

15. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic events / R. L. Verrier [et al.] // *J. Cardiovasc Electrophysiol.* — 2003. — Vol. 14, Suppl. 705. — P. 11.
16. The assessment and clinical significance of heart rate variability / B. Sredniava [et al.] // *Pol. Merkuriusz Lek.* — 1999. — Vol. 7. — P. 283–288.
17. *Рябыкина, Г. В.* Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. — М.: Стар*Ко, 1998. — 200 с.
18. *Соболев, А. В.* Методы анализа вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени / А. В. Соболев. — М.: Медпрактика, 2009. — 172 с.
19. *Макаров, Л. М.* Особенности использования анализа вариабельности ритма сердца у больных с болезнями сердца / Л. М. Макаров // *Физиология человека.* — 2002. — Т. 28, № 3. — С. 65–68.
20. *Malik, M.* Components of heart rate variability. What they really mean and what we really measure / M. Malik, A. J. Camm // *Am. J. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72. — P. 821–822.
21. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects / R. E. Kleiger [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 68, Suppl. 626. — P. 30.
22. Hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and cender over nine decades / K. Umetani [et al.] // *JACC.* — 1997. — Vol. 31(3). — P. 593–601.
23. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study / A. Bauer [et al.] // *Lancet.* — 2006. — Vol. 367. — P. 1674–1681.
24. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus / A. Bauer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiology.* — 2008. — № 52 (17). — P. 1353–1365.
25. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt [et al.] // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 130–136.
26. Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls / W. Grimm [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* — 2003. — № 8 (2). — P. 127–131.
27. Турбулентность ритма сердца у больных с некоронарогенными желудочковыми тахикардиями / Л. М. Макаров [и др.] // *Кардиология.* — 2005. — № 4. — С. 21–26.

Поступила 25.10.2013

УДК 616.8-091.81-07-092 (048.8)

К ПАТОГЕНЕЗУ И ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА (лекция)

В. Я. Латышева, Ю. В. Табанькова

Гомельский государственный медицинский университет

Боковой амиотрофический склероз — одно из наиболее распространенных, летальных нейродегенеративных, мультифакториальных заболеваний с избирательным поражением мотонейронов на центральном и периферическом уровне, часто с генетической предрасположенностью и участием факторов внешней среды (пола, возраста, экзогенных токсинов, травмы и др.). Основными диагностическими маркерами заболевания являются клинические данные и изменения на электронейромиограмме (ЭНМГ). Однако часто встречаемый симптоматический синдром заинтересованности двигательного нейрона затрудняет диагностику истинного заболевания, а отсутствие патогенетической терапии требует дальнейших научных исследований.

Ключевые слова: болезнь двигательного нейрона, генетические маркеры, лечение, рилузол.

THE PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF THE MOTOR NEURON DISEASE (lecture)

V. Y. Latysheva, J. V. Tabankova

Gomel State Medical University

Amyotrophic lateral sclerosis is one of the most prevalent lethal neurodegenerative multifactorial diseases with selective lesion of the central and peripheral motor neurons and often with genetic predisposition and participation of the environmental factors (sex, age, exogenous toxins, traumas, etc.). Clinical data and electroneuromyography (ENMG) changes are the main diagnostic markers of the illness. However, the prevalent symptomatic syndrome of the motor neuron involvement makes it difficult to diagnose the true illness, and the absence of pathogenetic therapy demands further scientific study.

Key words: motor neuron disease, genetic markers, treatment, riluzole.

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС), также известный как болезнь Шарко, болезнь Лу Геринга — болезнь двигательного нейрона. Это хроническое прогрессирующее, летальное нейродегенеративное заболевание, вызванное избирательной дегенерацией мотонейронов спинного мозга, мозгового ствола, а также корковых мотонейронов, нервных клеток центральной нервной системы (ЦНС) и периферического отдела, кото-

рые обеспечивают моторную координацию и поддерживают тонус мышц [1, 34]. Данная нозология выделена в 1939 г. Трудности диагноза БАС определяются временем начала дебюта и длительным интервалом между первыми симптомами заболевания и манифестацией достоверных клинических проявлений. Ранняя диагностика и лечение этой патологии позволят предупредить тяжелые последствия и, возможно, продлить жизнь пациентов.

Эпидемиология

БАС относится к нервномышечным заболеваниям, которым страдают люди всех рас и этнических групп [5, 10]. В странах Европы ежегодно выявляется 2–6 новых случаев этой болезни на 100 тыс. населения. Заболеванием чаще страдают лица в возрасте от 40 до 60 лет, но возможен дебют в более молодом и старшем возрасте. При этом мужчины болеют чаще, чем женщины [9, 15, 39]. В Америке ежегодно этот диагноз устанавливается 5000 человек [35, 38]. Заболевание приводит к смерти половины из них в течение 3-х лет и 90 % пациентов умирают в последующие 5–6 лет [36, 38].

Несмотря на то, что БАС распространен географически более или менее равномерно, установлены три области, расположенные в Западной части Тихоокеанского региона, где раньше заболеваемость была выше среднего показателя, но за последние десятилетия несколько уменьшилась. Крупнейший регион — остров Гуам, который населяет народ племени чаморро с исторически высокой частотой возникновения (около 143 случаев на 100 тыс. человек в год) заболевания, которое называется *Lutico-Bodig* и представляет собой сочетание БАС, болезни Паркинсона и деменции. Еще две области, где количество пациентов выше среднего — это республика Западная Папуа и полуостров Кии в Японии.

Этиология и патогенез

Выделяют семейные и спорадические случаи заболевания.

Опубликованы сообщения о существовании *нескольких условных «кластеров» заболевания*, включающих трех американских футболистов из San Francisco 49-ers; более пятидесяти футболистов в Италии; трех любителей футбола на юге Англии и семейные (больны муж и жена) случаи на юге Франции. Эти события могут быть статистически значимыми, так как в последующем было доказано, что они вызваны взаимодействием генетических и экологических факторов [10, 20, 23].

Определенная роль в патогенезе БАС отводится избирательному воздействию на двигательный нейрон нейротоксинов и черепно-мозговой травмы. Вместе с тем сведения об их участии до настоящего времени весьма противоречивы [38, 40].

Очень высокая заболеваемость среди итальянских футболистов (более чем в пять раз выше стандартного значения) вызвала озабоченность многих специалистов из-за роста случаев болезни при проведении тренировок на футбольных полях, где использовались пестициды (некоторые из них были нейротоксичными). Исследования, проведенные в Италии, были направлены на установление связи между распространением БАС среди футболистов и употреблением игроками допинга. При сравнении груп-

пы футболистов с группой велосипедистов, которые тоже принимали допинговые средства, больных БАС среди последних не выявлено. В результате исследователи пришли к выводу, что футболисты относительно часто болеют потому, что у них чаще случаются травмы головы (при отражении головой мяча или во время падения и столкновений, которые происходят в течение игры) по сравнению с велосипедистами, которые носят защитные шлемы, и черепно-мозговая травма у них случается относительно редко.

Исследование, проведенное в 2010 г., показало, что травма головы также может привести к возникновению признаков, напоминающих БАС, но они в действительности являются хронической посттравматической энцефалопатией, а не болезнью двигательного нейрона (БДН). Постмертные исследования мозга двух американских футболистов показали присутствие энцефалопатии, а не БДН [28, 31].

Повышенный уровень заболеваемости среди спортсменов и ветеранов спорта, у которых установлено повторяющееся время от времени сотрясение головного мозга, также были обусловлены хронической посттравматической энцефалопатией, симптомы которой похожи на БАС. Именно поэтому заболеваемость среди этих групп населения была выше среднего показателя [35].

На семейный тип БАС [7, 17], когда болезнь передается по наследству, приходится 5–10 % всех случаев. Причиной заболевания часто являются генетические факторы. Выделено 13 генов и локусов, имеющих достоверную связь с БАС. Из них примерно 1 из 10 случаев связан с мутацией в гене супероксиддисмутазе 1 (SOD1 — ответственной за медь-цинк ионсвязывающую SOD). Этот фермент отвечает за обезвреживание свободных радикалов. Исследование, проведенное в последние годы, позволило определить ген, получивший название *FUS* («Fused in Sarcoma», ALS6), который влечет возникновение семейного типа БАС [22]. Выявлены также мутации гена NEFH, кодирующего тяжелую цепь нейрофиламентов; гена кодирующего эндосомальный фактор обмена гуанина, и гена, кодирующего субъединицу белка аксонального транспорта (динактина), програнулина [15].

Свободные радикалы — это высокоэнергетические молекулы, которые вырабатываются клетками при метаболизме, в основном в митохондриях. Они играют определенную роль в регуляции функций клетки, энергетическом метаболизме и обеспечении редокс-сигнализации. Однако в ряде случаев они могут образовываться в слишком большом количестве, что приводит к повреждению митохондриальной и ядерной ДНК и белков в клетках (в условиях окислительного стресса). К настоящему времени известно более 110 различных мутаций в SOD1, которые связывают с болезнью двигательного нейрона [15].

При некоторых из них (например H46R) болезнь развивается медленно, постепенно, в то время как при других (A4V) БАС протекает очень агрессивно. Факты свидетельствуют, что одним из последствий отсутствия защиты от окисления является процесс запрограммированной клеточной смерти (*апоптоз*). Объяснения того, каким образом мутации гена SOD1 приводят к разрушению моторных нейронов, к настоящему времени не найдена. Вместе с тем ряд исследователей показали, что накопление свободных радикалов может возникнуть в результате неправильного функционирования этого гена. Можно полагать, что мутировавший ген SOD1 индуцирует образование токсичных веществ другим, еще не установленным способом [2, 32, 33].

Наследственный *генетический дефект* локализован на 21 хромосоме, которая кодирует фермент SOD1. Считается, что эта мутация — аутосомно-доминантная. Она ассоциирована со стремительным прогрессированием заболевания, патофизиологический паттерн которого до конца не известен. Впервые выявлены пациенты, у которых поражен не один, а два гена 21 хромосомы.

Наиболее распространенным (особенно в Северной Америке) подвидом SOD1 мутации является мутация A4V, вызывающая чрезвычайно быстрое развитие заболевания от времени диагностики БАС до смерти. Установлено, что у детей тех родителей, которые больны, более высокая вероятность возникновения болезни, чем у близких родственников. Поэтому роль наследственности отвергать не представляется возможным [7, 17].

Для лиц, у которых в семье не было случаев заболевания БАС (95 % пациентов), до настоящего времени причина возникновения заболевания не установлена.

Версия о том, что одной из причин развития заболевания может быть экологическое воздействие, была предложена при увеличении числа случаев поражения болезнью населения, проживающего в Западной части Тихоокеанского региона. Длительное участие *нейротоксина ВМАА*, который попадал в организм с пищей, мог быть одной из причин высокого уровня заболеваемости БАС среди жителей островов Гуам. Этот нейротоксин продуцируется цианобактериями, и как считается, является одним из нескольких нейротоксических соединений, содержащихся в семенах тропического растения из рода саговникоподобных, произрастающих на этих территориях. Эти растения использовались местным населением в пищу.

По информации Ассоциации БАС Соединенных Штатов Америки, среди ветеранов вооруженных сил страны, также определялся высокий уровень заболевания, который ученые объясняли нейротоксичным воздействием химических веществ [36, 40].

Патофизиология

Определяющей чертой БАС является дегенерация верхних и нижних моторных нейронов в прецентральной извилине головного мозга, в стволе и спинном мозге. В последние годы установлено, что процесс захватывает и периферические нервы [6, 11, 16, 38].

В нормальном состоянии, моторные нейроны принимают участие в образовании белковых включений, которые находятся в теле нервных клеток и их аксонах. Часто эти включения содержат *убиквитин* (высококонсервативный малый регуляторный белок) и, как известно, всегда содержат в себе БАС-ассоциированные белки: SOD1, TDP-43 (или TARDBP) или FUS. Установлено, что эти включения не вступают в реакцию с такими красителями, как конго-красный и тиофлавин Т, а поэтому их нельзя назвать амилоидными агрегатами, в отличие от других образований и бляшек, которые встречаются при многих нейродегенеративных заболеваниях, протекающих с агрегацией белков. Это относится, в частности, к болезням Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона и прионным заболеваниям.

Исследования, которые проводились на трансгенных мышцах, позволили выдвинуть несколько теорий о влиянии мутированного гена SOD1 на вероятность заболевания мотонейронов. У мышцей, у которых не было этого гена, наблюдалась лишь атрофия мышц (в молодом возрасте) — сакропения и сокращение продолжительности жизни. То есть токсические свойства мутировавшего SOD1 являются результатом усиления его патологических функций, а не их потери [2]. Кроме того, как было установлено, агрегация белка SOD1 является индивидуальной особенностью как семейного, так и приобретенного БАС [33].

В настоящее время БАС-SOD1-мышцы остаются лучшими моделями для доклинических экспериментальных исследований, но ученые надеются, что скоро будут разработаны другие, более полезные варианты, которые позволят определить основной патогенетический агент этого заболевания [37].

Кроме исследования влияния мутации гена SOD1 ученые работали также над определением роли глутаминовой кислоты при дегенерации моторных нейронов. Глутаминовая кислота — один из химических мессенджеров или нейромедиаторов, которые служат для передачи сигналов в мозг. По результатам проведенных исследований было установлено, что у пациентов с БАС по сравнению со здоровыми лицами уровень глутамата (глутаминовой кислоты) выше как в плазме крови, так и в спинномозговой жидкости [11, 22, 40].

На трансгенных мышцах с мутациями в гене нейрофиламента, приводящему к повышенной экспрессии белка, и на мышцах, трансгенных по мутантному гену SOD1, была выявлена патоло-

гия мотонейронов с аккумуляцией в них нейрофиламентов [38, 40].

Таким образом, к основным патогенетическим механизмам при БАС можно отнести [6, 13, 15, 27]:

- генетические факторы;
- эксайтотоксичность;
- оксидантный стресс;
- митохондриальную дисфункцию;
- нарушенный аксональный транспорт;
- агрегацию нейрофиламентов;
- воспалительные реакции и участие других (мотонейронов, глиальных, дендритных и антигенпредставляющих) клеток;
- дефицит нейротрофических факторов и механизмы апоптоза.

Клиника

Заболевание вызывает дегенерацию моторных нейронов, что приводит к сочетанию элементов центрального и периферического пареза: мышечной слабости, атрофии мышц и повышению глубоких рефлексов. Пациенты теряют способность инициировать и осуществлять любые контролируемые движения. Сфинктер кишечника, мочевого пузыря и мышцы, отвечающие за движение глаз, как правило, выполняют свои функции [6, 8].

Клинические проявления зависят от уровня поражения моторных нейронов. При БАС выделяют 4 варианта дебюта: шейный, грудной, поясничный и диффузный. Первым симптомом БАС является мышечная слабость и (или) атрофия мышц, преимущественно в одной руке [6].

Вначале болезнь проявляется нарушением функции верхних конечностей. Пациенты могут испытывать трудности при выполнении заданий, требующих ловкости рук, таких как застегивание пуговиц, написание текста или при повороте ключа в замке. Если болезнь дебютирует с поясничного уровня, то пациенты чувствуют неловкость при ходьбе, постоянно запинаятся во время ходьбы, часто не могут поднять ногу (foot drop) и поэтому как бы «волокут ее по земле» [23, 26].

Независимо от локализации заболевания мышечная слабость и атрофия распространяются впоследствии и на другие части тела по мере того, как болезнь прогрессирует. Другие явные симптомы включают периодические фибрилляции (сокращения) мышц или слабость (парез) пораженных мышц и невнятную речь.

В 25 % случаев заболевание начинается с поражения продолговатого мозга. У пациента сначала возникают трудности с речью (она становится нечеткой, невнятной) или появляются проблемы во время глотания, трудности при приеме пищи, потеря подвижности языка. В редких случаях в первую очередь повреждаются межреберные мышцы, играющие важную роль во время дыхания [6].

Симптомы, возникающие при поражении верхних моторных нейронов, включают напря-

женность, спастичность мышц и повышенную активность рефлексов (гиперрефлексию), включая сверхактивный рвотный рефлекс, возникает положительный симптом Россолимо [10, 26].

У 15–45 % обследованных с БАС определяется псевдобульбарный аффект, известный как «эмоциональная неуравновешенность», который проявляется в неконтролируемом смехе или плаче [26, 30].

Затрудненное глотание и жевание нарушают способность нормально питаться, повышается риск аспирации. Поддержание веса на достаточном для здоровья уровне может стать проблемой.

На когнитивные способности (память, внимание, интеллект) данная болезнь не влияет, но у некоторых пациентов (до 5 %) при нейропсихологическом тестировании определяются нарушения с последующим развитием лобно-височной деменции [4]. У большинства пациентов сенсорные нервы и вегетативная нервная система, контролирующая функции внутренних органов, как правило, не повреждаются, однако единичные случаи нарушений все же встречаются.

Заболевание также не влияет на способность человека видеть, чувствовать запах, вкус, слышать или ощущать прикосновение. Возможность контролировать глазные мышцы почти всегда сохраняется, кроме исключительных случаев, что бывает очень редко.

Учитывая, что в некоторых случаях мышцы диафрагмы и межреберные мышцы вовлекаются в процесс в ранний период, страдает и дыхательная функция. Если в первую очередь в патологический процесс вовлекается продолговатый мозг, то проблема с дыханием может возникнуть еще до появления мышечной слабости. Большинство людей умирают от дыхательной недостаточности или пневмонии. Смерть обычно наступает в течение 2–5 лет после установки диагноза [17].

Диагностика

Согласно международным диагностическим критериям, достоверный диагноз БДН устанавливается при сочетании клинических (поражение центральных и периферических мотонейронов) на трех из четырех возможных уровнях (ствол мозга, шейный, грудной и поясничный отдел спинного мозга) и параклинических (ЭНМГ) методов обследования на фоне прогрессивного течения заболевания. В связи с этим необходимо через регулярные промежутки времени проводить неврологическое обследование пациента, чтобы оценить прогрессируют ли такие симптомы как мышечная слабость, атрофия мышц, фибрилляции.

Обязательными условиями для постановки диагноза БАС являются (El Escorial criteria 1998, 2005) клинические признаки поражения нижнего и верхнего мотонейронов, которые должны быть подтверждены результатами ЭНМГ, и прогрессирование болезни. Диагноз БАС ставится под сомнение, если заболевание

продолжается свыше 5 лет или у пациента имеется ряд нехарактерных симптомов: расстройство чувствительности, нарушения зрения и функции тазовых органов; признаки вегетативной дисфункции, синдром паркинсонизма или корковая деменция. Поддерживающими критериями являются фасцикуляции в одной и более областях, нейрогенные изменения при ЭНМГ, нормальная скорость проведения импульса по моторным и сенсорным нервам, отсутствие блокады проведения [15, 39].

На основании результатов анализа крови, мочи и других лабораторных анализов исключаются возможные фоновые или сопутствующие заболевания. При подозрении на миопатию и для дифференциальной диагностики с БАС проводится биопсия мышц [14].

Инфекционные заболевания, вызываемые такими агентами, как вирус иммунодефицита человека, болезнь Лайма, сифилис, клещевой энцефалит, могут проявляться в некоторых случаях БАС-подобными симптомами [14, 29].

Рассеянный склероз, мультифокальная моторная невропатия, острая демиелинизирующая полирадикулоневропатия Гийена-Барре, спинальная мышечная атрофия, последствия перенесенного полиомиелита также могут протекать с определенными симптомами болезни двигательного нейрона, о чем необходимо помнить при проведении дифференциальной диагностики [14].

Одним из важных диагностических тестов является *электромиография (ЭМГ) и электро-нейромиография (ЭНМГ)*, с помощью которых определяется электрическая активность в мышцах и нервах и при БАС выявляется генерализованный денервационный процесс. При стимуляционной ЭНМГ на трех уровнях отмечается увеличение соотношения амплитуд Н-рефлекса и М-ответа. При интерференционной ЭМГ выявляются потенциалы фасцикуляций с очень большой частотой (12 Гц) [23].

С помощью другого распространенного метода электродиагностики (КЭД) измеряют скорость нервной проводимости. При отклонении в результатах исследования можно определить полиневропатию или миопатию, а не БАС [13, 19].

Для проведения дифференциальной диагностики назначается *магнитно-резонансная томография (МРТ)*. В результате проведения МРТ у пациентов с БАС, как правило, не обнаруживаются отклонения от нормы, но она может выявить другую патологию, которая вызывает аналогичные симптомы. В частности, это может быть опухоль спинного мозга, рассеянный склероз, грыжа межпозвоночного диска в шейном отделе, сирингомиелия и др. [28].

Лечение

Лечение БАС направлено в основном на замедление темпов его прогрессирования. Из-

вестен лишь один лекарственный препарат — *рилузол (рилутек)*, который является первым шагом лечения этого заболевания. Он назначается в дозе 50 мг 2 раза в день вне зависимости от приема пищи [39]. Препарат предназначен для того, чтобы уменьшить влияние глутаминовой кислоты на деятельность моторных нейронов путем активации глутаминовых транспортеров. Кроме того, это лекарственное средство выполняет и другое нейропротекторное действие путем блокирования натриевых и кальциевых каналов, ингибированием протеинкиназы С и активацией NMDA (N-метил D-аспартат)- рецепторов [5]. Рилузол увеличивает продолжительность жизни пациентов на 3–5 месяцев, а для тех лиц, у которых болезнь начиналась с продолговатого мозга, еще на большие сроки. Лечение препаратом необходимо начинать прежде, чем пациенту будет проводиться искусственная вентиляция легких [20, 23, 27].

Одним из потенциальных методов лечения БАС может стать клеточная терапия с применением стволовых клеток [17], однако достоверных данных об эффективности этого метода лечения в публикациях до настоящего времени не представлено.

Симптоматическое лечение

При БАС оно назначается для облегчения симптомов и улучшения качества жизни пациентов. Такая поддерживающая терапия лучше всего обеспечивается путем постоянной работы междисциплинарных групп врачей поликлиники с назначением лечения на дому. При этом составляется индивидуальный план медицинской и физической терапии.

При проблеме с речью показана работа с логопедом. Если пациент не может нормально питаться, рекомендуется ввести зонд в желудок, чему необходимо обучить родственников. Лучше применять назогастральный зонд, который вводится через нос и имеет преимущество перед гастральным зондом, так как он не вызывает болезненных реакций.

Двухуровневая вентиляция с положительным давлением на выдохе (торговая марка изготовителя ВиРАР) часто применяется для поддержания дыхания. Для этого могут быть использованы и другие устройства: *аппарат искусственной вентиляции легких с положительным давлением, аппарат двухуровневого положительного давления в дыхательных путях или двухфазной вентиляции в режиме BSV*. Существуют специальные респираторы искусственной вентиляции легких, которые контролируют дыхание автоматическим устройством, надувая и сдувая легкие. Для долгосрочного использования может потребоваться проведение операции *трахеостомии*.

Большинство пациентов с БАС умирают от дыхательной недостаточности, как правило,

в течение 3–5 лет с момента появления симптомов, однако, около 10–20 % живут 10 или более лет [10, 19, 23, 38].

Новые экспериментальные и клинические исследования в области генетики позволяют надеяться на определение причины заболевания БАС, создание новых подходов к лечению, что продлит жизнь пациентов с этой патологией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дифференциально-диагностические критерии болезни и синдромы бокового амиотрофического склероза / Г. Н. Авакян [и др.] // Журн. невропат. и психиатр. — 2002. — № 1. — С. 22–25.
2. Андерсен, П. М. Генетика бокового амиотрофического склероза / П. М. Андерсен // Журн. невропат. и психиатр. — 2001. — № 3. — С. 54–63.
3. Моделирование бокового амиотрофического склероза: негенетический метод / С. О. Бачурин [и др.] // Журн. невролог. и психиатр. — 2013. — № 9. — С. 86–88.
4. Грибова, Н. П. Современные теории патогенеза бокового амиотрофического склероза / Н. П. Грибова, И. В. Малкова // Вест. Смолен. гос. мед. академии. — 2007. — № 3. — С. 38–41.
5. Боковой амиотрофический склероз (современные представления исходов, эволюция медицинской стратегии) / С. А. Живолупов [и др.] // Вест. Рос. воен.-мед. академии. — 2011. — № 3 (35). — С. 244–251.
6. Завалишин, И. А. Боковой амиотрофический склероз / И. А. Завалишин. — М., 2009. — 272 с.
7. Завалишин, И. А. Боковой амиотрофический склероз / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова // Журн. невропат. и психиатр. — 1999. — № 4. — С. 60–69.
8. Завалишин, И. А. Синдром верхнего мотонейрона / И. А. Завалишин, А. И. Осадчих, Я. В. Власова. — Самара: Самарское отделение Литфонда, 2005. — 440 с.
9. Захарова, М. Н. Боковой амиотрофический склероз и окислительный стресс: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Н. Захарова. — М., 2001. — 31 с.
10. Дамулин, И. В. Невропатические нарушения при боковом амиотрофическом склерозе: миф или реальность? / И. В. Дамулин, А. Б. Локшина, Е. А. Дубанова // Невролог. журн. — М.: Медицина, 2003. — Т. 8, № 4. — С. 7–14.
11. Левицкий, Г. Н. Молекулярно-генетические и биохимические маркеры антиоксидантной системы при болезни двигательного нейрона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 29 с.
12. Боковой амиотрофический склероз — современные перспективы лечения / С. А. Лихачев [и др.] // Мед. журн. — 2009. — № 1. — С. 132–135.
13. Боковой амиотрофический склероз: современные критерии диагностики / С. А. Лихачев [и др.] // Мед. новости. — 2009. — № 5. — С. 72–75.
14. Протас, Р. Н. Клиника и дифференциальная диагностика бокового амиотрофического склероза / Р. Н. Протас // Мед. новости. — 2004. — № 1. — С. 49–51.
15. Пономарев, В. В. Нейродегенеративные заболевания: руководство для врачей. — СПб.: Фолиант, 2013. — С. 176–186.
16. Робберехт, В. Эксайтотоксичность при боковом амиотрофическом склерозе / В. Робберехт // Боковой амиотрофический склероз: сб. докладов междунар. конф., Москва, 19 апреля 2005 г. — М., 2005. — С. 21–22.
17. Рушкевич, Ю. Н. Современный взгляд на проблему бокового амиотрофического склероза / Ю. Н. Рушкевич, С. А. Лихачев // Неврол. и нейрохир. Восточная Европа. — 2011. — № 4 (12). — С. 8–21.
18. Самошквина, О. И. Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Санкт-Петербурге и Ленинградской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 26 с.
19. Сердюк, А. В. Изучение денервационно-реиннервационного процесса при болезни двигательного нейрона и доброкачественных заболеваниях мотонейронов / А. В. Сердюк, Г. Н. Левицкий, В. И. Скворцова // Журн. невролог. и психиатр. — 2006. — № 2. — С. 37–43.
20. Стволовые клетки и другие перспективные репаративно-регенераторные терапевтические стратегии при БАС / В. Силани [др.] // Боковой амиотрофический склероз: сб. докладов междунар. конф., Москва, 19 апреля 2005 г. — М., 2005. — С. 62–67.
21. Факторы риска бокового амиотрофического склероза: исследование «случай-контроль» / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. — 2009. — № 2. — С. 69–72.
22. Новые аспекты патогенеза бокового амиотрофического склероза / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. невролог. и психиатр. — 2011. — № 2. — С. 4–9.
23. Скворцова, В. И. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении болезни двигательного нейрона / В. И. Скворцова, С. А. Лимборская, Г. Н. Левицкий // Журн. невролог. и психиатр. — 2005. — № 1. — С. 4–12.
24. Молекулярные механизмы развития болезни двигательного нейрона / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. невролог. и психиатр. — 2005. — № 4. — С. 68–76.
25. Скворцова, В. И. Клинико-эпидемиологическое исследование болезни двигательного нейрона в Москве / В. И. Скворцова, А. П. Смирнов // Журн. невролог. и психиатр. — 2009. — № 3. — С. 53.
26. Мусаева, Л. С. Пирамидный синдром при боковом амиотрофическом склерозе (клинико-морфол. сопоставления): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 37 с.
27. Никитин, С. С. Боковой амиотрофический склероз / С. С. Никитин // Лечение нервных болезней. — 2006. — № 2. — С. 11–16.
28. Шоу, П. Новые данные о молекулярных механизмах повреждения двигательного нейрона / П. Шоу // Боковой амиотрофический склероз: сб. докладов междунар. конф., Москва, 19 апреля 2005 г. — М., 2005. — С. 10–15.
29. Шток, В. Н. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / В. Н. Шток, О. С. Левин. — М.: Мед. информ. агентство. — 2006. — 520 с.
30. Синдром БАС — деменция лобного типа / Н. Н. Яхно [и др.] // Невролог. журн. — 2002. — № 4. — С. 12–18.
31. Amyotrophic lateral sclerosis / P. M. Andersen [et al]. — Eur. J. Neurol. — 2005. — Vol. 12. — P. 921–938.
32. Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wildtype SOD1 / L. I. Bruijn [et al.] // Sciens, 1998. — № 281. — P. 1851–1854.
33. Clement, A. M. Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice / A. M. Clement, M. D. Nguyen, E. A. Roberts. — Science, 2003. — № 302. — P. 111–117.
34. Fang, F. Maternal age, exposure to siblings, and risk of amyotrophic lateral sclerosis / F. Fang [et al.] // Am. J. epidemiol. — 2006. — № 167. — P. 1281–1286.
35. Modeling human neurodegenerative diseases in transgenic system / M. T. Gama Sosa [et al.] // Hum Genet. — 2012. — Т. 4, № 131. — P. 535–563.
36. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe / G. Logroscio [et al.] // J. neurosurg. psychiatry. — 2009. — № 81. — P. 385–390.
37. A missens mutation in Tbc causes progressive motor neuropathy in mice / N. Martin [et al.] // Nat Genet. — 2002. — № 32. — P. 443–447.
38. Mitchell, J. D. Amyotrophic lateral sclerosis / J. D. Mitchell, G. D. Borasio. — Lancet, 2007. — № 369. — P. 2031–2041.
39. Neuromuscular Disorders / Ed. by R. Tawil, S. Venance. — Willi-Blackwell, 2011. — P. 261–243.
40. Transgenic mice carrying a human mutant superoxide dismutase transgene develop neuronal cytoskeletal pathology resembling human amyotrophic lateral sclerosis lesions / P. H. Tu [et al.] // Proc. Natl. Acad Sci USA. — 1996. — № 93. — P. 3155–3160.

Поступила 24.01.2014

УДК 616.381-002-02-07-092:579

СПОНТАННЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕРИТОНИТ: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Д. И. Гавриленко

Гомельский государственный медицинский университет

Лекция содержит исторические сведения о развитии проблемы спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени с асцитом. Представлены механизмы, варианты инфицирования и измененный лабораторных показателей асцитической жидкости. Приводятся диагностические критерии видов спон-