в отличие от второй были увеличены ПВ, латенция ВМО, ВЦМП, уменьшены Ам ВМО и отношение Ам/Аэ, в развернутой стадии и у многих просто не вызывался ВМО.

Наиболее характерными изменениями среди изученных показателей у всех больных БАС в наших исследованиях оказалось уменьшение амплитуды ВМО и величины отношения Ам/Аэ. Очевидно, что ведущим показателем при ТКМС является интенсивность магнитного стимула, необходимого для возбуждения корковых мотонейронов. Ам ВМО на более поздних стадиях заболевания не определялась, что может свидетельствовать об уменьшении числа генераторов возбуждения, т. е. корковых мотонейронов, и блокировании проведения потенциала действия по их аксонам к двигательному нейрону переднего рога спинного мозга с последующим проведением импульса к мышечным волокнам по сохранному периферическому нерву (см. табл. 1).

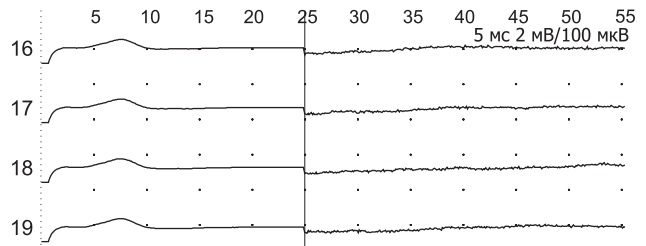
При проведении ТКМС у больных 2-й группы при перерожденном периферическом нерве нецелесообразно исследовать F-волны, так как по своей природе F-волна является возвратным разрядом альфа-мотонейронов в ответ на антидромную волну возбуждения, возникающую в их аксонах при электрическом раздражении периферического нерва [18, 21]. Приводим далее примеры фрагментов исследований больных 2-й группы с перерожденным периферическим нервом.



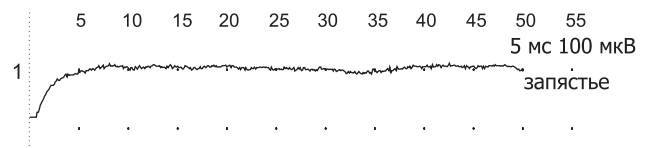
Пациент: К. О. Б., 40 лет. Стимуляционная ЭМГ. F-волна 1к: d, Abductor pollicis brevis, Medianus, c6—t1



Пациент: Г. Л. А., 41 год. Стимуляционная ЭМГ, Ulnaris, c7 C8 T1

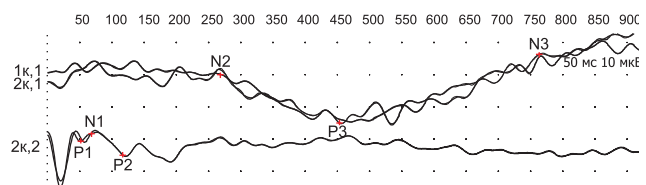


Пациент: М. К. В., 67 лет. Стимуляционная ЭМГ. F-волна 1к: d, Abductor pollicis brevis, Medianus, c6—t1

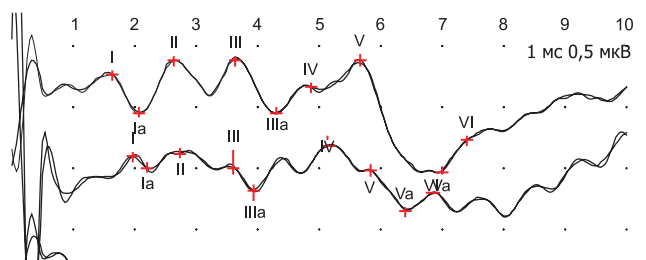


Пациент: М. К. В., 67 лет. Стимуляционная ЭМГ. Ulnaris, c7 C8 T1

Для получения объективной оценки о состоянии различных сенсорных систем использован метод ВП мозга, основанный на регистрации электрических ответов мозга как на экзогенные, так и на эндогенные события, связанные с ожиданием, опознанием, принятием решения и инициацией двигательного ответа.



Пациент: Г. Л. А., 41 год. Когнитивные ВП. P300. Слуховые ВП. Коротколатентные



Пациент: И. В. А., 58 лет. Слуховые ВП. Коротколатентные 1к: Cz—M1; 2к: Cz—M1

Таблиця 2

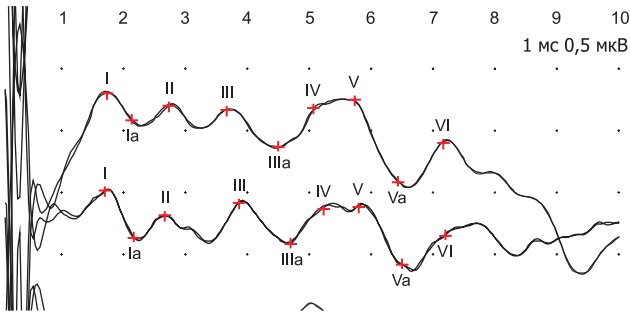
Результаты атомно-абсорбционного определения Na⁺ и K⁺ в слюне, проведенного эмиссионным методом

№	Ф. И. О.	Na ⁺ , мг/л	Na ⁺ , % (100 % = 600 мг/л)	K ⁺ , мг/л	K ⁺ , % (100 % = 800 мг/л)	Na ⁺ /K ⁺ (n = 0,75)
1	М. К. В.	81	13,5	981	122,6	0,08
2	Д. Л. П.	53	8,83	824	103	0,06
3	М. Л. Д.	335	55,8	1489	186,13	0,22
4	М. А. Н.	1563	260,5	1667	208,4	0,93
5	Т. Л. Т.	128	21,3	1054	131,75	0,12
6	Г. Л. А.	506	84,33	2209	276,13	0,22
7	К. О. Б.	245	40,83	1450	181,25	0,17
8	Ч. Т. В.	143	23,83	721	90,13	0,2
9	Я. С.	321	53,5	1429	178,6	0,22
10	Д. И. И.	156	26	984	123	0,16
11	П. А. В.	1781	296,83	1424	178	1,2
12	М. К. В.	158	26,3	869	108,6	0,18
13	Д. И. В.	496	82,7	1634	204,25	0,3
14	А. Е. Л.	142	23,7	880	110	0,16
15	Ш. Т. С.	136	22,7	1160	145	0,12
16	Б. М. В.	159	26,5	903	112,87	0,18
17	З. В.	464	77,3	1669	208,6	0,23
18	Д. Л. П.	84,8	14,13	971	121,4	0,09
19	И. В. А.	342	57	1709	213,6	0,2

Таблиця 3

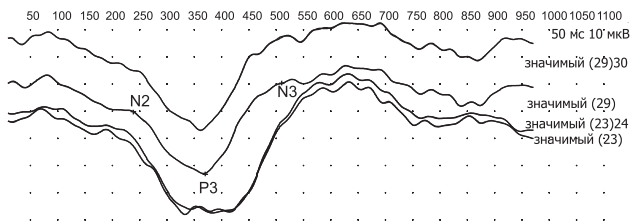
Результаты атомно-абсорбционного определения Na⁺ и K⁺ в ликворе, проведенного эмиссионным методом

№	Na ⁺ (3266 мг/л)	K ⁺ (117 мг/л)	Na ⁺ /K ⁺ (28)
1	1810	125	14,48
2	1873	117	16
3	2342	105	22,3
4	1953	116	16,8
5	2549	114	22,4
6	2226	118	19
7	1898	117,2	16,2



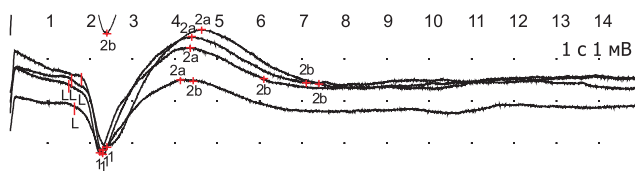
Пациент: К. Н. И., 66 лет. Слуховые ВП. Коротколатентные 1к: Cz—M1; 2к: Cz—M1

При исследовании ВП мозга патологии не выявлено, получены изменения со стороны когнитивных вызванных потенциалов, которые можно трактовать по-разному, но по-видимому, ведущая причина — уменьшение нейронов — приводит к изменению потенциала P300, ответственного за внимание и память.

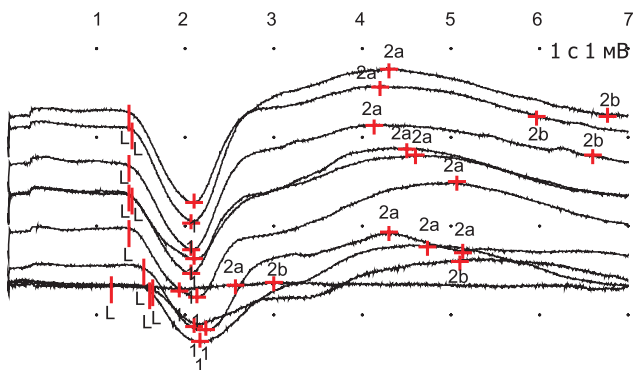


Пациент: К. О. Б., 40 лет. Когнитивные ВП. P300

У больных с БАС ведущими симптомами являются слабость и атрофия скелетных мышц, в связи с чем больным проведено клинико-ЭМГ-исследование. Полученные ЭМГ-данные позволили выявить неврническую стадию БАС, то есть с преимущественным поражением нижнего мотонейрона.



Пациент: Г. Л. А., 41 год. Стимуляционная ЭМГ. Кожный симпатический потенциал 1к: S, кисть



Пациент: К. О. Б., 40 лет. Стимуляционная ЭМГ. Кожный симпатический потенциал 1к: S, кисть

Как следует из проведенных исследований, результаты которых отражены в таблицах 2, 3, и на рисунках 1, 2, содержание ионов натрия и калия в слюне и ликворе больных с БАС и другими НЗ значительно отличается от нормы, что может быть использовано как диагностический тест. Так, результаты биохимического анализа слюны показали, что у больных с БАС максимальный уровень ионов калия был в 2,8 раза выше нормы (больная Г.: 2209 мг/л, норма — 800 мг/л). У больных с другими НЗ максимальное превышение калия — 2,1 раза (больная И.: 1709 мг/л).

Соотношение одновалентных катионов натрия/калий и в слюне, и в ликворе во всех случаях, кроме одного, ниже нормы.

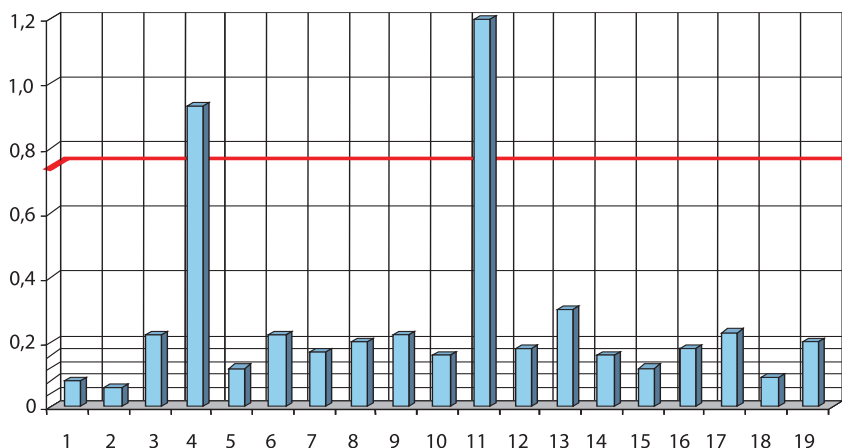


Рис. 1. Na⁺/K⁺ в слюне

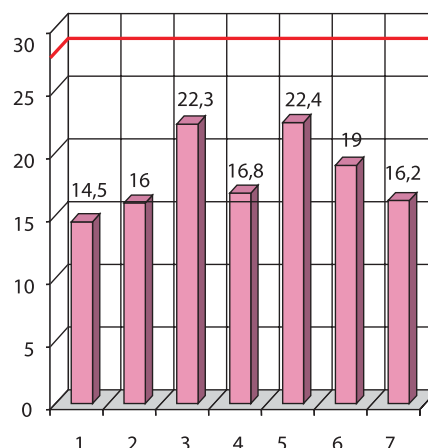


Рис. 2. Na⁺/K⁺ в ликворе

Течение заболевания по показателям электроотрицательности и амплитуды смещения клеточных ядер буккального эпителия определяли методом внутриклеточного микроэлектрофореза. На рисунках 3—5 показана динамика исследуемых характеристик ЭОЯ и амплитуды смещения ядер у больных, находившихся на стационарном лечении.

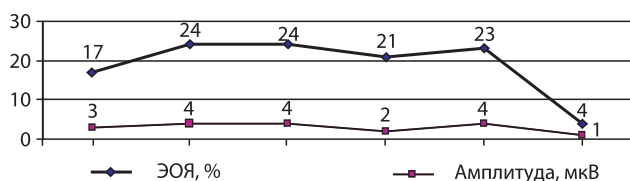


Рис. 3. Пациент: К., пол: мужской, 61 год:

Диагноз: БАС шейно-грудная форма с преимущественным поражением нижнего мотонейрона. Продолжительность болезни: 15 месяцев. Умер.

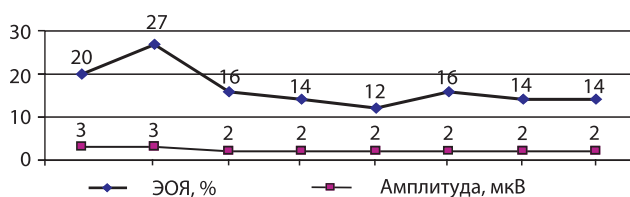


Рис. 4. Пациент: Д., пол: женский, 44 года:

Диагноз: БАС шейно-грудная форма с преимущественным поражением верхнего мотонейрона. Продолжительность болезни: 17 месяцев. Продолжает болеть.

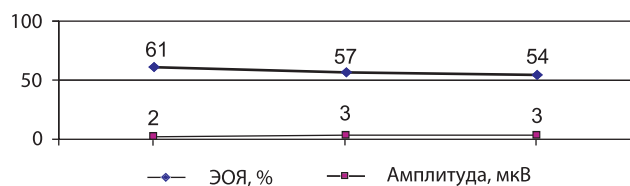


Рис. 5. Пациент: Я., пол: мужской, 18 лет:

Диагноз: Ювенильная форма паркинсонизма. Продолжительность болезни: 6 лет. Продолжает болеть.

По результатам проведенных исследований у больных БАС и другими НЗ отмечены резкие сдвиги электрокинетического потенциала ядер (табл. 4). При этом в данной группе больных наблюдаются самые низкие значения амплитуды смещения клеточных ядер (рис. 6). Наибольшая разница между паспортным и биологическим возрастом наблюдается у больных с БАС (рис. 7), то есть происходит резкое старение больных. Об ускоренном старении организма при БАС говорит в своих работах И. А. Завалишин [3, 21].

Наиболее чувствительным тестом был процент ЭОЯ (рис. 8).

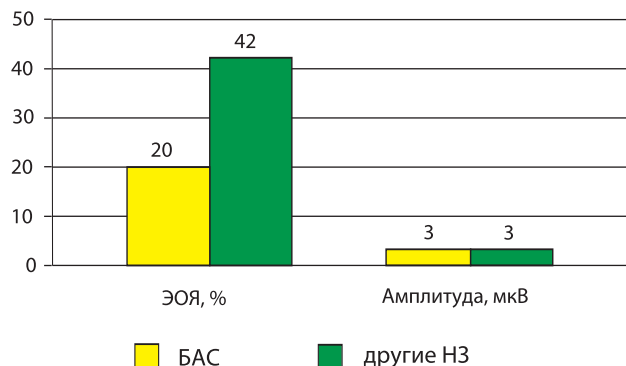


Рис. 6. Соотношение показателей ЭОЯ и амплитуды смещения ядер у больных БАС и НЗ

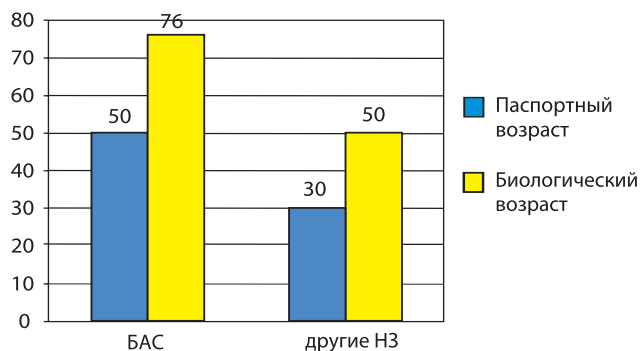


Рис. 7. Соотношение паспортного и биологического возраста у больных БАС и НЗ

Таблиця 4

Состояние организма у больных с различными НЗ по показателям электроотрицательности и амплитуды смещения клеточных ядер буккального эпителия с учетом паспортного и биологического возраста, проведенное методом внутриклеточного микроэлектрофореза

№	Пациент	Диагноз	Паспортный возраст, лет	Биологический возраст, лет	ЭОЯ, %	Ам, мкВ
1	К.	БАС	65	79	17	3
				67	24	4
				67	24	4
				73	21	2
				69	23	4
2	Д.	БАС	44	75	20	3
				60	27	3
				80	16	2
				90	14	2
				93	12	2
				83	16	2
				90	14	2
				90	14	2
3	К.	БАС	40	59	28	2
				69	23	3
				65	25	3
4	Г.	БАС	42	65	25	3
				75	20	3
				57	30	3
5	М.	БАС	65	75	20	3
				97	12	2
				77	17	1
6	Н.	Аномалия развития Киммерли	25	90	12	2
				97	12	2
				44	46	2
				48	41	3
7	Г.	Объемный проц. заднечерепной ямки	26	52	36	2
				56	31	2
				46	44	4
8	Я.	Ювенильная форма паркинсонизма	18	54	34	3
				57	30	4
				34	61	2
9	Д.	БАС	33	37	57	3
				40	54	3
				57	30	3
10	М.	БАС	54	46	44	5
				78	17	3
11	Г.	БАС	68	85	15	3
				90	14	4
12	Г.	БАС	57	60	27	3
				60	27	3
13	Р.	БАС	45	61	26	5
14	К.	БАС	65	97	11	2
15	М.	Мультисистемная атрофия	38	46	44	4
16	П.	БАС	37	61	26	3
17	П.	БАС	52	75	20	4
18	В.	БАС	63	89	14	3
				81	16	4

Продолжение таблицы 4

№	Пациент	Диагноз	Паспортный возраст, лет	Биологический возраст, лет	ЭОЯ, %	Ам, мкВ
19	А.	Мультисистемная атрофия	35	57	30	4
20	Т.	БАС	55	76	19	4
21	С.	БАС	55	69	23	3
22	К.	Токсическая энцефалопатия с подкорковым синдромом	37	55	32	4
				90	14	3
23	Н.	БАС	61	97	11	2
				97	11	2

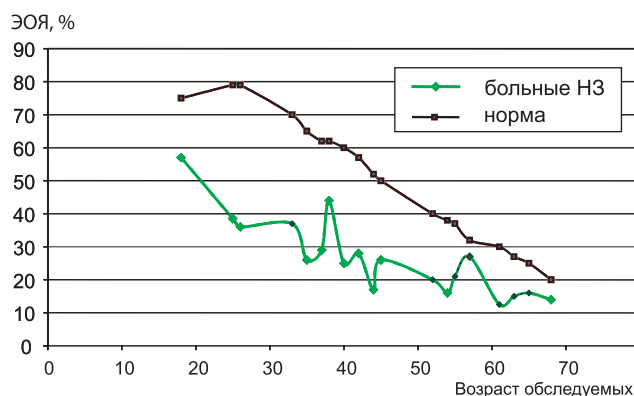


Рис. 8. Кривая возрастных изменений показателя ЭОЯ у больных с НЗ

Клинико-нейрофизиологический анализ показал, что течение болезни БАС протекает в несколько периодов (5 периодов), независимо от разделенных нами на несколько клинических групп.

Полученные данные свидетельствуют, что у больных 1-й группы уже на ранних стадиях заболевания поражаются крупные корковые мотонейроны с последующим вовлечением в патологический процесс их аксональных систем. На более поздних стадиях процесса функционируют преимущественно тонкие, медленно проводящие аксоны малых двигательных нейронов. У больных 2-й группы в развернутой стадии происходит поражение НМ и заболевание протекает по «псевдополимиелитическому» типу с дегенерацией периферических нервов, что делает невозможным проведение ТКМС.

В результате проведенного исследования показано, что определение показателя ЭОЯ и учет амплитуды смещения ядер у пациентов неврологического отделения позволяет определять динамику болезни и эффективность лечения.

Однако до настоящего времени природа феномена отрицательного электрокинетического потенциала ядра соматических клеток остается неясной. Возникает вопрос, является ли электрофоретическая подвижность ядер неспецифическим проявлением свойств систем жизнеобеспечения клетки или, наоборот, составляет основу специфичности, а может быть, специфическая генотипическая изменчивость имеет

следствием ряд существенных проявлений электрических свойств ядра клетки. Механизм возникновения выборочной дегенерации нейронов при БАС и других НЗ неизвестен, эффективных методов лечения нет.

В настоящем исследовании нами проведен биохимический анализ слюны и ликвора больных и определено соотношение ионов натрия и калия. В дальнейшем планируется определение ионов только в слюне. Слюна, как объект исследования, перспективна для диагностики. Исследование слюны в научных целях всегда дает возможность в случае необходимости проводить постоянный контроль состояния обследуемых лиц. Взятие проб слюны не требует участия медицинской сестры или врача, это безболезненный, бескровный, неинвазивный для пациента метод.

Известно, что разность концентраций калия и натрия на клеточной мембране является существенной чертой жизнедеятельности клетки и организма в целом. Ионная асимметрия необходима для протекания ключевых реакций: генерации возбуждения, водно-солевого обмена, регуляции клеточного метаболизма. Нормальная работа натрий/калиевого насоса обеспечивает энергетическую устойчивость метаболизма. Возникающие изменения электрических параметров клетки в обследованной нами группе больных свидетельствуют о нарушении гомеостаза организма, что в итоге приводит к развитию патологического процесса.

Наиболее характерными изменениями среди изученных показателей у всех больных БАС в наших исследованиях оказалось уменьшение амплитуды ВМО и величины отношения Ам/Аз. Очевидно, что ведущим показателем при ТКМС является интенсивность магнитного стимула, необходимого для возбуждения корковых мотонейронов. Ам ВМО, по мере развития заболевания амплитуда коркового ответа часто отсутствует [12], особенно, если имеется бульбарный синдром). По нашим данным ведущим является не бульбарный синдром, а спастичность и уменьшение тонких произвольных и целенаправленных движений, особенно в кистях рук. Это может свидетельствовать об уменьшении числа генераторов возбуждения нейронов III, V и VI слоев коры, где расположены гигантопирамидальные нейроны. Именно при БАС, особенно у больных 1-й группы, мы видим эти изменения, а аксоны от этих клеток составляют 3—5 % приблизительно из 1 миллиона волокон нисходящего пути. Образование очагов опустошения с перерождением и деструкцией волокон корково-спинномозговых путей на основных уровнях цереброспинальной оси мы не можем видеть при исследовании на ядерно-магнитном томографе (1,5 Т). Помимо вовлечения в нейродегенеративный процесс тел и аксонов верхнего мотонейрона при БАС во 2 группе больных мы находим вовлечение нижнего мотонейрона с патологическим изменением тел мотонейронов с характерным для текущего нейродегенеративного процесса уменьшением мотонейрона (сморщивание или атрофия) и с явлениями ретроградной дегенерации аксонов, при этом клинически и нейрофизиологически можно выделить различия и выраженность между поражением верхнего и нижнего мотонейрона и определить соотношение тяжести поражения верхних и нижних мотонейронов.

Итогом нашей работы явилось комплексное исследование патофизиологических характеристик пораженных при БАС кортикоспинальных двигательных систем и конечного пути Шеррингтона с учетом изучения афферентной системы. Интересным, на наш взгляд, является выделение двух вариантов течения: 1-й — преимущественно с поражением верхнего мотонейрона и 2-й — с преимущественным поражением нижнего мотонейрона или псевдополимиелитический вариант БАС [22].

Биоэлектрические свойства ядер отражают наиболее ценные и существенные генетические характеристики процессов существования клеток. Электрическая функциональная активность сопряжена с возрастными характеристиками человека, адаптационно-компенсаторными и патофизиологическими состояниями организма. Биофизический метод оценки состояния больных с нейродегенеративными заболеваниями может быть использован для диагностики степени тяжести заболевания, прогноза его течения, оценки эффективности применяемых методов лечения.

Для диагностики нейродегенеративных заболеваний следует проводить определение ионов калия и натрия в слюне больных.

Предложенные электрофизиологические, биофизический и биохимический методы диагностики являются, по нашему мнению, перспективными и могут быть рекомендованы для комплексного обследования больных с нейродегенеративными заболеваниями.

Список литературы

1. Завалишин И. А. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М.: Медицина, 1974. — 256 с.
2. Мусаева Л. С. Пирамидный синдром при боковом амиотрофическом склерозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 20 с.
3. Завалишин И. А., Переседова А. В., Мусаева Л. С. и др. Боковой амиотрофический склероз. В кн.: Нейродегенеративные болезни и старение: Руководство для врачей / Под ред. И. А. Завалишина, Н. Н. Яхно, С. И. Гавриловой. — М., 2001. — С. 138—177.
4. Бархатова В. П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. — М.: Медицина, 1988. — 176 с.
5. Волянский Ю. Л., Колотова Т. Ю., Васильев Н. В. Молекулярные механизмы программированной клеточной гибели // Успехи современной биологии. — 1994. — Т. 114, № 6. — С. 678—692.
6. Жаботинский Ю. М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. — Л.: Медицина, Ленингр. отд-е, 1965. — 323 с.
7. Коршунов А. М., Преображенская И. С. Программированная смерть клеток «апоптоз» // Неврологический журнал. — 1998, № 1. — С. 40—46.
8. Кукуев Л. А. Структура двигательного анализатора. — Л.: Медицина, Ленингр. отд-е, 1968. — 279 с.
9. Костюков П. Г. Структура и функция нисходящих систем спинного мозга. — Л.: Наука, 1973. — 280 с.
10. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. — М., 1997. — 560 с.
11. Попова Л. М. Амиотрофический боковой склероз в условиях продленной жизни. — М.: Медицина, 1998. — 144 с.
12. Никитин С. С., Ниязбекова А. С., Завалишин И. А. Фенотип мышечного волокна и особенности течения бокового амиотрофического склероза. Концептуальные подходы в современной неврологии. — М., 1990. — С. 3.
13. Куренков А. Л., Быкова О. В., Маслова О. И. и др. Применение транскраниальной магнитной стимуляции для оценки состояния кортикоспинального тракта у детей с рассеянным склерозом // Альманах клинической медицины. — 2001. — Т. 4. — С. 148—151.

14. Куренков А. Л., Соколова П. Л., Никитин С. С. Транскраниальна магнітна стимуляція в клініці дитячої неврології // Журнал неврол. і психіат. — 2001. — Т. 101, № 10. — С. 59—64.

15. Соколова П. Л. Клинико-электромиографический анализ центральных парезов при рассеянном склерозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.

16. Гнездицкий В. В., Шамшинов А. М. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. — М.: Научно-медицинская фирма «МБН», 2001. — 473 с.

17. Andersson T., Siden A., Persson A. A comparison of motor evoked potentials and somatosensory evoked potentials in patients with multiple sclerosis and potentially related conditions // EMG Clin. Neurophysiol. — 1995; 35 (1): 17—24.

18. Barker A. T., Freeston I. L., Jalinous R., Jarrett J. A. Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of the human brain // Lancet. — 1986; 1: 1325—1326.

19. Agnew W. F., McCreery D. B. Consideration for safety in the use of extracranial stimulations for motor evoked potentials // Neurosurgery. — 1987; 20: 143—147.

20. Никитин С. С. Информативность результатов электромиографических исследований мышц больных при поражении периферического нейромоторного аппарата. VIII съезд невропатологов, психиатров и наркологов УССР. — Харьков, 1990. — Т. 1. — С. 355—356.

21. Завалишин И. А., Никитин С. С., Соколова П. Л. Транскраниальная магнитная стимуляция в оценке кондуктивной способности центральных эфферентов при рассеянном склерозе // Вестник практической неврологии. — 1996, № 2. — С. 54—56.

22. Коновалов Н. В. Подострый передний полиомиелит. — М.: Медицина, 1964. — 99 с.

Надійшла до редакції 12.01.2007 р.

*Н. П. Волошина, О. В. Єгоркіна,
В. В. Васильовський, Т. В. Колупаєва*

Патофізіологічні механізми формування патології верхнього і нижнього мотонейрона при боковому аміотрофічному склерозі

*Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України;
Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна
(м. Харків)*

У хворих на боковий аміотрофічний склероз (БАС) проведено комплексне дослідження патофізіологічних характеристик верхнього мотонейрона і нижнього мотонейрона з використанням дослідження еферентної частини кортико-спинального шляху методом транскраніальної магнітної стимуляції. Сегментоядерні рухові порушення досліджувалися за допомогою електронейроміографії. Аферентна частина кортико-спинального шляху оцінювалася методом викликаних потенціалів головного мозку, а еферентна частина центральної ланки вегетативної регуляції — за показниками кожно-синаптичного викликаного потенціалу. Встановлено, що крупні коркові мотонейрони вражаються вже на ранніх стадіях хвороби з подальшим залученням у патологічний процес їх аксональних систем, у зв'язку з чим на більш пізніх стадіях БАС функціонують переважно тонкі, поволі провідні аксони малих рухових нейронів, а також показана дегенерація нижнього мотонейрона з повною або частковою дегенерацією кінцевого шляху під час дослідження рухових нервів.

Виявлена кореляція енергетичного стану організму у хворих на різні нейродегенеративні захворювання (НЗ) за показниками електронегативності клітинних ядер буккального епітелію з урахуванням паспортного і біологічного віку, отримані дані свідчать про їх патогенетичну значимість при різних НЗ.

*N. P. Voloshyna, O. V. Egorkina,
V. V. Vasylovsky, T. V. Kolupaeva*

The pathophysiological mechanisms of forming the pathology of upper and lower motoneuron in amyotrophic lateral sclerosis

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine; Kharkiv national University named after Carazin (Kharkiv)

In patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) were carried out the examination of pathophysiological nature of the upper motoneuron (UMN) and lower motoneuron (LMN) with the use of effective part the corticospinal way by the method of transcranial magnetic stimulation (TMS). The segmental nuclear motor disorders were examined with the help of electroneuromyography (ENM). The centripetal part of corticospinal way was appreciated by the method of the brain generated potential (BGP), but the effective part of central link of vegetative regulation — on the indication of dermato-sympathic generated potential (DSGP). It was established that the important cortical motor neuron are affected on the early stage of disease with the following involvement in pathological process their axonal system. In connection with the more late stages of ALS function the acute slow conductive axons of the small motor neurons and so it was showed the degeneration of low lower motoneuron with the full or individual degeneration of final way on the research of motor nerves.

The revealed correlation of energetic organism's condition in patients with different neurological diseases indicated the electronegative nucleus of buccal epithelium with consideration of the passport and biological age. The obtained dates affirmed about their pathogenetic significance in different neurological diseases.