

Динамика нейрофизиологических показателей сегментарного и надсегментарного моторного проведения у пациентов с миелопатиями и церебральным инсультом

Е.А.Ковражкина[✉], Л.В.Стаховская, О.Д.Разинская

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Введение: повреждения аксонов центральной нервной системы (ЦНС) взрослого субъекта вызывают серьезные и малообратимые функциональные нарушения, что является следствием неспособности ЦНС в отличие от периферической нервной системы восстанавливать поврежденные нервные волокна. Зародышевые аксоны ЦНС восстанавливаются, но регенераторный ответ взрослых нейронов становится несостоятельным. Миелин и вырабатывающие миелин олигодендроциты ЦНС способны ингибировать рост аксонов, соответственно, длительное сохранение миелина в области повреждения может препятствовать регенерации аксонов.

Цель: изучить динамику аксонального повреждения и миелинопатии на сегментарном и надсегментарном уровнях у пациентов с миелопатиями и церебральным инсультом.

Методы: обследованы 340 пациентов с миелопатиями разного уровня (70% с последствиями позвоночно-спинномозговых травм и 30% с миелопатиями нетравматического генеза) – основная группа, группу сравнения составили 30 пациентов с церебральным полушарным инсультом. Состояние сегментарного проведения оценивалось методом электронейромиографии, надсегментарного – транскраниальной магнитной стимуляции. Пациенты обследовались дважды: при поступлении на курс реабилитации и в динамике через 2–3 мес.

Результаты: первичное обследование в основной группе не показало достоверных различий в выраженности аксоно- и миелинопатии при разной тяжести неврологического дефицита. При обследовании в динамике у пациентов с улучшением функционального статуса (по шкале FIM) была выявлена достоверно ($p < 0,05$) большая выраженность миелинопатии на сегментарном и надсегментарном уровнях, сохраняющаяся при повторных исследованиях (у больных без динамики по шкале FIM выраженность миелинопатии при повторных обследованиях уменьшалась). У пациентов с функциональным ухудшением выявлена достоверно большая ($p < 0,05$) выраженность аксонопатии и достоверно ($p < 0,05$) меньшая выраженность миелинопатических изменений. Аналогичные изменения были обнаружены у пациентов с инсультом: при обследовании в динамике у больных с лучшим восстановлением (по шкале Ранкина) обнаружены меньшая выраженность аксональных и большая – миелинопатических изменений.

Заключение: при повреждениях ЦНС обнаружено нарастание миелинопатических изменений на сегментарном и надсегментарном уровне при повторном обследовании у пациентов с улучшением функционального статуса, а у больных с ухудшением функциональных возможностей, наоборот, – уменьшение выраженности миелинопатии.

Ключевые слова: регенерация аксонов, ингибиторы аксонального роста, миелин, миелопатии, инсульт.

[✉]elekov2@yandex.ru

Для цитирования: Ковражкина Е.А., Стаховская Л.В., Разинская О.Д. Динамика нейрофизиологических показателей сегментарного и надсегментарного моторного проведения у пациентов с миелопатиями и церебральным инсультом. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 37–43.

The dynamics of neurophysiological signs of segmental and suprasegmental motor conduction at patients with myelopathy and cerebral stroke

E.A.Kovrazhkina[✉], L.V.Stahovskaya, O.D.Razinskaya

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Introduction: The damaged axons of the central nervous system (CNS) of adults, cause severe and non treatable functional disorders as a consequence of the inability of the CNS unlike the peripheral nervous system repair damaged nerve fibers. Embryonic axons of the central nervous system are reduced, but the regenerative response of adult neurons becomes insolvent. Myelin and myelin-producing oligodendrocytes CNS axons are able to inhibit the growth of, respectively, the long-term preservation of myelin in the damaged area can inhibit axonal regeneration.

Objective: To study the dynamics of axonal damage and myelinopatii on segmental and suprasegmental levels in patients with myelopathy and cerebral stroke.

Methods: The study involved 340 patients with myelopathy of different levels (70% of the effects of spinal spinal injuries and 30% of nontraumatic myelopathy origin) – the main group, the comparison group consisted of 30 patients with cerebral hemispheric stroke. Status of segmental evaluated by electromyographic, suprasegmental – transcranial magnetic stimulation. The patients were examined twice: when applying for a rehabilitation course in the dynamics of 2–3 months.

Results: Initial examination in the study group showed no significant differences in the severity and axon- myelinopathy with varying severity of neurological deficit. In a study in dynamics in patients with improvement in functional status (for FIM scale) was found, significant ($p < 0.05$) myelopathy of great severity at the segmental and suprasegmental levels of persisting in repeated studies (in patients without the dynamics on the scale of severity of FIM myelopathy with repeated surveys decreased). For patients with functional impairment revealed significantly greater ($p < 0.05$) axonopathy severity and significantly ($p < 0.05$) lower severity myelopathic changes. Similar changes were found in patients with stroke: when examining the dynamics in patients with a better recovery (Rankin Scale) found lower severity of axonal and large – myelopathic changes.

Conclusion: The CNS lesions observed increase in myelopathic changes in segmental and suprasegmental level, the re-testing of patients with improvement in functional status, and in patients with deterioration of functional capacity, on the contrary, – reduced severity of myelopathy.

Key words: axon regeneration, inhibitors of axonal growth, myelin, myelopathy, stroke.

[✉]elekov2@yandex.ru

For citation: Kovrazhkina E.A., Stahovskaya L.V., Razinskaya O.D. The dynamics of neurophysiological signs of segmental and suprasegmental motor conduction at patients with myelopathy and cerebral stroke. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 37–43.

Инвалидность в результате повреждений спинного мозга, по данным разных исследователей, варьирует в пределах от 57,5 до 100% [1–3]. Наиболее частой причиной миелопатии является позвоночно-спинномозговая травма, встречающаяся, по данным разных авторов, в структуре общего травматизма от 0,7–6 до 8% и составляющая 6,3–20,3% от всех повреждений опорно-двигательного ап-

парата [4]. Ежегодно число инвалидов с миелопатиями увеличивается. Более чем в 80% пострадавшими являются лица молодого возраста, от 17 до 45 лет; мужчины составляют от 62,5 до 76,5% таких пациентов [1].

Практически полная инвалидность больного и огромные затраты на лечение и реабилитацию выводят проблему восстановления при миелопатиях за рамки чисто меди-

цинских аспектов. Благодаря достижениям фармакологии, реабилитации, нейрохирургии в последние годы значительно увеличилась продолжительность жизни спинальных больных и изменилось качество их жизни [5, 6]. Однако главным в лечении и адаптации таких пациентов по-прежнему является не восстановление утраченных функций, а обучение пользованию сохранившимися. Попытки перенести принципы восстановления периферической нервной системы (ПНС) на проводники спинного мозга без учета особенностей его морфологии и физиологии не привели к успеху [7, 8].

Аксоны центральной нервной системы (ЦНС) низших млекопитающих обладают способностью к регенерации. У высших млекопитающих эта способность генетически подавляется, однако у них имеется избыточное количество аксонов, что даже при глубоком повреждении спинного мозга в ряде случаев позволяет восстановить утраченные функции. Считается, что человеческий спинной мозг также способен к восстановлению функции даже после повреждения до 90% его объема [7, 8].

Повреждения ЦНС взрослого субъекта вызывают серьезные и необратимые нарушения функций, что является следствием неспособности ЦНС – в отличие от ПНС – восстанавливать поврежденные нервные волокна. Любой тип аксонального повреждения вызывает множество молекулярных и клеточных ответов как на уровне тела нейрона, так и в месте повреждения. Один из немедленных ответов – разрушение ткани в месте повреждения, которое может сильно различаться в зависимости от его типа и локализации. При полном пересечении аксонов возможна смерть самого нейрона. Важное требование для восстановления аксонов – выживаемость тела нервной клетки и ее способность вызывать экспрессию генов, что ведет к возобновлению роста [9]. Однако даже если нейрон в итоге переживает такое повреждение, его аксоны и весь дистальный к месту повреждения сегмент будут дегенерировать [10]. Этот процесс – вторичная дегенерация нервных волокон – называется «валлеровское перерождение».

В ЦНС взрослых млекопитающих повреждение аксонов вызывает короткую самопроизвольную, но в большинстве случаев неэффективную реакцию восстановления – регенераторный спрутинг. Рост отростков нейронов распространяется на несколько мкм, что недостаточно для восстановления, быстро прекращается, новые отростки тоже подвергаются разрушению. Установлено, что поврежденные нейроны ЦНС не теряют способность к росту, но им в отличие от ПНС не удается поддерживать выполнение специфической программы, необходимой для роста аксонов [11, 12]. Известно, что зародышевые аксоны ЦНС восстанавливаются достаточно легко, но теряют эту способность со временем [13–15]. Регенераторный ответ взрослых нейронов становится несостоятельным, и потеря способности к росту совпадает с взрослением глиальных клеток ЦНС, астроцитов и олигодендроцитов.

Таким образом, после повреждения ЦНС весь дистальный сегмент нерва подвергается валлеровской дегенерации – с деградацией миелиновых оболочек (так называемая вторичная демиелинизация) и цитоскелета аксона. Аксональное повреждение запускает быстрое поступление макрофагов из периферической крови, служащих для удаления остатков аксонов и миелина. В ЦНС в отличие от ПНС вместо этого активируются клетки микроглии, мигрирующие в область повреждения, приобретающие свойства макрофагов и поглощающие поврежденные аксоны и миелин [16, 17]. Остатки миелина в ЦНС длительно существуют в области повреждения [18]. Работы на культуре клеток показали, что и сам миелин, и вырабатываемые миелин олигодендроциты ЦНС способны ингибировать рост аксонов *in vitro*, т.е. остатки миелина могут препятствовать возобновлению роста аксонов [19, 20]. Наблюдения *in vivo* так-

же демонстрируют, что повреждения ЦНС новорожденных млекопитающих, проведенные до начала образования миелинового слоя, обеспечивают регенерацию аксонов и нередко полное функциональное восстановление [21–23].

Возникает вопрос: насколько сохранность миелина и вторичная демиелинизация влияют на восстановление повреждений в ЦНС, каковы (и есть ли) ее клинические проявления, как состояние миелина влияет на течение процесса ранней и отсроченной реабилитации? Миелопатии представляют собой удобную модель для изучения влияния миелина и вторичной демиелинизации на аксональную регенерацию при синдроме верхнего мотонейрона. При спинальных травмах – самом частом варианте миелопатий – отмечается гибель большинства аксонов проводящих путей спинного мозга, что и определяет дальнейшую инвалидизацию пациента. Так, у здоровых млекопитающих количество функционирующих аксонов составляет приблизительно 500 тыс., у парализованных после травмы – 20 тыс., а у животных с восстановившейся функцией ходьбы – 60 тыс. [24]. В месте прямого прилобления травмирующей силы образуется соединительнотканый рубец, в котором выделяют три зоны: центральную соединительнотканную, промежуточную глиосоединительнотканную по обе стороны от центральной зоны, периферическую глиозно-кистозную. Ранее рубец рассматривали как основную причину, препятствующую прорастианию аксонов. Однако глиальные элементы, например, астроциты, могут выделять ряд факторов, как стимулирующих регенерацию [25–27], так и оказывающих тормозящее воздействие на рост аксонов [28–32]. Изучение соотношения вторичной демиелинизации, нарушающей нервное проведение, и ингибирующих влияний сохранившегося миелина на регенерацию аксонов, клинические проявления данного процесса и возможности терапевтического воздействия на него – один из путей решения важной медико-социальной проблемы восстановления неврологического дефицита у спинальных больных [33–39].

Нами была сформулирована гипотеза: выявление с помощью электрофизиологических методов вторичной демиелинизации на фоне аксонального повреждения при поражении верхнего мотонейрона может служить надежным маркером течения заболевания, реабилитационного прогноза и индивидуализации лечения.

Целью настоящего исследования стало изучение динамики аксонального повреждения и миелопатии на сегментарном и надсегментарном уровнях у пациентов с миелопатиями и церебральным инсультом.

Материал и методы исследования

Обследованы 340 пациентов, 119 (35%) женщин и 221 (65%) мужчина, от 18 до 73 лет, средний возраст – 39±15 лет, с миелопатиями разного генеза и срока давности (основная группа). Критерием включения в исследование были наличие миелопатии любого уровня поражения (шейного, грудного, поясничного) с пирамидным синдромом – электрофизиологическими и клиническими признаками поражения верхнего мотонейрона. Основную группу составили 238 (70%) больных с последствиями позвоночно-спинномозговых травм и 102 (30%) пациента с миелопатиями нетравматического генеза. Все пациенты были включены в исследование за период 2011–2014 гг. при поступлении на курс лечения в реабилитационный центр. Все включенные в исследование больные (n=340) проходили комплексное обследование по описанному протоколу при поступлении в центр, часть пациентов (n=135) обследованы в динамике и через 2–3 мес по окончании курса восстановительного лечения.

На каждого пациента составлялась отдельная специально разработанная карта, включающая следующие параметры: 1) нозологический и топический диагноз; 2) давность за-

болевание в месяцах; 3) класс спинального повреждения по ASIA; 4) тяжесть функциональных нарушений по отдельным подшкалам FIM; 5) некоторые дополнительные данные, например, наличие и тяжесть болевого синдрома (по визуальной аналоговой шкале), выраженность спастичности (по шкале Ашфорт).

Предметом изучения стало состояние и восстановление важнейшей для инвалида функции – передвижения. Соответственно, из комплекса нейрофизиологических данных в анализ включались те, что соотносятся с функцией нижних конечностей и аксиальной мускулатуры, исследовалось сегментарное (методом электронейромиографии – ЭНМГ) и надсегментарное (методом транскраниальной магнитной стимуляции – ТКМС) моторные проведения для мышц нижних конечностей.

Исследование сегментарного проведения методом ЭНМГ включало нейрографию nn. tibialis (задних большеберцовых нервов) с двух сторон, оценивались амплитуда М-ответов (в мВ), скорость распространения возбуждения – СРВ (в м/с), дистальная латентность – ДЛ (в мс), а также параметры F-волн – минимальная и максимальная латентности (в мс), СРВ по F-волне максимальная (по минимальной латентности, в м/с), процент выпадений F-волн. Соответственно, дополнительным нейрофизиологическим критерием исключения пациента из исследования было отсутствие М-ответов с обоих n. tibialis, для участия в исследовании было необходимо наличие М-ответа 0,1 мВ и более хотя бы с одной стороны.

Исследование надсегментарного проведения методом ТКМС включало запись вызванных моторных ответов (ВМО) на стимуляцию двигательной коры с мышц нижних конечностей – mm. quadriceps femoris (четырёхглавых мышц бедра), mm. tibialis anterior (передних большеберцо-

вых мышц), mm. abductor hallucis (мышц, приводящих большие пальцы стоп). Оценивались наличие ВМО хотя бы с одной из указанных мышц, числовые параметры для m. abductor hallucis – время центрального моторного проведения – ВЦМП (в мс, между ВМО на стимуляцию двигательной коры и ВМО на стимуляцию корешков S1), амплитуда кортикальных ВМО (в мВ), порог генерации кортикальных ВМО (в процентах). Соответственно, дополнительным нейрофизиологическим критерием исключения пациента из исследования было отсутствие признаков поражения верхнего мотонейрона по ТКМС, для участия в исследовании было необходимо увеличение ВЦМП выше норматива либо повышение порога вызывания кортикальных ВМО >70%.

Выраженность аксонального и миелинопатического компонентов поражения по ЭНМГ оценивалась и по специальной баллированной шкале. Аксонопатия (А) оценивалась в баллах следующим образом: снижение амплитуды М-ответа n. tibialis менее 3,5 мВ – 1 балл с каждой стороны; наличие выпадений F-ответов – 1 балл с каждой стороны; повышение порога вызывания М-ответа более 30 мА – 1 балл с каждой стороны. Миелинопатия (М) оценивалась в баллах по следующей модели: снижение СРВ, n. tibialis менее 40 м/с – 1 балл с каждой стороны, увеличение ДЛ >5 мс – 1 балл с каждой стороны, полифазия ответов (политурновость М-ответов и увеличение длительности F-ответов более 5 мс) – 1 балл с каждой стороны. Таким образом, максимальный балл аксонопатии (А) составлял 6, как и миелинопатии (М), что позволило наглядно видеть преобладание аксонального или миелинопатического компонентов нарушения проведения в каждом случае.

Для решения задач исследования нейрофизиологические параметры у пациентов с миелопатиями сравнивались в разных подгруппах: 1) больные с пlegией и сохран-

Таблица 1. Сравнение нейрофизиологических параметров в подгруппах пациентов с парезами и сохранной мышечной силой

Нейрофизиологический параметр	Подгруппа «плегия» (n=185)	Подгруппа «парез» (n=155)
<i>M-ответы n. tibialis</i>		
Амплитуда, мВ	4,2 [3,2; 5,0]	4,8 [3,5; 5,2]
СРВ, м/с	43,1±6,5	46,4±6,7
ДЛ, мс	4,4±1,1	4,1±1,1
<i>F-ответы n. tibialis</i>		
Минимальная латентность	51,5±7,5	51,0±7,3
Максимальная латентность	58,9±6,9	55,6±7,3
СРВ по F-волне max	43,6±7,2	45,1±5,5
Процент выпадений	0 [0; 27]	0 [0; 30]
Аксонопатия (А), баллы	3 [2; 4]	2 [1; 3]
Миелінопатия (М), баллы	3 [1,5; 4]	3 [2; 4]*

*Достоверные различия показателя подгруппы «парез» от подгруппы «плегия», $p < 0,05$.

Таблица 2. Сравнение нейрофизиологических параметров в подгруппах пациентов с анамнезом болезни до 1 года и более 1 года

Нейрофизиологический параметр	Подгруппа «до 1 года» (n=170)	Подгруппа «более 1 года» (n=170)
<i>M-ответы n. tibialis</i>		
Амплитуда, мВ	4,9 [3,5; 6,6]	4,2 [3,5; 6,2]
СРВ, м/с	43,1±5,4	45,9±7,6
ДЛ, мс	4,3±1,1	4,2±1,2
<i>F-ответы n. tibialis</i>		
Минимальная латентность	50,8±6,3	51,0±8,0
Максимальная латентность	56,7±6,4	57,1±8,1
СРВ по F-волне max	45,0±6,5	47,4±7,7
Процент выпадений	0 [0; 26]	0 [0; 25]
Аксонопатия (А), баллы	2,5 [1; 4]	2 [1; 3,5]
Миелінопатия (М), баллы	3 [2; 4]	3 [1,5; 4]
<i>TKMC</i>		
Нет ответов с двух сторон, абс. (%)	88 (51,7%)	103 (60,6%)*
Нет ответов с одной стороны, абс. (%)	11 (6,5%)	15 (8,8%)
ВЦМП, мс	20,1±3,4	23,4±6,8*
Амплитуда кортикальных ВМО	0,27 [0,1; 0,39]	0,26 [0,1; 0,33]
Порог генерации кортикальных ВМО, %	73,6±14,0	91,2±9,8*

*Достоверные различия показателя подгруппы «до 1 года» от подгруппы «более 1 года», $p < 0,05$.

ной мышечной силой; 2) пациенты с малым анамнезом заболевания и длительно инвалидизированные – до 1 года и более 1 года; 3) больные без динамики по FIM после прохождения реабилитационного курса, пациенты с положительной и отрицательной динамикой. Поскольку упор в исследовании сделан на глобальное восстановление длинных аксонов кортикоспинальных путей (до сегмента S1), из шкалы FIM взяты подшкалы, глобально оценивающие двигательную функцию – прежде всего связанные с передвижением.

Группу сравнения составили 30 пациентов, 15 (50%) женщин и 15 (50%) мужчин, средний возраст 63 ± 11 лет, с церебральным полушарным инсультом. Клиническая оценка больных учитывала динамику функционального статуса между 1 и 2-м обследованиями по модифицированной шкале Рэнкина. Нейрофизиологические параметры оценивались по тем же показателям, что и в основной группе.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программ Microsoft Excel и Biostat. Данные при распределении, близком к нормальному (СРВ, ДЛ и латентность F-ответов, ВЦМП), для удобства представлены в таблицах в виде среднего и среднеквадратичного отклонения ($M \pm s$); данные, имеющие значительно отличное от нормального распределения (амплитуда ответов), представлены в таблицах в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25%; 75%]. Для сравнения показателей использовались

непараметрические критерии: различий показателя при 1 и 2-м обследованиях – W-критерий Вилкоксона, различий показателя между группами – U-критерий Манна–Уитни. Различия принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнение нейрофизиологических параметров у пациентов с миелопатиями – с парезом и сохранной мышечной силой

В группу «плегия» включены пациенты с классами по ASIA A или B и отсутствием ВМО на стимуляцию двигательной коры со всех обследованных мышц нижних конечностей. В группу «парез» включены больные с классами спинального повреждения по ASIA C, D, E. По данным исследования сегментарного проведения (надсегментарное в данном сравнении не учитывалось в связи с отсутствием кортикальных ВМО в подгруппе «плегия»), у пациентов обеих групп при однократном обследовании (поступлении в реабилитационный центр) явных различий нейрофизиологических параметров не обнаруживалось (табл. 1).

Пациенты подгруппы «плегия» демонстрировали несколько более низкие амплитуды M-ответов и СРВ, но эти различия в целом по подгруппе не достигали уровня статистической значимости. Интересно, что общий балл миелінопатии в подгруппе «парез» (без учета динамики восстановления) был все же выше, чем в подгруппе «плегия» (см. табл. 1).

Таблица 3. Сравнение нейрофизиологических параметров в подгруппах пациентов с разным уровнем функционального восстановления

Нейрофизиологический параметр	Подгруппа «без динамики» (n=64)	Подгруппа «с улучшением» (n=51)	Подгруппа «с ухудшением» (n=20)
<i>M-ответы п. tibialis</i>			
Амплитуда, мВ	3,2 [1,5; 4,0]	2,1 [1,5; 3,5]	1,8[0,8; 2,2]*
	2,6 [1,3; 3,5]*	2,8 [1,6; 3,7]	0,6 [0,3; 1,3]* **
СРВ, м/с	42,1±5,9	45,1±6,4	43,3±7,2
	45,4±6,2**	45,0±7,3	48,0±9,2* **
ДЛ, мс	4,8±0,9	5,0±1,5	5,0±1,3
	4,8±1,3	4,7±1,0	4,9±1,2
<i>F-ответы п. tibialis</i>			
Минимальная латентность	51,9±5,8	47,5±8,6*	53,2±12,0
	51,9±6,6	47,4±7,9*	53,8±12,6
Максимальная латентность	59,1±9,1	59,4±12,4	65,2±14,8*
	57,2±7,3	56,1±8,9	59,6±16,6**
СРВ по F-волне max	43,9±4,6	45,8±7,4	46,8±4,3
	42,7±5,8	45,4±5,8	41,8±8,0
Процент выпадений	0 [0; 35]	12 [0; 37]	18 [12; 41]*
	0 [0; 29]	0 [0; 26]	38 [25; 49]* **
Аксонопатия (А), баллы	3 [2; 4]	4 [2; 4]*	4 [3; 4,5]*
	3 [2; 4]	3 [1; 3,5]**	3 [2,5; 4]
Миелінопатия (М), баллы	2 [1; 3]	2 [1; 3,5]	3 [1; 3,5]
	2 [0,5; 2,5]	3 [2; 4]* **	2 [1; 3]**
<i>ТКМС</i>			
Нет ответов с двух сторон, абс. (%)	37 (57,8%)	20 (39,2%)*	4 (26,7%)
	37 (57,8%)	20 (39,2%)*	8 (53,3%)**
ВЦМП, мс	25,3±6,5	22,2±7,1	23,9±9,5
	22,2±3,1	26,0±8,5* **	15,2±8,6* **
Амплитуда кортикальных ВМО	0,1 [0,01; 0,2]	0,1 [0,01; 0,2]	0,1 [0,01; 0,2]
Порог генерации кортикальных ВМО, %	0,2 [0,01; 0,3]	0,1 [0,01; 0,3]	0,2 [0,01; 0,25]
	83,3±13,9	80,3±9,8	83,4±12,8
	86,8±13,2	80,2±11,7	86,8±12,1

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: верхняя строчка – данные, полученные при 1-м обследовании; нижняя строчка – данные, полученные при 2-м обследовании.

*Здесь и далее в табл. 4: достоверные различия показателя от подгруппы «без динамики», $p < 0,05$.

**Достоверные различия показателя между 1 и 2-м обследованиями, $p < 0,05$.

Сравнение нейрофизиологических параметров у пациентов с миелопатиями – с анамнезом заболевания до 1 года и более

Исследование показало отсутствие достоверных различий нейрофизиологических параметров сегментарного уровня между подгруппами с анамнезом инвалидизации до 1 года и более 1 года (табл. 2).

У пациентов подгруппы «до 1 года» выявляется несколько большая выраженность аксональных и миелінопатических изменений (что отражает, возможно, диашизальные влияния), но различия не достигают статистической значимости. Выявлены достоверные различия между подгруппами по показателям моторного надсегментарного проведения: у пациентов с анамнезом заболевания более 1 года нарастает выраженность аксонального (большой процент отсутствия кортикальных ВМО и повышение порогов их вызывания) и миелінопатического (достоверно удлинение ВЦМП у пациентов с более длительным анамнезом заболевания), что отражает течение процесса валлеровской дегенерации (см. табл. 2).

Сравнение нейрофизиологических параметров у пациентов в зависимости от эффективности реабилитации

Выделены 3 подгруппы пациентов с миелопатиями: с функциональным улучшением, без динамики и с функциональным ухудшением. Функциональное улучшение оцени-

валось по отдельным, связанным с передвижением, подшкалам шкалы функциональной независимости FIM (в варианте для пациентов-спинальников – VFM): перемещение в постели, пользование креслом-каталкой, повороты, начало движения. Хотя эти подшкалы и включают в себя в том числе функцию рук, но в наибольшей степени на их показатели влияет функция аксиальной мускулатуры и нижних конечностей, т.е. здесь учитывается в том числе состояние надсегментарного и сегментарного проведения на всем протяжении спинного мозга вплоть до нижних (S1) сегментов. Прирост баллов по одной или нескольким из этих подшкал оценивался как функциональное улучшение, снижение баллов ко 2-му обследованию – как функциональное ухудшение.

При сравнении между этими подгруппами получены наиболее интересные данные. При 1-м обследовании между группами «без динамики» и «с улучшением» достоверных различий не было, за исключением хронодисперсии F-волн, изначально большей в подгруппе «с улучшением». Однако статистически значимо выделялась подгруппа пациентов «с ухудшением» – изначально достоверно более низкой амплитудой M-ответов, большей выраженностью аксонопатии (по суммарному баллу), большим процентом выпадения F-волн. Интересные данные получены при динамическом обследовании: в подгруппе «без динамики» и в еще большей степени в подгруппе «с ухудшением» уменьшалась выраженность миелінопатии (СРВ и общий балл, хро-

Таблица 4. Сравнение нейрофизиологических параметров у пациентов с церебральным инсультом при различном уровне функционального восстановления

Нейрофизиологический параметр	Без динамики по модифицированной шкале Рэнкина (n=13)	С улучшением по модифицированной шкале Рэнкина (n=17)
<i>Сегментарное проведение</i>		
Аксонопатия (А), баллы	2 [0,5; 3]	2 [0,5; 2,5]
	3 [1; 3,5]*	2 [0,5; 3]**
Миелінопатия (М), баллы	3 [1; 4]	3 [1; 4]
	2 [1; 3]*	3 [1; 3,5]**
<i>ТКМС</i>		
ВЦМП, сторона пареза, мс	30,2±7,3	28,5±7,5
	27,3±8,0*	33,7±7,6**
ВЦМП, интактная сторона, мс	22,1±7,6	20,1±6,9
	20,5±6,6	17,8±7,3**

**Достоверные различия показателя от подгруппы «без динамики по шкале Рэнкина», $p < 0,05$.

нодисперсия F-волн), а в группе «с улучшением» сохранилась без изменений. В подгруппе «с ухудшением» выраженность миелінопатии уменьшалась в наибольшей степени по сравнению с другими двумя подгруппами. Еще более ярко динамика миелінопатии проявлялась при исследовании надсегментарного проведения: ВЦМП в подгруппе «с улучшением» достоверно нарастало ко 2-му обследованию, а в подгруппе «с ухудшением» достоверно уменьшалось. Таким образом, увеличение выраженности миелінопатии было ассоциировано с лучшим функциональным восстановлением, а большая выраженность аксонопатии в сочетании с регрессом миелінопатии – с худшим реабилитационным прогнозом. Динамика изменения нейрофизиологических параметров во всех 3 подгруппах представлена в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что хотя подгруппа «с ухудшением» сразу отличалась от остальных подгрупп при 1-м обследовании большей выраженностью сегментарного аксонального повреждения, но только данные динамического исследования позволили отчетливо определить динамику восстановления: нарастание миелінопатических изменений на фоне реабилитационных мероприятий в подгруппе «с улучшением», углубление аксонопатии на всех уровнях в подгруппе «с ухудшением». Следует отметить важную особенность подгруппы «с ухудшением»: при 1-м обследовании именно у этих пациентов обнаруживалась большая сохранность надсегментарного моторного проведения (даже в большей степени, чем в подгруппе «с улучшением»), но ко 2-му обследованию число больных с сохранным надсегментарным проведением сократилось вдвое. Таким образом, возможность раннего выявления отрицательной динамики реабилитационного процесса у таких пациентов, в том числе с помощью нейрофизиологических методов, представляется весьма важной.

Параметры надсегментарного и сегментарного моторного проведения у пациентов группы сравнения – с церебральным инсультом

В группе сравнения – среди больных с церебральным полушарным инсультом, обследованных в динамике, – выявлены близкие к основной группе изменения нейрофизиологических показателей (табл. 4).

В обеих подгруппах, с улучшением и без улучшения по шкале Рэнкина на фоне реабилитационного курса, выявлены изменения сегментарного проведения (по общему баллу аксонопатии и миелінопатии), причем у пациентов без улучшения функционального статуса аксонопатия нарастала при динамическом обследовании, а у больных с улучшением, напротив, нарастала представленность миелінопатии.

У пациентов, не продемонстрировавших улучшения функционального статуса, при 1-м обследовании ВЦМП для интактных мышц (для m. abductor hallucis, как и в группе миелінопатий) было несколько выше нормы, при дина-

мическом обследовании ВЦМП с обеих сторон уменьшалось, но асимметрия моторного надсегментарного проведения все равно была менее выражена, чем у больных с функциональным улучшением. В подгруппе с улучшением по модифицированной шкале Рэнкина асимметрия между пораженным и интактным полушарием, наоборот, нарастала: ВЦМП для паретичных конечностей увеличивалось (нарастала выраженность миелінопатии кортикоспинальных путей), а для интактных конечностей ВЦМП сокращалось (см. табл. 4).

Обсуждение

В проведенном исследовании демонстрируется течение валлеровской дегенерации при кортикоспинальных повреждениях. Участок аксона центрального мотонейрона после такого повреждения – миелінопатия, учитывая длину и компактное расположение аксонов верхних мотонейронов в спинном мозге, является одной из лучших моделей этого процесса – подвергается дегенерации одновременно с миеліновой оболочкой нервного волокна. При этом сегментарное проведение (на уровне нижнего мотонейрона) в отсутствие надсегментарных влияний реагирует менее выраженными, но аналогичными изменениями – аксонопатией и демиелинизацией. Принято считать, что пациенты с изначально сохранной мышечной силой восстанавливаются лучше и полнее, чем больные с пlegией, а наибольшие изменения функционального статуса следует ожидать при недлительном анамнезе заболевания. Признавая полную справедливость этого подхода, следует подчеркнуть, что в настоящем исследовании не обнаружено достоверных различий между пациентами подгрупп «пlegия» и «парез», «до 1 года» и «более 1 года», а динамика надсегментарного проведения у пациентов с более длительным анамнезом заболевания ожидаема, отражая закономерное течение валлеровской дегенерации.

Проведенное исследование демонстрирует, что взаимосвязь с нейрофизиологическими параметрами следует искать не в текущем функциональном и неврологическом статусе, а в динамических изменениях. Улучшение и ухудшение функциональных возможностей пациентов выявлены у больных с разными изначальными клиническими показателями. Это, конечно, не исключает, что пациенты более «легкие» восстанавливаются полнее, но описанная нами подгруппа «с ухудшением» уже демонстрирует не абсолютную справедливость этого утверждения. При отсутствии различий в большинстве нейрофизиологических показателей у пациентов с разным течением реабилитационного периода при 1-м обследовании, при повторном обследовании обнаруживаются статистически значимые различия, соотносимые с положительной или отрицательной динамикой восстановления. Подобная же зависимость – от динамики восстановления – выявлена и у больных с церебральным инсультом.

Таким образом, в настоящем исследовании обнаружено нарастание миелінопатических изменений на сегментарном и надсегментарном уровне при повторном обследовании у пациентов с улучшением функционального статуса, а у больных с ухудшением функциональных возможностей, наоборот, – уменьшение выраженности сегментарной и надсегментарной миелінопатии. Мы полагаем, что динамика нейрофизиологических изменений отражает фундаментальную особенность регенерации аксонов: «очистление» от миеліна в области повреждения способствует ускорению регенераторных процессов. Именно это объясняет важность повторных динамических обследований и учета множества показателей: уменьшение или по крайней мере сохранение на одном уровне аксональных изменений при нарастании миелінопатических отражает не просто течение валлеровской дегенерации, но и течение процесса регенерации аксонов.

Проведенное исследование является пилотным, где для обнаружения взаимосвязи клинических и нейрофизиологических параметров за основу взят не однократный «срез» неврологического статуса, а функциональная динамика. Подобный подход позволяет с помощью относительно простых и доступных, рутинных, нейрофизиологических методик «видеть» регенераторный процесс, а значит, и влиять на него независимо от глубины дефекта и длительности заболевания.

Литература/References

1. Морозов И.Н., Млявях С.Г. Эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (обзор). Мед. альманах. 2011; 4 (7): 157–9. / Morozov I.N., Mlyavkh S.G. Epidemiologia pozvonochno-spinnomozgovoï travmy (obzor). Med. al'manakh. 2011; 4 (7): 157–9. [in Russian]
2. Миронов Е.М. Анализ первичной инвалидности среди больных с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. М.: Медицина, 2004; 1: 33–4. / Mironov E.M. Analiz pervichnoï invalidnosti sredi bol'nykh s posledstviyami pozvonochno-spinnomozgovoï travmy. Mediko-sotsial'naya ekspertiza i rehabilitatsiya. M.: Meditsina, 2004; 1: 33–4. [in Russian]
3. Кондаков Е.Н., Симонова И.А., Поляков И.В. Эпидемиология травм позвоночника и спинного мозга в Санкт-Петербурге. Вopr. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 2002; 2: 34. / Kondakov E.N., Simonova I.A., Poliakov I.V. Epidemiologia travm pozvonochnika i spinnogo mozga v Sankt-Peterbupge. Vopr. neurokhirurgii im. N.N.Burdenko. 2002; 2: 34. [in Russian]
4. Акшулаков С.К., Керимбаев Т.Т. Эпидемиология травм позвоночника и спинного мозга. Материалы III съезда нейрохирургов России. СПб., 2002; с. 182. / Akshulakov S.K., Kerimbaev T.T. Epidemiologia travm pozvonochnika i spinnogo mozga. Materialy III s'ezda neurokhirurgov Rossii. SPb., 2002; s. 182. [in Russian]
5. Иванова Г.Е., Крылов В.В., Цикунов М.Б. и др. Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга. М., 2010. / Ivanova G.E., Krylov V.V., Tsikunov M.B. i dr. Reabilitatsiya bol'nykh s travmaticheskoï bolezn'iu spinnogo mozga. M., 2010. [in Russian]
6. Стопоров А.Г. Некоторые аспекты интегральной оценки общей компенсации больных, перенесших позвоночно-спинномозговую травму. Вестн. физиотерапии и курортологии. 2007; 2: 172–7. / Stoporov A.G. Nekotorye aspekty integral'noi otsenki obshchei kompensatsii bol'nykh, perenesshikh pozvonochno-spinnomozgovoï travmy. Vestn. fizioterapii i kurortologii. 2007; 2: 172–7. [in Russian]
7. Шевелев И.Н., Басков А.В., Яриков Д.Е., Борщенко И.А. Восстановление функции спинного мозга: современные возможности и перспективы исследования. Вopr. нейрохирургии. 2000; 3. / Shevelev I.N., Baskov A.V., Iarikov D.E., Borshchenko I.A. Vosstanovlenie funktsii spinnogo mozga: sovremennye vozmozhnosti i perspektivy issledovaniia. Vopr. neurokhirurgii. 2000; 3. [in Russian]
8. Борщенко И.А., Басков А.В., Коршунов А.Г., Сатанова Ф.С. Некоторые аспекты патофизиологии травматического повреждения и регенерации спинного мозга. Вopr. нейрохирургии. 2000; 2. / Borshchenko I.A., Baskov A.V., Korshunov A.G., Satanova F.S. Nekotorye aspekty patofiziologii travmaticheskogo povrezhdeniia i regeneratsii spinnogo mozga. Vopr. neurokhirurgii. 2000; 2. [in Russian]
9. Goldberg J, Barres B. The relationship between neuronal survival and regeneration. Annu Rev Neurosci 2000; 23: 579–612.
10. Stoll G, Jander S, Myers R. Degeneration and regeneration on the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. J Peripher Nerv Syst 2002; 7: 13–27.
11. Broude E, McAtee M, Kelley M, Bregman B. c-Jun expression in adult rat dorsal root ganglion neurons: differential response after central or peripheral axotomy. Exp Neurol 1997; 148: 367–77.
12. Schwaiger F, Hager G, Schmitt A et al. Peripheral but not central axotomy induces changes in Janus kinases (JAK) and signal transducers and activators of transcription (STAT). Eur J Neurosci 2000; 12: 1165–76.
13. Dusart L, Airaksinen M, Sotelo C. Purkinje cell survival and axonal regeneration are age dependent: an in vitro study. J Neurosci 1997; 17: 3710–26.
14. Gianola S, Rossi F. Evolution of the Purkinje cell response to injury and regenerative potential during postnatal development of the rat cerebellum. J Comp Neurol 2001; 430: 101–17.
15. Steeves J, Keirstead H, Ethell D et al. Permissive and restrictive periods for brainstem-spinal regeneration in the chick. Prog Brain Res 1994; 103: 243–62.
16. Shamash S, Reichert F, Rotshenker S. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor- α , interleukin-1 α and interleukin-1 β . J Neurosci 2002; 22: 3052–60.
17. Stoll G, Jander S. The role of microglia and macrophages in the pathophysiology of the CNS. Prog Neurobiol 1999; 58: 233–47.
18. George R, Griffin J. Delayed macrophage responses and myelin clearance during Wallerian degeneration in the central nervous system: the dorsal radiculotomy model. Exp Neurol 1994; 129: 225–36.
19. Bandlow C, Loschinger J. Developmental changes in neuronal responsiveness to CNS myelin-associated neurite growth inhibitor NI-35/250. Eur J Neurosci 1997; 9: 2743–52.
20. Caroni P, Schwab M. Two membrane protein fractions from rat central myelin with ingitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. J Cell Biol 1988; 106: 1281–8.
21. Bernstein-Goral H, Bregman B. Spinal cord transplants support the regeneration of axotomized neurons after spinal cord lesions at birth: a quantitative double-labeling study. Exp Neurol 1993; 123: 118–32.
22. Kalil K, Reh T. A light and electron microscopic study of regrowing pyramidal tract fibers. J Comp Neurol 1982; 211: 265–75.
23. Saunders N, Kitchener P, Knott G et al. Development of walking, swimming and neuronal connections after complete spinal cord transection in neonatal opossum, Monodelphis domestica. J Neurosci 1998; 18: 339–55.
24. Young W. Strategies for the development of new and better pharmacological treatment for acute spinal cord injury. In: FG.Seil. Advances in neurology, New York: Raven Press, 1993; p. 249–56.
25. Yao L, Moody C, Schonherr E et al. Identification of the proteoglycan versican in aorta and smooth muscle cells by DNA sequence analysis, in situ hybridization and immunohistochemistry. Matrix Biol 1994; 14: 213–25.
26. Sugiura Y, Mori N. SCG10 expresses growth-associated manner in developing rat brain, but shows a different pattern to p19/stathmin or GAP-43. Brain Res Dev Brain Res 1995; 90: 73–91.
27. Mori N, Morii H. SCG10-related neuronal growth-associated proteins in neural development, plasticity, degeneration and aging. J Neurosci Res 2002; 70: 264–73.
28. Bandlow C, Zachleder T, Schwab M. Oligodendrocytes arrest neurite growth by contact inhibition. J Neurosci 1990; 10: 3837–48.
29. Bouslama-Oueghlani L, Wehrle R, Sotelo C, Dusart I. The developmental loss of the ability of Purkinje cells to regenerate their axons occurs in the absence of myelin: an in vitro model to prevent myelination. J Neurosci 2003; 23: 8318–29.
30. Colemann M, Perry V. Axon pathology in neurological disease: a neglected therapeutic target. Trends Neurosci 2002; 25: 532–7.
31. Kottis V, Thibaut P, Micol D. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein (OMgp) is an inhibitor of neurite outgrowth. J Neurochem 2002; 82: 1566–9.
32. Fujita Y, Yamashita T. Axon growth inhibition by RhoA/ROCK in the central nervous system. Front Neurosci 2014; 8: 338.
33. Чельшев Ю.Л., Викторов И.В. Клеточные технологии ремиелинизации при травме спинного мозга. Неврол. вестн. 2009; XLI (1): 49–55. / Chelyshev Yu.L., Viktorov I.V. Kletochnye tekhnologii remielinizatsii pri travme spinnogo mozga. Nevrol. vestn. 2009; XLI (1): 49–55. [in Russian]
34. Baldwin K, Giger R. Insights into the physiological role of CNS regeneration inhibitors. Front Mol Neurosci 2015; 11: 8: 23.
35. Barbay S, Plautz E, Zoubina et al. Effects of postinfarct myelin-associated glycoprotein antibody treatment on motor recovery and motor map plasticity in squirrel monkeys. Stroke 2015; 46 (6): 1620–5.
36. Fagoe N, Van Heest J, Verhaagen J. Spinal cord injury and the neuron-intrinsic regeneration-associated gene program. Neuromolecular Med 2014; 16 (4): 799–813.
37. Geoffroy C, Lorenzana AO, Kwan J et al. Effects of PTEN and NogoCodeletion on Corticospinal Axon Sprouting and Regeneration in Mice. J Neurosci 2015; 35 (16): 6413–28.
38. Goldshmit Y, Frisca F, Kaslin J. et al. Decreased anti-regenerative effects after spinal cord injury in spry4^{-/-} mice. Neuroscience 2015; 287C: 104–12.
39. Vajda F, Jordi W, Dalkara D. Cell type-specific Nogo-A gene ablation promotes axonal regeneration in the injured adult optic nerve. Cell Death Differ 2015; 22 (2): 323–35.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковражкина Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: elekov2@yandex.ru

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф., дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Разинская Ольга Дмитриевна – аспирант ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова