

Л.А. Чигалейчик, В.В. Полещук, А.В. Карабанов, С.Н. Иллариошкин

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПОСТУРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

ФБГНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

DOI:10.18454/ASY.2018.12.4.019

В статье представлены результаты нейрофизиологического мониторинга постуральных изменений при тяжелом наследственном экстрапирамидном заболевании человека - болезни Вильсона-Коновалова (синоним – гепатолентикулярная дегенерация), выполненного с применением стабилметрического комплекса ST-150. Результаты исследования пациентов сравнивались с результатами, полученными в контрольной группе здоровых испытуемых. При проведении пробы Ромберга в европейской стойке у пациентов с длительными сроками терапии медьэлиминирующими препаратами не удалось выявить существенных различий по сравнению с нормой, однако у пациентов, получавших терапию менее 2-х лет, анализируемые параметры пробы Ромберга, были существенно изменены. В то же время в комбинированной пробе у всех пациентов были получены значимые по сравнению с контролем отличия, не зависящие от времени начала заболевания и длительности терапии.

Ключевые слова: нейрофизиологический мониторинг, стабилметрический комплекс, болезнь Вильсона-Коновалова, постуральные изменения

L.A. Chigaleychik, V.V. Poleshchuk, A.V. Karabanov, S.N. Illarioshkin

NEUROPHYSIOLOGICAL MONITORING OF POSTUROGRAFIC ABNORMALITIES IN WILSON-KONOVALOV DISEASE

Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia.

The article presents the results of the neurophysiological monitoring of postural changes performed with the use of the stabilometric complex ST-150, with hereditary extrapyramidal human disease - Wilson-Konovalov disease (synonym - hepatolenticular degeneration). The results of the study were compared with the results in the control group of healthy subjects. When conducting the Romberg test in the European stand in patients with long periods of treatment with copper-elimination drugs, it was not possible to reveal significant differences compared with the norm, however, in patients who received therapy for less than 2 years, the analyzed parameters of the Romberg test were changed. At the same time, in the dynamic test all patients showed significant differences compared with the control.

Key words: Neurophysiological monitoring, stabilometric complex, Wilson-Konovalov disease/ postural disorders

Введение

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) (синоним - гепатолентикулярная дегенерация) – это тяжелое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание человека, причиной которого является генетически детерминированное нарушение

меднолигантного обмена, вызванное мутацией гена медной АТФ-азы Р типа приводящей к дискупринозу и патологическому депонированию меди в органах мишенях- печени и мозге (Лекарь П.Г. и соавт., 1984). Патогенез клинических проявлений болезни обусловлен избыточным накоплением меди в органах - депо (печень, подкорковые ядра мозга,

почки, роговица глаз) и их токсическим повреждением. Начинаясь чаще в молодом возрасте, это заболевание имеет прогрессирующее течение. Клиническая картина БВК складывается из различных неврологических и соматических проявлений: вильсоновская гепатопатия может сочетаться с симптомами паркинсонизма, изменениями координации, речи, произвольными движениями, глазодвигательными нарушениями (Коновалов Н.В., 1960). С момента, подробного описания Самюэлем Вильсоном в 1912 году заболевания, за последнее столетие медицинская наука достигла серьезных успехов в изучении БВК. Так применение медьэлиминирующих препаратов, включая D – пеницилламин (с 1956 года), позволило достигнуть стабилизации течения БВК и регресса проявлений неврологической симптоматики у пациентов, изменив прогноз жизни при этом заболевании в большинстве клинических случаев. С открытием гена – АТР7В (расположенного на 13 хромосоме - участок 13q14-q21), мутации которого вызывают БВК, появилась возможность ранней диагностики болезни. Однако, несмотря на эти достижения, многие аспекты болезни Вильсона-Коновалова на сегодняшний момент недостаточно изучены: например, постуральные нарушения. Пациенты

с БВК испытывают не только трудности с координацией, но у них отмечается пошатывания, падения, неуверенность походки. В последнее десятилетие появление современных стабилметрических методик оценки равновесия и устойчивости позы человека предоставило возможность количественно и качественно проводить оценку симметричности позы, особенностей сенсорного обеспечения управления позой и баланса (Кубряк О.В. и соавт., 2012). Однако исследований постуральных нарушений с применением стабилметрических методик при болезни Вильсона-Коновалова ранее не проводились. Имеющийся многолетний опыт ФГБНУ НЦН г. Москвы, являющегося ведущим научным и медицинским учреждением страны по изучению болезни Вильсона-Коновалова, его клиническая база, а также наличие современной стабилметрической аппаратуры, позволило провести первую работу по изучению постуральных нарушений при болезни Вильсона-Коновалова.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 9 пациентов с болезнью БВК - 9 человек с дрожательной формой заболевания в возрасте от 20 до 54 лет (ср. возраст составил 37 лет, продолжительность заболевания от 2 до 34 лет (ср. продолжительность 11 лет). Пациенты прошли

обследование на базе 5 неврологического отделения ФГБНУ НЦН, имеющего многолетний опыт диагностики и лечения БВК. Пациенты подписали информированное согласие в соответствии со стандартами хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (Экспертный совет по медицине ВАК Минобразования России, 2002). В работе было проведено исследование стабилметрических параметров баланса вертикальной стойки при статических и динамических нагрузках с применением диагностико-реабилитационной системы ST-150 (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07900) со штатным программным обеспечением STPL (свидетельство о госрегистрации №2013610968). Данное устройство позволяет осуществлять автоматическую обработку данных с получением готового стандартного заключения и возможности вывода на экран экспресс-шкалы, отображающей общий результат теста. Стабилометрия проводилась в специально оборудованном помещении. Пациент помещался на платформу в тонких носках для исключения влияния переходных процессов на регистрируемые

параметры, от момента готовности пациента до начала исследования выдерживался промежуток не менее 20 сек (Winter D., 1995). Каждому пациенту проводились:

1) Тест «анализ стопной рецепции»: двухфазный тест выполняется с закрытыми глазами (для «выключения» зрения в организации позы) на различных по своим свойствам поверхностях под стопами: обычная твёрдая поверхность стабилоплатформы в первой фазе и мягкий коврик – во второй. Особенностью данного теста является автоматическое «подстраивание» системы под установку опорных конечностей, что позволяет исключить возможно неодинаковые положения стоп при сходе и новой установке на платформе после смены опорной поверхности. Тест решает задачи оценки влияния сигнализации от стоп на поддержание вертикальной позы.

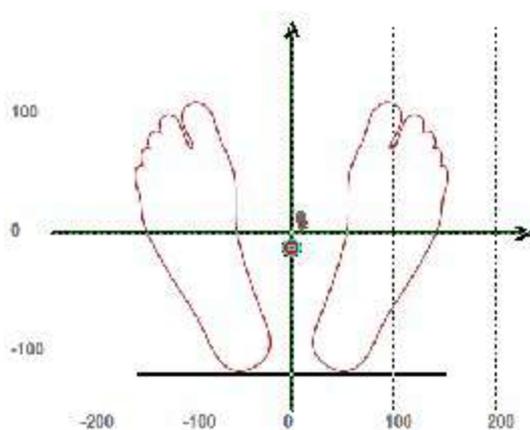
2) «Комбинированная проба» (Гроховский С.С. и соавт., 2014). В этом тесте осуществляется нацеленное (обусловленное достижением цели) изменение позы: пациент в первой фазе теста (30 сек) следит сначала за неподвижной мишенью, а во второй фазе (30 сек) - за перемещающейся, ее необходимо вернуть ее в исходное положение, балансируя на платформе. Метка во время

выполнения второй фазы теста отображает движение центра давления испытуемого на опору, при этом чувствительность увеличивается от старта к финишу по заданному программой алгоритму. В автоматическом протоколе теста оценивается эффективность качества управления балансом.

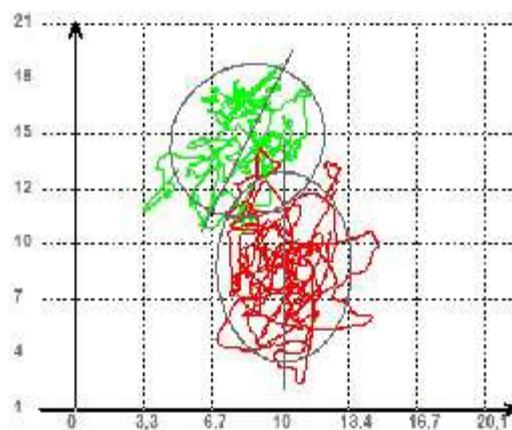
3) Тест «Проба Ромберга» в европейской установке стоп – «пятки вместе,

носки врозь» под углом 30 градусов (Скворцов Д.В., 2010). Двухфазная проба (30+30 секунд) выполняется на платформе сначала с

открытыми, а затем с закрытыми глазами, с автоматическим включением голосовой команды испытуемому: «Встаньте на платформу», «Закройте глаза», «Тест завершен». Проба Ромберга позволяет исследовать влияние зрения на организацию вертикальной позы, статическую стабильность вертикального положения при спокойном стоянии с открытыми и закрытыми глазами, устойчивость. Пример как выглядит результат пробы Ромберга на компьютерном экране приведен на рисунке 1.



Координаты ОЦД



Статокинезиограмма

Рисунок 1. Положение центра давления в «пробе Ромберга, европейская установка стоп» и статокинезиограммы на примере одного из пациентов с БВК – пациент №1 (15 лет заболевания).

Все результаты компьютерной стабилотрии сравнивали с вариантом усредненных данных для взрослых, заложенных в программе STPL (Скворцов Д.В., 2010). Анализ стопной рецепции включал оценку влияния подошвенной

рецепции на равновесие в баллах, полученных согласно шкале автоматического заключения. В комбинированной пробе анализировалось качество выполнения баланса и равновесия в баллах по результатам шкалы

автоматического заключения. В пробе Ромберга оценивались: энергозатраты на поддержание вертикальной позы на платформе («А», «работа» - в мДж/с) и площадь статокинезиограммы («S», в мм²), представленные в автоматическом заключении компьютерной программы STPL после выполнения пробы Ромберга, а также показатель оценки функции равновесия в баллах шкалы автоматического заключения. Для обработки полученных данных использовалась статистическая программа Statistica 7.0.

Результаты

У всех 9 пациентов с болезнью Вильсона были получены соответствующие норме показатели при проведении теста «анализ стопной рецепции». При проведении комбинированной пробы у 7 пациентов с длительными (более 3-х лет) сроками терапии медьэлиминирующими препаратами была получена оценка «отлично» или «хорошо» согласно шкале оценки равновесия автоматического заключения - рисунок 2.



Рисунок 2. Шкала автоматического заключения «Комбинированная проба», пациент №5. Однако качество управления балансом страдало у ряда пациентов (данные таблицы 1): «отлично» - 1 пациент, «хорошо» - 2 пациента, «удовлетворительно» - 4 пациента.

пациент	Возраст дебюта заболевания в годах	Длительность терапии в годах	Баллы шкалы оценки равновесия пробы Ромберга	Баллы шкалы оценки равновесия комбинированной пробы	Баллы шкалы управления качеством баланса комбинированной проба
1	20	15	Отлично - 146	Отлично - 120	Хорошо - 87
2	24	17	Отлично - 115	Отлично - 124	Удовл. - 48
3	35	17	Хорошо - 89	Отлично - 116	Хорошо - 81
4	27	6	Отлично - 113	Хорошо - 93	Удовл. - 38
5	23	2	Удовл. - 56	Удовл. - 49	Удовл. - 39
6	26	8	Отлично - 150	Отлично - 150	Удовл. - 45
7	20	34	Отлично - 116	Хорошо - 86	Удовл. - 46
8	35	1	Удовл. - 52	Плохо - 29	Плохо - 20
9	17	3	Отлично - 150	Отлично - 101	Отлично - 140

Таблица 1. Возраст дебюта, длительность терапии и балльная оценка шкал автоматического заключения пробы Ромберга (европейская установка стоп), комбинированной пробы пациентов с БВК № 1-9.

Надо отметить особенно хорошие показатели пациента №9, который регулярно занимался упражнениями в спортивной секции. У 2-х пациентов с БВК со сроком терапии менее 3-х лет оценка шкалы равновесия соответствовала разделу «плохо» и «удовлетворительно». При проведении «пробы Ромберга» у всех

9 пациентов, принявших участие в исследовании, был показан нормальный зрительно-проприоцептивный контроль (диапазон баллов варьировал от 121 до 231 балла, средний балл 156) согласно данным шкалы оценки влияния зрения на функцию равновесия. Пример шкалы представлен на рисунке 3.



Рисунок 3. Шкала автоматического заключения «Проба Ромберга, европейская установка стоп», пациент №4.

У 5 пациентов с длительными сроками терапии в «пробе Ромберга» показатели площади статокинезиограммы (норма $S < 99,5$ мм²) и показателя «А» - «работа» (норма $A < 30$ мДж/с) полностью соответствовали нормальным значениям. У пациентов площади статокинезиограмм варьировали от 53,4 мм² до 33 мм², показатель энергозатрат «А» - от 30 до 13 мДж/с. Оценка функции равновесия в пробе Ромберга по шкале автоматического заключения всех 5 пациентов соответствовала баллам «отлично». У 2-х пациентов (сроки терапии 6 и 17 лет) показатели площади статокинезиограммы в 1,4 - 1,5 раза превышали нормальные значения, однако показатель энергозатрат - «работа» соответствовал параметрам нормы. По шкале функции равновесия в «пробе Ромберга» у них была оценка «отлично» и «хорошо». У пациентов со сроками терапии соответственно 1 и 2 года, имевших серьезные нарушения показателей равновесия и баланса в комбинированной пробе, были выявлены нарушения в «пробе Ромберга»: показатель площади статокинезиограммы был увеличен в 1,5 - 2 раза по сравнению с нормальными значениями, а показатель «работа» в 4,2 раза превышал нормальные значения. По шкале оценки равновесия в «пробе

Ромберга» эти пациенты получили оценки «удовлетворительно».

Обсуждение результатов

В проведенном нами стабилметрическом исследовании постуральных нарушений при болезни Вильсона-Коновалова с применением стабилоплатформы ST-150 отклонения от нормальных стабилметрических параметров были выявлены у пациентов в двух тестах из трех – «пробе Ромберга», европейская установка стоп и комбинированной пробе. Были получены также изменения управлением балансом в комбинированной пробе (5 пациентов оценка «удовлетворительно», 1 – «плохо») и площадей статокинезиограмм (рост показателей в 1,4 – 2 раза – у 4 пациентов), показателя энергозатрат – «работа» на поддержание вертикальной позы на платформе (увеличение показателя «А» в 4,2 раза у 2 - х пациентов) в «пробе Ромберга». Серьезные изменения всех анализируемых показателей были выявлены у двух пациентов со сроком терапии медьэлиминирующими препаратами соответственно 1 и 2 года. У 5 пациентов с длительными сроками терапии параметры «А» и «S» соответствовали норме, а у двух пациентов имелось увеличение только площадей статокинезиограмм

при хороших показателях «А» - «работа». Согласно последним данным научных публикаций (Потрясова А.Н. и соавт., 2018) по оценке постуральной устойчивости пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона (БП), проведенной с применением стабиллоплатформы ST-150, показатель «работа» отражает меру энергозатрат обследуемого на поддержание вертикальной позы на платформе и является диагностически важным и информативным критерием. Поэтому, если брать в расчет нормальные параметры показателя «работа» у всех 7 пациентов с длительными сроками терапии, можно говорить о хороших стабиллометрических показателях в целом в группе пациентов длительно получавших терапию. У 4 из них были недостаточные балльные оценки только по шкале управления качеством баланса.

Известно, что за вертикальную позу человека и функцию равновесия отвечают различные системы ЦНС - зрительно-глазодвигательная, вестибулярная, кинестетическая, цервикальная системы, опорно-двигательная, от качественного взаимодействия которых зависят двигательные и адаптационные возможности. Хорошие показатели в тесте «анализ стопной рецепции» и отсутствие изменений зрительно-проприоцептивного контроля в пробе

Ромберга (по данным шкалы автоматического заключения) свидетельствуют о сохранности и нормальном проведении сигналов от стоп и структур глубокой чувствительности при поддержании вертикальной пробы на платформе у пациентов с различными сроками терапии. Отсутствие важных изменений показателей в пробе Ромберга «европейская установка стоп» у пациентов с длительным (от 6 до 34 лет наблюдения и лечения в нашем исследовании) говорит о принципиальном отличии механизмов нарушений клинических неврологических проявлений постуральной неустойчивости у пациентов с БВК от пациентов, например, с болезнью Паркинсона (БП). При БП выявленные отклонения стабиллометрических параметров серьезно нарастают в процессе прогрессирования заболевания (Карпова Е.А. с соавт., 2003). Известно, что неврологические аспекты БВК характеризуются поражением в первую очередь подкорковых узлов, как и при БП (Лекарь П.Г. и соавт., 1984). Однако при БВК первичную роль играет токсическое воздействие, связанное с депонированием меди в структурах головного мозга. Проводимая патогенетическая медьэлиминирующая терапия позволяет устранить токсический блок, нормализовать работу нейротрансмиттерных систем и

обеспечить регресс неврологической симптоматики (Полещук В.В. с соавт., 2008). Этим объясняются хорошие количественные и качественные показатели пациентов с БВК, стабильно и длительно принимающих терапию, по сравнению с больными БВК с малыми сроками лечения. Полученные данные позволяют предположить, что стойкая ремиссия наступает после 2-х лет комплаентного лечения медьэлиминирующими препаратами.

При стабилметрическом мониторинге пациентов с БП было показано, что занятия физкультурой и различными видами спорта, положительно влияют на показатели стабилметрии, в том числе баланса (Потрясова А.Н. с соавт., 2014). Изменения управлением баланса в комбинированной пробе при болезни Вильсона необходимо расценивать как возможный показатель слабой тренированности пациентов (как пример, пациент №9, имеющий отличные показатели, по данным анамнеза системно занимался физическими упражнениями). Если в программу реабилитации больных с паркинсонизмом баланстерапия входит как важный компонент лечения, то до сегодняшнего дня этому перспективному подходу к реабилитации при БВК не уделено должного внимания.

Положительная динамика неврологических симптомов на фоне

проводимой терапии развивается у пациентов постепенно и достаточно медленно: требуется достаточно большой период наблюдения за пациентом (несколько лет), чтобы оценить качественные сдвиги при лечении. Поэтому проведенное нами новое исследование по стабилметрическому изучению постуральных нарушений при БВК необходимо продолжить, так как в дальнейшем этот метод может быть успешно использован для мониторинга динамики течения заболевания и разработки новых методов реабилитации больных.

Благодарность

Авторы благодарны Кубряку Олегу Витальевичу - заведующему лабораторией физиологии функциональных состояний человека ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», д.б.н. за предоставленное оборудование и программное обеспечение для проведения работы.

Литература

1. Гроховский С.С., Кубряк О.В. Пат. Российской Федерации 2530767. Двухфазный двигательно-когнитивный тест с биологической обратной связью по опорной реакции. Заявитель и патентообладатель ООО "Мера-ТСП"., №2013117905/14 // Бюл. №28., 2014., С.1-8.
2. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Черникова Л.А., Иллариошкин

- С.Н. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона // Неврологический журнал., 2003., №8 (2)., С.36-42.
3. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия.// М., 1960.
4. Кубряк О.В., Гроховский С.С. Практическая стабилметрия. Статические двигательные когнитивные тесты с биологической обратной связью по опорной реакции. // М., Маска., 2012, С. 1-88.
5. Лекарь П.Г., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия.// М., 1984.
6. Полещук В.В., Иванова-Смоленская И.А., Морозов С.Г., Маркова Е.Д. и др. Гепатолентикулярная дегенерация: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения.// Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений», Москва, 2008., с. 242-246.
7. Потрясова А.Н., Базиян Б.Х., врЧигалейчик Л.А., Дамянович Е.В. и др. Влияние отдельных видов спорта на постуральный и когнитивный контроль на ранней стадии болезни Паркинсона.// В сборнике материалов Всероссийской научной конференции с межд. участием «Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация. М. 2014. С. 992-999.
8. Потрясова А.Н., Базиян Б.Х., Иллариошкин С.Н.. Комплексная оценка постуральной неустойчивости у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона.// Нервные болезни., М., 2018., №2., С. 12-16.
9. Скворцов Д.В. Стабилметрическое исследование.// М., Маска., 2010., С. 176
10. Экспертный совет по медицине ВАК Минобразования России. О порядке проведения биомедицинских исследований у человека. // Бюллетень ВАК. – 2002. – №3.
11. Winter D. Human balance and posture control during standing and walking. //Gait Posture. 1995. Dec 3 (2). P. 193 -214.

Авторы

Чигалейчик Лариса Анатольевна, к.м.н, старший научный сотрудник лаборатории возрастной физиологии мозга и нейрокибернетики ФГБНУ НЦН, chigalei4ick.lar@yandex.ru

Полещук Всеволод Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник 5 неврологического отделения ФГБНУ НЦН

Карабанов Алексей Вячеславович, к.м.н., врач-невролог поликлинического отделения ФГБНУ НЦН

Иллариошкин С.Н., профессор, д.м.н. член. корр. РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН