

НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ

NeuroImmunology

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Том VI, № 3-4, 2008



ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИКА

ДИАГНОСТИКА

ЛЕЧЕНИЕ

- нейроиммунные взаимодействия
- демиелинизирующие процессы
- рассеянный склероз
- аутоиммунная патология
- сосудистая патология
- нейроинфекции
- нейродегенеративные и нервно-мышечные заболевания
- проблемы паркинсонизма, эпилептологии
- психоневрология
- нейроонкоиммунология
- иммунофармакология, иммунотерапия

НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ

NeuroImmunology

Исследования. Клиника. Диагностика. Лечение.

*Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал*

Том VI, № 3-4, 2008

Основан в июне 2002 года

Редакционная коллегия:

Главный редактор: И.Д.Столяров
 А.Н.Бойко (первый заместитель главного редактора)
 В.В.Белопасов
 О.А.Васильева
 Т.В.Давыдова
 Т.Л.Демина
 В.А.Евсеев
 С.В.Магаева
 В.И.Мазуров
 С.Г.Морозов
 Н.Г.Незнанов
 М.М.Одинак
 Б.А.Осетров
 А.М.Петров (ответственный секретарь)
 А.С.Симбирцев
 Н.В.Скрипченко (заместитель главного редактора)
 Т.Н.Соллертинская
 Н.Н.Спирин
 Т.Н.Трофимова
 Т.Е. Шмидт

Редакционный совет:

В.В.Абрамов (Новосибирск)
 Д.Г.Герман (Кишинев)
 А.Б.Гехт (Москва)
 Е.И.Гусев (Москва)
 С.К.Евтушенко (Донецк)
 И.А.Завалишин (Москва)
 Л.Каппос/ L.Karros (Швейцария)
 Й.Кессельринг/ J.Kesselring (Швейцария)
 Г.Н.Крыжановский (Москва)
 А.А.Кубатиев (Москва)
 Н.И.Лисяный (Киев)
 С.В.Медведев (Санкт-Петербург)
 А.И.Осадчих (Москва)
 И.И.Протас (Минск)
 А.А.Скоромец (Санкт-Петербург)
 В.А.Хилько (Санкт-Петербург)
 С.Б.Чекнев (Москва)
 В.А.Черешнев (Екатеринбург)

Заведующая редакцией

М.В.Вотинцева

Компьютерная верстка

А.С.Альков

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
 по делам печати, телерадиовещания
 и средств массовых коммуникаций.
 Свидетельство о регистрации:
 ПИ № 77-12847 от 07.06.02

Подписка осуществляется по Объединенному
 каталогу «Пресса России» индекс 20990

Подписано в печать 04.12.2008
 Формат 60X88 1/8, бумага офсетная,
 печать офсетная, усл. печ. л. 9, тираж 500 экз.

Адрес редакции и издательства:

Институт мозга человека РАН,
 ул. Академика Павлова, 9
 Санкт-Петербург, 197376, Россия
 Телефон: (812) 234-6830,
 Факс: (812) 234-3247, 234- 9518
 e-mail: journal@ihb.spb.ru

Издательство «Человек и его здоровье»,
 191025, Санкт-Петербург, а/я 204
 Тел./факс: (812) 541-88-93, 542-72-91, 380-31-56
 E-mail: ph@peterlink.ru

ОБЗОРЫ И ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
REVIEWS AND ORIGINAL PAPERS

ПАМЯТИ АКАДЕМИКА Н.П.БЕХТЕРЕВОЙ

IN MEMORY OF N.P.BECHTEREVA 8

ЦИТОКИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ

Г.Ф.Железникова

CYTOKINES IN DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF INFECTION COURSE
G.F.Zheleznikova 9

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
 НЕВРОПАТИЙ ЛИЦЕВОГО НЕРВА У ДЕТЕЙ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

Н.В.Скрипченко, Д.А.Голяков, Н.Ф.Пульман, М.В.Иванова, В.В.Карасев, М.В.Савина

THE CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND THERAPEUTIC PECULIARITIES OF FACIAL NERVE
 NEUROPATHY IN CHILDREN AND YOUNG PEOPLE
N.V.Skripchenko, D.A.Golyakov, N.F.Pulman, M.V.Ivanova, V.V.Karasev, M.V.Savina 18

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

А.С.Агафьина, В.М.Назаров, И.Д.Столяров

PAIN AND MULTIPLE SCLEROSIS
A.Agafina, V.Nazarov, I.Stolyarov 27

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ МОЗГА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

В.Н.Команцев

EVOKED POTENTIALS IN MULTIPLE SCLEROSIS
V.N.Komantsev 34

**К ВОПРОСУ О КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ И ИЗМЕНЕНИИ ЦИТОКИНОВОГО
 ПРОФИЛЯ ПРИ РЕМИТТИРУЮЩЕМ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ**

*А.М.Петров, К.К.Минеев, Е.В.Ивашкова, М.В.Вотинцева,
 А.Г.Ильвес, Т.Н.Резникова, И.Д.Столяров*

THE COGNITIVE IMPAIRMENT AND CYTOKINE PROFILE PECULIARITIES
 IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS
A.M.Petrov, K.K.Mineev, E.V.Ivashkova, M.V.Votintseva, A.G.Ilves, T.N.Reznikova, I.D.Stolyarov 41

**ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)**

В.Н.Крупин, А.Н.Белова, И.А.Соколова, А.Ю.Соколов

ERECTILE DYSFUNCTION IN MEN WITH MULTIPLE SCLEROSIS (LITERATURE REVIEW AND
PRELIMINARY OWN DATA)

V.Krupin, A.Belova, I.Sokolova, A.Sokolov.....45

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CLINICAL OBSERVATIONS

**СПЕЦИФИКА ФИТОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С
НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА**

О.Д. Барнаулов, М. А. Зайцева

THE PHYTOTHERAPEUTICS SPECIFICITY OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS WITH MENSTRUAL
PERIOD DISORDERS

O.D. Barnaulov, M.A. Zaitseva.....49

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

NEWS OF MEDICINE

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕТАФЕРОНА ПРИ КЛИНИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННОМ
СИНДРОМЕ**

BETAFERON IN CLINICAL ISOLATED SYNDROME.....49

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

CONFERENCES, SYMPOSIUMS

**5-Я РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО НЕЙРОИММУНОПАТОЛОГИИ
МОСКВА, 29-30 МАЯ 2008 ГОДА**

THE 5TH RUSSIAN CONFERENCE ON NEUROIMMUNOPATHOLOGY
MOSCOW, MAY 29-30, 2008.....70



ПАМЯТИ АКАДЕМИКА Н.П.БЕХТЕРЕВОЙ

Не стало Натальи Петровны Бехтеревой – академика РАН, РАМН и многочисленных зарубежных академий, лауреата Государственной Премии, научного руководителя Института мозга человека РАН, Почетного Гражданина Санкт-Петербурга, выдающегося ученого и врача, еще при жизни ставшей легендой российской науки.

Есть два типа ученых – «каменщики», которые по кирпичику воздвигают здание науки, и «архитекторы», которые создают план этого здания. Наталья Петровна была великим «архитектором» науки. Она создала принципиально новое направление в изучении мозговых основ психической деятельности. По праву можно считать, что и сама наука - нейрофизиология человека - создана академиком Н.П.Бехтеревой. Сделанные Натальей Петровной открытия позволили по-новому взглянуть на деятельность подкорковых структур мозга и стали энциклопедическими фактами, на которых строится здание современной физиологии мозга. Разработанные ею методы диагностики и лечения мозга широко используются в

отечественных и зарубежных клиниках. Это методы функциональной стереотаксии (микрохирургического наведения на структуры мозга), количественной электроэнцефалограммы (ЭЭГ), методы микрополяризации и микростимуляции мозга, методы биологической обратной связи. Ее труды нашли отражение более чем в 400 публикациях, в том числе в 17 монографиях.

При жизни Наталья Петровна опубликовала десять книг, в которых подводила итоги очередного этапа своей жизни. В них она давала свою точку зрения на любимую науку - физиологию мозга. Так, в монографии «Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека» (Ленинград, Медицина, 1971)

Наталья Петровна впервые сформулировала концепцию комплексного подхода к изучению психической деятельности человека. В монографии «Здоровый и больной мозг человека» (Ленинград, Наука, 1980) она, основываясь на многочисленных экспериментальных данных, сформулировала основные положения теории о гибких и жестких звеньях обеспечения психической деятельности. А в монографии под редакцией Натальи Петровны «Электрическая стимуляция мозга и нервов человека» (Ленинград, Наука, 1990) она представила основные направления электрического воздействия на мозг с целью коррекции патологических состояний.

Окончив I Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П.Павлова (1947) и аспирантуру в Институте физиологии ЦНС АМН СССР (1950), Наталья Петровна всю свою жизнь посвятила изучению здорового и больного мозга человека. Она последовательно прошла путь ученого от младшего научного сотрудника (ИЭМ АМН СССР, 1950), старшего научного сотрудника, руководителя лаборатории и заместителя директора Ленинградского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л.Поленова (1954-1962). С 1962 по 1970 гг. Наталья Петровна руководила отделом и была заместителем директора по научной работе, а с 1970 по 1990 г. директором Института экспериментальной медицины АМН СССР. В 1951 г. Наталье Петровне присуждена научная степень кандидата биологических наук, в 1959 г. - научная степень доктора медицинских наук. В 1963 г. Н.П.Бехтерева избрана членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР (сейчас - РАМН), в 1975 - действительным членом Академии медицинских наук СССР. В 1970 г. Наталья Петровна избрана членом-корреспондентом Академии наук СССР (РАН), в 1981 - действительным членом Академии наук СССР. С 1990 г. Наталья Петровна - бессменный научный руководитель Института мозга человека РАН, руководитель научной группы нейрофизиологии мышления, творчества и сознания.

Институт мозга человека РАН был создан на базе ранее организованных Н.П.Бехтеревой отдела нейрофизиологии человека (1962) и клиники функциональной нейрохирургии и неврологии (1980). Создание ИМЧ РАН (1990) позволило реализовать предложенный Натальей Петровной принципиально новый подход к познанию принципов и механизмов жизнедеятельности здорового и больного мозга человека на основе объединения многолетнего опыта комплексных нейрофизиологических исследований с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Появилась уникальная возможность проводить прижизненное изучение иерархической организации высших психических функций мозга человека: сознания, мышления, памяти, эмоций, творчества.

Научный вклад Натальи Петровны Бехтеревой - это не только и не столько отдельные достижения (изолированные представления), но в большей мере - логически связанные научно разработанные положения, относящиеся к нейрофизиологии человека, дающие обобщенную, в определенном смысле достаточно полную картину изучаемого объекта. Поэтому научный вклад Натальи Петровны - это учение, и в нем наибольший интерес, по нашему мнению, представляют примеры взаимодействия, переплетения основных понятий, принципов, физиологических теорий, методологических подходов. Среди них неразрывность клинического подхода с его этическими нормами, лечебные электрические стимуляции (ЛЭС), микро- и макрокартирование и ряд других. Например, с помощью регистрации импульсной активности при речевых пробах (поиск функционально значимых зон) и ЛЭС гибких звеньев была восстановлена речь у больного с разрушением классических речевых зон (Медведев С.В. и др., 1990). Найдены зоны мозга, где импульсная активность четко меняется в зависимости от смыслового или грамматического акцента реализуемой психологической пробы или при предъявлении целого предложения без грамматических или смысловых ошибок. Созданы мозговые карты обеспечения речи, звуковых, смысловых и грамматических характеристик слов и различных компонент речи, накоплены данные о различиях мозгового обеспечения эмоциональных реакций и состояний.

Однако, Наталья Петровна отмечала, что, хотя возможности в изучении физиологических процессов в области контакта способами регистрации и электрических стимуляций (ЭС) велики, даже тысяча точечных контактов несоизмеримы с объемом целого мозга. На ПЭТ-граммах видна одновременно функциональная перестройка почти во всем объеме мозга. Далее Н.П.Бехтерева указывала, что наилучшим в исследованиях мозга является использование полиметодических возможностей нейрофизиологических методик (например, ЭЭГ, ЭС и т.д.) и новых технологических решений (например, ПЭТ).

Наиболее важные физиологические теории Н.П.Бехтеревой: теория гибких и жестких звеньев, теория устойчивого патологического состояния (УПС), детектор ошибок.

Теорию гибких и жестких звеньев Н.П.Бехтерева сформулировала следующим образом: всякая сложная деятельность (мыслительная в первую очередь) обеспечивается корково-подкорковой структурно-функциональной системой со звеньями различной степени жесткости - жесткими, определяющими как бы скелет данной системы, и гибкими, обеспечивающими возможность функционирования системы в различных условиях. Теория позволила по новому подойти к решению важнейшего вопроса науки о мозге - о взаимоотношениях нервного субстрата и мозговых функций, существенно развить учение о нервных центрах, уточнить функциональную анатомию мозга.

Теория позволила прогнозировать эффекты вмешательств, оценивать результаты нарушений в случаях локальных повреждений мозга.

Теория устойчивого патологического состояния (УПС) позволила осветить ряд общих аспектов патогенеза хронических заболеваний ЦНС: болезнь не всегда только выпадение, а наоборот - возникновение новых взаимоотношений, нового гомеостатического механизма, который можно представить как некую матрицу памяти, и который одновременно реализует и поддерживает определенный уровень патологических проявлений и деятельность мозга и организма в целом. УПС – один из приспособительных механизмов большого мозга, приходит на смену устойчивого состояния здоровья, гомеостаза здорового человека. УПС поддерживается, также как и устойчивое состояние здоровья, матрицей памяти, причем на сохранение УПС “работают” принципиально те же механизмы, которые в норме оцениваются, как компенсаторные. Выход из УПС нередко происходит через фазы дестабилизации.

Исследование мозговой организации творчества - одна из самых любимых тем Н.П.Бехтеревой. Наталья Петровна считала, что к изучению мозговых механизмов творчества очень не просто найти ключи. В качестве одного из таких предполагаемых ключей Наталья Петровна рассматривала *детектор ошибок*: “Детектор ошибок в творчестве – добро или зло? Ограничитель полета оригинальной мысли или умный консультант, оберегающий от тривиальностей?”.

В конце 60-х годов, рассматривая вместе с В.Б.Гречиным вызванные реакции концентрации кислорода в ткани мозга в ответ на выполнение тестов на краткосрочную память, Наталья Петровна заметила, что некоторые области мозга реагировали изменениями метаболизма только при ошибочном выполнении тестов. С легкой руки Натальи Петровны эти области мозга были названы детекторами ошибок. Спустя несколько лет в психологическом тесте с предъявлением стимулов на пороге опознания в базальных ганглиях были обнаружены нейроны, которые реагировали перед тем, как человек совершал ошибку и неправильно называл стимул. Интересно, что, в некоторых случаях, больные, у которых регистрировалась импульсная активность нейронов, даже не осознавали свои ошибки. Эти работы были представлены Натальей Петровной в Докладах Академии Наук СССР в 1985 году. И только спустя почти двадцать лет в исследованиях с регистрацией ЭЭГ и функциональной магнитно-резонансной томографии были получены данные, указывающие на существование системы детекции ошибок в мозгу человека. Следует отметить, что эти результаты, полученные одновременно в нескольких лабораториях мира, в определенной степени отличались от работ Натальи Петровны, не повторяя, а дополняя их. Действительно, корреляты ошибок в этих работах были обнаружены после совершения ошибок.

Рассматривая все эти данные с единой точки зрения, можно предположить, что существуют как нейронно-детерминаторы ошибок, которые активны перед совершением ошибки, так и собственно нейроны-детекторы ошибок, которые активируются, когда человек, сравнивая планируемое действие с реальным действием, осознает, что совершил ошибку.

Феномен детекции ошибок, впервые открытый Натальей Петровной, показал существование в мозгу специальной системы, в которой ожидаемые действия сравниваются с реальными действиями и полученный сигнал рассогласования используется для последующей коррекции поведения.

Одним из направлений деятельности ИМЧ РАН является изучение причин возникновения и развития демиелинизирующих заболеваний нервной системы, в том числе рассеянного склероза. По словам Натальи Петровны, являвшейся в течение многих лет Почетным Со-Президентом Оргкомитета ежегодных Всероссийских конференций «Нейроиммунология», «в развитии многих хронических болезней нервной системы гораздо большее значение, чем предполагалось, имеют инфекционно-вирусные и, далее - иммуннопатологические механизмы».

Клиницисты и раньше отмечали, что, с одной стороны, разрушение или недоразвитие мозговых структур сопровождается иммунодефицитом, с другой стороны, первичные и вторичные иммунодефициты ведут к функциональным нарушениям или заболеваниям головного мозга. На основании этого и было сформулировано предположение о том, что «основой возникновения нейроиммунологических заболеваний является образование ансамблей корковых, подкорковых и стволовых нейронов, связанных с регуляцией иммунной и эндокринной систем, формирующих устойчивое патологическое состояние мозга». Выявление этих ансамблей, в сопоставлении с нейроиммунологическими показателями, позволит исследовать реальные механизмы развития патологических процессов.

Величайшее искусство Натальи Петровны – желание и умение заинтересовать своей наукой молодых ученых, а также и способность разбираться в людях, предвидеть их научное будущее. В течение своей жизни Наталья Петровна подготовила 22 доктора и 44 кандидата наук. “Сотрудников я брала в Отдел по своим критериям: старшими только тех, кого я знала по работе как творческих энтузиастов, не имеющих возможности по объективным условиям реализоваться на предыдущей работе. Младшими – также энтузиастов, не “испорченных” послеузовским воспитанием в других местах, тех, из которых по моему представлению можно было воспитать (обучить) физиологов человека. Под этим я понимала абсолютный приоритет обследуемого человека, в нашем случае – больного, готовность работать без ограничения времени, в том числе и в клинике”. “У меня было ощущение, кстати, не обманувшее меня, что я

точно знаю, кто и чем должен заниматься в ближайшие годы.” “Я в деталях писала планы..., чтобы поставить проблему физиологии живого мозга человека “на ноги”. Наталья Петровна считала необходимым включать в научные коллективы специалистов разного профиля – окончивших медико-биологические и технические высшие учебные заведения. И еще одно важнейшее для научного работника качество – способность сомневаться “по-Бехтеревски”: “а не слишком ли хороши факты?”, “а не слишком ли красива гипотеза/теория?” Принципиальный шаг в развитии школы Н.П.Бехтеревой и, конечно, развитии нейрофизиологии человека вообще - создание Института мозга человека РАН, в котором академик Бехтерева была научным руководителем (директор – член-корр. РАН С.В.Медведев, по словам Натальи Петровны – ее лучший ученик).

Наталья Петровна Бехтерева была великим гражданином своей страны и своего города. Невозможно перечислить все ее награды и общественные посты. Наиболее значительные из них: депутат Верховного Совета СССР, вице-президент Международного Союза физиологических наук (1974-1980), вице-президент Международной организации по психофизиологии (1982-1994), главный редактор Международного журнала по психофизиологии (1984-1994), главный редактор журнала «Физиология человека» РАН (1975-1987).

Вклад Натальи Петровны в науку отмечен многочисленными правительственными и общественными наградами: медаль “В память 250-летия Ленинграда” (1957), медаль “За трудовую доблесть” (1961), орден “Знак Почета” (1967), медаль “За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И.Ленина” (1970), золотая медаль ВДНХ (1967, 1974), орден Трудового Красного Знамени (1975), орден Ленина (1984), Государственная премия СССР в области науки (1985), орден Дружбы народов (1994), орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени, 1999), орден «За заслуги перед Отечеством» III степени (2004), значок “Отличник здравоохранения” (1968), серебряная медаль ВДНХ (1976). Общественная деятельность Н.П.Бехтеревой была отмечена званием Почетный Гражданин Санкт-Петербурга (2008).

Ученый года (2004), академик РАН, РАМН и многочисленных зарубежных академий - иностранный член Австрийской Академии наук, Финской Академии наук, Американской Академии медицины и психиатрии, действительный член Международной Академии наук экологии, безопасности человека и природы, член Совета Директоров Международной организации по психофизиологии, почетный член Венгерского электрофизиологического общества, почетный член Чехословацких нейрофизиологического и нейрохирургического обществ им. Пуркинне, почетный научный консультант Правления Американского биографического института, почетный член Совещательной комис-

сии выдающихся женщин - деятелей науки и культуры Наталья Петровна Бехтерева имела многочисленные награды за достижения в науке: медаль им. Ханса Бергера (Германия, 1970), медаль им. Мак-Каллоха (США, 1972), медаль Болгарского Союза научных работников (1984), золотая медаль им. В.М.Бехтерева (РАН, 1998), “Награда века” (Международная организация по психофизиологии, 1998), именная медаль Чести “2000-летия” (Американский биографический институт, 1998), медаль «За заслуги в области экологии» (Международная академия наук экологии, безопасности человека и природы, 1999), орденский знак Высшего Общественного признания, Чести и Достоинства «Русь Державная» (интеллектуальная Российская инициатива деятелей науки, искусства, культуры «Наследие державной России, 1999), премия им. И.П.Павлова (2000), Национальная премия общественного признания достижений женщин России «Олимпия» за 2001 год (2002), Американская медаль Чести 2002 (Американский биографический институт), лауреат Международной премии Фонда Святого Всехвального апостола Андрея Первозванного (с вручением знаков премии: «Державный Орел», «Орденская Звезда», 2003), международная награда «Живая легенда» (Международный биографический центр, Англия, 2003), орден «Звезда Созидания» (International Classic Centre, 2003), лауреат конкурса «Золотая десятка Петербурга-2003» (за высокие научные достижения, 2004), лауреат премии В.Высоцкого «Своя колея» с вручением золотой медали (2004), лауреат высшей награды Международного межкадаемического союза «Звезда Вернадского» первой степени (2003), кавалер Золотого Ордена «За заслуги перед Обществом» I степени (Национальная общественная организация «Здоровье», 2004), кавалер Всемирного ордена «Наука. Образование. Культура» (Всемирная Академия информатизации, 2004), почетное звание «Человек года» с вручением Ордена «Во имя России» и занесением имени в «Книгу Почета и Чести России» («Летопись славных имен и деяний во имя России», 2004), диплом Почетного доктора и докторская мантия Санкт-Петербургского Гуманитарного Университета профсоюзов (2006), награда «Genius Laureate» за достижения в области физиологии мозга человека – «500 Выдающихся Гениев XXI столетия» (Американский биографический Институт, 2006), награда «Превосходство» (The Excellence Award) за значительный вклад в изучение физиологии мозга человека (International Biographical Centre, England, 2006), орден «Сердце Данко» за личный вклад в развитие мировой науки (Международный Центр Духовного Единения, Санкт-Петербург, 2006), лауреат премии имени Людвиг Нобеля (2006), орден «Полюза, Честь и Слава» (Президиум Общероссийского общественного движения «Парламент Народов России»), 2007), Почетный доктор (с вручением диплома и мантии) Санкт-Петербургского Научно-исследовательского

психоневрологического института им. В.М.Бехтерева за выдающиеся заслуги в развитии мировой науки (2007). Имя "БЕХТЕРЕВА" присвоено малой планете № 6074 Солнечной системы (Международный астрономический союз, 1999).

Натали Петровны нет больше с нами. Многочисленные ученики и друзья этой удивительной женщины, равно как и вся научная общественность, навсегда сохранят добрую память о ней - замечательном человеке, великом ученом и гражданине.

А.Д.Аничков,
З.А.Алексамян,
Ю.Д.Кропотов,
И.Д.Столяров,
Институт мозга человека РАН

Литература

1. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Л., 1978. – 240 с.
2. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг. Л., 1980. -208 с.
3. Бехтерева Н.П. О мозге человека. Размышления о главном. Санкт-Петербург, изд-во "Нотабене", 1994. -250 с.
4. Бехтерева Н.П. О мозге человека. XX век и его последняя декада в науке о мозге человека. Санкт-Петербург, изд-во "Нотабене", 1997. -70 с.
5. Бехтерева Н.П. Магия мозга и лабиринты жизни. Санкт-Петербург, изд-во "Нотабене", 1999. -300 с.
6. Бехтерева Н.П. О научной школе. Журн. Балтийский диалог 2004; 6: 7-20; 2005; 1: 6-15.
7. Бехтерева Н.П. Магия творчества и психофизиология. Санкт-Петербург, РАН, Институт мозга человека, 2006. -80 с.
8. Bechtereva N.P., Gretchin V.B. Neurophysiological foundation of mental activity. Int. Rev. Neurobiology 1968; 11: 329.

ЦИТОКИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ

Г.Ф.Железникова
ФГУ НИИ детских инфекций Росздрава, Санкт-Петербург

CYTOKINES IN DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF INFECTION COURSE

G.F.Zheleznikova
Children Infection Research Institute, Ministry of Russian Public Health, St.-Petersburg

Обзор содержит современные сведения о роли цитокинов в патогенезе инфекций с акцентом на практическое использование параметров цитокинового статуса в прогнозе течения инфекции и обосновании тактики терапии. Рассматривается информативность отдельных цитокинов врожденного и приобретенного иммунитета в слежении за ходом инфекций различной этиологии.

Ключевые слова: иммунитет, цитокины, инфекция.

Review contains contemporary data about the role of cytokines in infection pathogenesis with emphasize on practical use of cytokine parameters in prognosis of the infection course as well as in justification of a therapy tactic. The prognostic significance of concrete cytokines of innate or adaptive immunity, in the monitoring of infections of different aetiology is discussed.

Key words: immunity, cytokine, infection.

Цитокины – это иммунорегуляторные пептиды, продуцируемые клетками иммунной системы в ответ на воздействие антигенов. Сеть цитокинов является важнейшим инструментом иммунной системы, осуществляющим взаимодействие клеток разного типа в иммунном ответе. В настоящее время к перечню уже изученных цитокинов прибавилось множество вновь открытых, и выделены целые семейства этих молекул, объединенных сходством структуры или функций [2]. Однако в клинической практике обычно используется определение ограниченного набора цитокинов, уже зарекомендовавших себя как важные показатели иммунного статуса больного, отражающие интенсивность локального и/или системного ответа на инфекцию [3]. Среди них выделяют цитокины

врожденного иммунитета (IL-1 β , TNF- α , IFN- α , IL-8, IL-6, рецепторный антагонист IL-1 /IL-1Ra/, IL-10), секретируемые в основном вспомогательными клетками, и адаптивного иммунного ответа (IL-2, IFN- γ , IL-4), главными клетками-продуцентами которых являются Т-хелперы 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2).

В последние годы формируется представление о первостепенной роли системы цитокинов врожденного и приобретенного иммунитета в защите организма от инфекций. Многочисленные факты указывают на наличие тесной взаимосвязи между уровнем продукции этих молекул и клиническими характеристиками инфекционного процесса. На этом основании постоянно расширяются области инфекционной патологии, в которых определение уровня цитокинов

в крови или биологических средах методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) может дать практически ценную информацию для диагностики или прогноза течения инфекции, а также мониторинга эффекта терапии.

Цитокины в прогнозе инфекций новорожденных

Ряд недавних клинических наблюдений демонстрирует информативность определения цитокинов в неонатологии. Насущную медицинскую проблему составляет возможность прогнозирования исхода беременности и состояния здоровья новорожденных. Установлено, что сывороточные концентрации IL-1 β и IL-6 (но не IL-8) значительно выше у преждевременно родивших матерей по сравнению со здоровыми беременными того же срока гестации. При этом высокий уровень IL-1 β ассоциирован с развитием ранних инфекций у новорожденных и гистологическими признаками хориоамнионита. Наличие воспалительных изменений в плодных оболочках можно предсказать по содержанию IL-1 β выше 14 пг/мл с чувствительностью, специфичностью, позитивной и негативной прогностической значимостью, превышающими 80% [54]. Другие авторы подтвердили прогностическую ценность определения в крови беременных IL-1 β и IL-6, в дополнение к С-реактивному белку (CRP), для оценки риска преждевременных родов, развития хориоамнионита, интранатальных инфекций или перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных. Сверхпороговые значения IL-6 и CRP перед преждевременными родами могут служить надежными предикторами инфекций у новорожденных [50].

Оценка содержания провоспалительных цитокинов в матке и родовых путях имеет высокую прогностическую ценность у беременных с инфекциями полового тракта. Так, повышенные концентрации IL-6 и IL-8 в слизи шейки матки (но не в сыворотке крови) сопровождают повторные выкидыши [27]. В сроки гестации от 22 до 34 недель женщины с патогенной микрофлорой и низким содержанием в цервикагоинальной жидкости более чем двух из 4 провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-6, IL-1 α и IL-1 β) составляют группу высокого риска рождения новорожденных с признаками инфекции [31]. С другой стороны, при беременности, осложненной преждевременным разрывом плодного пузыря, уже повышение концентрации тех же цитокинов в вагинальной жидкости предсказывает рождение ребенка с признаками инфекции [55].

Определение цитокинов и других гуморальных медиаторов защиты в дополнение к рутинной схеме обследования рассматривают как новую, усовершенствованную модель диагностики перинатальной патологии и тяжелых инфекций у детей [28]. Клетки иммунной системы новорожденных, в том числе недоношенных, способны к синтезу и секреции цитокинов в значительных количествах. В связи с

этим профиль цитокинов в пуповинной крови может быть использован для установления природы перинатальных осложнений. Так, инфекционную природу осложнений подтверждает значительный подъем уровня IL-6 при сниженном содержании TNF- α , тогда как неинфекционные осложнения сопровождаются повышенными концентрациями IL-1 β без изменений в содержании TNF- α и IL-6 [1]. Кроме того, оценка способности мононуклеаров пуповинной крови секретировать *in vitro* цитокины в ответ на аллергены может быть использована для прогноза частоты острых инфекций нижнего отдела респираторного тракта (бронхиты, бронхиолиты, круп, пневмония) на первом году жизни. Установлено, что выраженная способность мононуклеаров пуповинной крови к продукции IFN- γ (но не IL-13, IL-10 или TNF- α) предсказывает относительно редкую заболеваемость детей из общей популяции в течение первого года жизни [39]. С учетом нехарактерных клинических признаков патологии у недоношенных новорожденных имеется насущная потребность уточнения диагностики перинатальной инфекции и перинатальной асфиксии. Эту задачу можно разрешить, определяя уровень mRNA (в полимеразной цепной реакции) хемокинов IL-8 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в лейкоцитах периферической крови новорожденных. Установлено, что перинатальная инфекция ассоциирована с выраженным ростом уровня mRNA IL-8, но не MCP-1, тогда как перинатальная асфиксия – наоборот, с накоплением mRNA MCP-1, но не IL-8 [44].

Цитокины в диагностике сепсиса у детей и взрослых

Большое число исследований посвящено иммунологической диагностике сепсиса у новорожденных, летальность от которого, по данным разных авторов, составляет от 30 до 69%. Необходимость срочной верификации диагноза «сепсис», не дожидаясь результатов бактериологических исследований, для раннего и адекватного назначения антибиотикотерапии побуждает искать характерные маркеры инфекции среди параметров иммунного ответа новорожденных. Использование ряда маркеров – прокальцитонина (PCT), CRP, IL-6, IL-8, CD64, CD11b дополняет ускоренную диагностику неонатального сепсиса и мониторинг антибиотикотерапии [60]. Показано, что сывороточные концентрации PCT, CRP, IL-6, IL-8 и TNF- α до лечения значительно выше у новорожденных с сепсисом, чем у здоровых. На 3-й и 7-й день лечения содержание PCT, IL-6 и TNF- α у выздоровевших впоследствии детей прогрессивно снижается, тогда как у умерших – прогрессивно растет, что позволяет использовать определение этих параметров для контроля эффективности терапии и прогноза исхода болезни. Диагностическая эффективность PCT и TNF- α наибольшая и составляет 98,3%, давая основание считать эти показатели лучшими марке-

рами бактериального сепсиса у новорожденных [33]. Следует, однако, заметить, что относительная информативность отдельных цитокинов по данным разных авторов не совпадает. Так, другие исследователи отмечают высокую чувствительность и прогностическую ценность подъема IL-1 α , но не IL-6 или TNF- α , у инфицированных новорожденных. Но уровни IL-1 α и CRP не имеют различий у новорожденных с сепсисом и менингитом, поэтому они не могут помочь в дифференцировке этих состояний [21].

С целью выбора маркеров раннего распознавания бактериального сепсиса или некротизирующего энтероколита у младенцев, родившихся с очень низким весом тела, испробована расширенная панель из 17 ключевых хемокинов и цитокинов. Содержание в плазме крови хемокинов IL-8, IFN- γ -индуцибельного протеина 10 (IP-10), монокина, индуцированного IFN- γ (MIG), MCP-1, относящегося к росту онкогена- α (GRO- α), хемокина, регулируемого при активации, экспрессируемого и секретируемого нормальными T-клетками (RANTES), а также цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12p70 и TNF- α определяли в начале болезни и через 24 часа. Сопоставление с результатами бактериологических исследований показало, что концентрации большинства изученных медиаторов воспаления (исключая IL-1 β и RANTES) значительно выше у инфицированных, чем у неинфицированных младенцев, но их содержание резко падает через 24 часа. Все случаи сепсиса или некротизирующего энтероколита идентифицировал начальный уровень IP-10, равный или превышающий 1250 пг/мл, с чувствительностью и специфичностью ~ 90%. Авторы заключают, что подъем IP-10 – наиболее чувствительный ранний маркер септического состояния у недоношенных младенцев [42].

Поиск диагностических маркеров сепсиса и других острых тяжелых состояний у детей охватил и другие еще мало изученные в клинике медиаторы. У детей с сепсисом, травматическим повреждением головного мозга или острым респираторным дистресс-синдромом измеряли в плазме крови (ELISA) концентрации трансформирующего фактора роста – β 1 (TGF- β 1), растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1), растворимых L- и E-селектинов с 1-го по 10-й день болезни. Наибольший подъем sE-селектина наблюдали у детей с сепсисом, а sICAM-1 – у детей с травмой головного мозга. Среди пациентов с сепсисом или острым респираторным дистресс-синдромом повышенное содержание измеряемых молекул (TGF- β 1, sE-селектина, sICAM-1) имели выжившие, но не умершие пациенты. Следовательно, супрессия ожидаемого ответа со стороны TGF- β 1 и молекул адгезии ассоциирована с плохим прогнозом и летальным исходом тяжелого острого стресса у детей [16]. Подъем сывороточного уровня IL-6 информативен в диагностике сепсиса, связанного с перитонитом. У детей с перитонитом содержание IL-6 до и через сутки

после операции, превышающее 500 мкг/мл, служит маркером сепсиса и предсказывает длительный послеоперационный период [35]. Ранее уже указывали на IL-6 и IL-8 как на ранние маркеры угрожающих жизни инфекций у детей с онкологическими заболеваниями. Эти цитокины имеют значение и в установлении возбудителя сепсиса, так как их концентрации оказались значительно выше у детей с бактериемией грам-отрицательными, чем грам-положительными бактериями [37]. Расширенная панель из 17 цитокинов использована у детей и подростков (от 1 до 19 лет) с ожогом более 40% поверхности тела для выявления группы высокого риска развития сепсиса и последующей гибели. В целом, значительный подъем сывороточных концентраций IL-6, IL-8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), IFN- γ , TNF- α , IL-12p70 и IL-10 зафиксирован у пациентов, умерших впоследствии от сепсиса, по сравнению с больными, избежавшими сепсиса и выжившими. Но методом математического анализа выделена особая комбинация трех цитокинов – повышенных уровней IL-6 и IL-12p70 при сниженном содержании TNF- α , которая достоверно предсказывает гибель от сепсиса [22].

У взрослых больных с сепсисом наблюдается системная гиперпродукция как провоспалительного цитокина TNF- α , так и противовоспалительного цитокина IL-10. При этом высокие сывороточные концентрации обоих медиаторов коррелируют с признаками полиорганной недостаточности [24]. Другие авторы считают более информативным соотношение IL-10/TNF- α , прогрессирующий рост которого связан с нарастанием тяжести состояния, развитием полиорганной недостаточности и гибелью больных [18]. Послеожоговый сепсис также сопровождается увеличением в крови концентрации IL-10, причем наиболее сильный подъем отмечен у умерших впоследствии больных [58]. Концентрации IL-6, IL-8, TNF- α и IL-10 прямо коррелируют с тяжестью болезни и значительно выше у больных с септическим шоком, чем у пациентов с тяжелым сепсисом без шока [52]. Ранее было предложено для подтверждения шока у больных с острой менингококковой инфекцией использовать плазменные концентрации растворимых рецепторов TNF- α (sTNF-RI и sTNF-RII), содержание которых остается повышенным в течение 5-6 суток, тогда как уровень самого TNF- α резко падает уже через 12 часов после поступления больного в стационар [57]. По данным других авторов, отдаленное развитие септического шока можно предсказать по снижению уровню mRNA для IFN- γ и TNF- α (но не IL-12p35, IL-10 и IL-4) на 7-й день пребывания больных в палате интенсивной терапии. Выжившие пациенты имели значительно большее число копий mRNA для TNF- α , чем впоследствии умершие [43].

Сообщают о высокой информативности IL-6 в клинике сепсиса. Гиперпродукция IL-6 (>1000 пкг/мл)

ассоциирована с экспрессией маркеров активации на поверхности моноцитов, усилением фагоцитоза и секрецией ими больших количеств TNF- α и IL-8. Однако сохранение такого уровня IL-6 в плазме крови в течение первых трех дней предвещает гибель больных, тогда как у выживших пациентов он быстро снижается. Авторы заключают, что содержание IL-6 в крови является более надежным прогностическим параметром в ранней фазе сепсиса, чем экспрессия молекул активации на моноцитах [51]. Определение уровня IL-6 (но не TNF- α) в сыворотке крови пациентов может быть использовано для дифференциальной диагностики сепсиса и острого панкреатита [34]. У больных пневмонией, осложненной сепсисом, высокий риск летального исхода предвещает сочетание высоких концентраций провоспалительного цитокина IL-6 (но не TNF- α) и противовоспалительного – IL-10 в плазме крови [32].

Сравнение концентраций IL-8, IL-6, IL-1 β , TNF- α , IL-12p70, PCT и CRP в сыворотке крови больных через 24 часа после начала сепсиса позволило выделить подъем IL-8 в качестве наилучшего раннего маркера тяжести болезни, органной недостаточности и предиктора летального исхода в течение 28 дней [38]. С такой же целью предлагают использовать содержание в сыворотке крови фактора ингибции миграции макрофагов (MIF) – провоспалительного цитокина и регулятора продукции гормонов стресса, который рассматривают как новую мишень в лечении сепсиса. У детей и взрослых с тяжелым сепсисом, вызванным *Neisseria meningitidis* или другими грам-отрицательными бактериями, концентрации MIF остаются повышенными в течение нескольких дней и коррелируют с тяжестью болезни, развитием шока и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). При менингококковом сепсисе содержание MIF положительно коррелирует с уровнем адренокортикотропного гормона (АКТГ) и отрицательно – с уровнем кортизола и соотношением кортизол/АКТГ, что иллюстрирует дисрегуляцию оси гипофиз-надпочечники. Высокий уровень MIF ассоциирован с быстрым фатальным исходом [20]. В подтверждение этого другие исследователи сообщают, что высокий первоначальный уровень MIF и значительный его рост ко второму дню пребывания в клинике предвещает раннюю (в течение 3-7 суток) гибель пациентов с тяжелым сепсисом [17]. У пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (SIRS) и сепсиса развитие ДВС связано с накоплением в циркуляции MIF и TNF- α . Повышенные концентрации MIF и TNF- α у больных с ДВС сочетаются с синдромом множественных органных дисфункций и предвещают летальный исход при SIRS и сепсисе [25].

Ряд исследователей акцентирует внимание на патогенетической роли IL-18 в развитии септических состояний, имея в виду возможность практического использования этого параметра. Уровни IL-18 и IL-10

в перитонеальной жидкости больных с перитонитом находятся в прямой корреляции с тяжестью его проявлений. Отмечена достоверная связь подъема IL-18 с наличием SIRS, выделением возбудителя и развитием органной недостаточности. В то же время рост концентраций IL-10 связан прямой зависимостью только с выделением возбудителя из брюшной полости [29]. Накопление IL-18 в циркуляции прямо связано с содержанием CRP, количеством лейкоцитов и маркирует развитие сепсиса у хирургических больных [59].

Цитокины в клинике некротических острых инфекций

Нами выделены параметры цитокинового статуса, прогнозирующие неблагоприятное течение иерсиниозной инфекции (псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз) у детей. Дефицит IFN- γ в сочетании с избыточной системной продукцией TNF- α в остром периоде болезни предвещают затяжное или рецидивирующее течение инфекции [4]. Вероятно, при иерсиниозах основной защитный механизм связан с ответом Th1-типа, и в условиях его недостаточности происходит дополнительная стимуляция продукции провоспалительных монокинов под воздействием возбудителя. У взрослых, инфицированных кишечным патогеном *Helicobacter pylori*, клиническое течение инфекции определяется взаимодействием между факторами вирулентности возбудителя и системой регуляторных цитокинов. Предложена математическая формула, с достоверностью выше 90% определяющая клинический исход (гастрит или язва 12-перстной кишки) инфицирования *Helicobacter pylori* и состоящая из 3 функций – фактора вирулентности *saq A*, индекса IL-12/IL-10 и индекса IFN- γ /IL-4 [49].

Благоприятное течение эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) характерно для детей с выраженным ответом провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-8 и IFN- γ в первой декаде заболевания. В случае же примерно втрое сниженного сывороточного уровня этих цитокинов инфекция приобретает хроническое течение. Однако хроническое течение безэритемной формы ИКБ предсказывают иные параметры, а именно изначально высокие концентрации TNF- α и IL-4, что свидетельствует о своеобразии иммунопатогенеза этой редкой, нетипичной формы данной инфекции [4].

Активно проводится поиск патогенетически значимых цитокинов при пневмониях у детей и взрослых. Изучена взаимосвязь сывороточных концентраций цитокинов с этиологией и клиническими проявлениями внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidophila pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, вирусами, или смешанной этиологии у детей. Из 15 цитокинов лишь уровень IL-6 соответствует клиническим индикаторам тяжести болезни, что подчеркивает его особую патогенетическую роль в развитии легочного воспаления. Ни

один из цитокинов в отдельности не может дифференцировать возбудителя пневмонии, хотя имеются особенности цитокинового профиля в зависимости от этиологии процесса [41]. Другие авторы сообщают, что, несмотря на различия этиологии внебольничной и госпитальной пневмонии у детей, подъем сывороточных концентраций IL-6, IL-8 и CRP сопоставим [56]. Эти данные ясно указывают на нецелесообразность измерения концентраций цитокинов с целью уточнения этиологии пневмонии.

Однако сывороточный уровень IL-6 с успехом может быть использован для прогноза эффекта терапии и гибели пациентов от пневмонии, приобретенной в отделении интенсивной терапии. Повышенное содержание IL-6 в начале пневмонии является независимым предиктором нечувствительности к терапии антибиотиками, а позднее – предсказывает летальный исход [30]. Отмечают высокую прогностическую ценность нового метода (PicoScan) определения IL-6 в полуколичественной и визуальной интерпретации для оценки риска развития пневмонии у больных с тяжелой травмой головы [48].

Непосредственное участие цитокинов и хемокинов в организации локального воспаления объясняет высокую клиническую информативность их определения в секретах органов-мишеней инфекционного поражения [3]. В частности, в дополнение к клинической диагностике воспалительных заболеваний органов таза у женщин находили полезным измерение концентрации IL-6 не только в плазме крови, но и в секрете шейки матки [46]. У женщин, инфицированных *Chlamydia trachomatis*, цервикальный уровень IFN- γ является лучшим предиктором бесплодия, чем IgA-антитела к белкам теплового шока хламидий или CRP в сыворотке крови [12].

Немногочисленные работы посвящены прогностической ценности определения цитокинов при протозойных инфекциях и микозах. Рецидивирующее течение приобретенного токсоплазмоза у детей можно предвидеть по относительно низкому сывороточному уровню IFN- γ при первом обследовании [5]. В патогенезе тропической малярии, которая является одной из ведущих причин детской заболеваемости и смертности в эндемичных областях Африки, особую роль играет конститутивная способность к продукции MIF. Показано, что тяжелая малярия ассоциирована с дефицитом ответа MIF и что априорное определение базального сывороточного уровня самого цитокина и уровня MIF-транскриптов в мононуклеарах периферической крови детей может быть использовано для прогноза тяжести малярии в случае заражения [13].

Паракокцидиомикоз (PCM) сопровождается системной продукцией целого ряда медиаторов, среди которых IL-18, IL-12, лиганды хемокинов CXCL9 и CXCL10, растворимые рецепторы TNF (sTNF-RI и sTNF-RII), sICAM-1. При этом только концентрации IL-18 и sTNF-R отличают ювенильную форму PCM от

PCM у взрослых: подъем IL-18 и sTNF-RII гораздо более выражен у юных пациентов, тогда как продукция sTNF-RI в большей мере стимулирована у взрослых. При ювенильной форме PCM сывороточные уровни IL-18 и sTNF-RII могут использоваться как маркеры клинической тяжести инфекции [19].

Значительный пул данных накоплен в области возможного клинического применения параметров цитокинового профиля при вирусных инфекциях у детей и взрослых. Уже более 10 лет назад активно изучали связь сывороточного уровня цитокинов с клиническим течением ВИЧ-инфекции. Сравнивали показатели цитокинового статуса ВИЧ-инфицированных лиц без клинических проявлений инфекции и больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (AIDS). Как выяснилось, различия касаются не только баланса Th1/Th2 цитокинов, но и цитокинового звена врожденного иммунитета. Лишь отдельные больные с AIDS имели в крови определяемый уровень IL-1 β и TNF- α , тогда как бессимптомная ВИЧ-инфекция сопровождалась значительной активацией системной продукции IL-1 β , TNF- α и IL-8. Однако наиболее разительно отличались концентрации естественных антагонистов цитокинов – рецепторного антагониста IL-1 β (IL-1 β Ra) и растворимого рецептора TNF- α (TNFsR55). Маркером асимптомной ВИЧ-инфекции была гиперпродукция обоих антагонистов, в то время как у пациентов с AIDS оба показателя не отличались от базального уровня [53]. С другой стороны, длительный мониторинг уровня хемокинов MIP-1 α , MIP-1 β и RANTES не выявил различий у больных с AIDS и пациентов с непрогрессирующей ВИЧ-инфекцией сопоставимых сроков инфицирования [40]. В сообщениях последнего времени уже содержатся конкретные рекомендации к использованию тех или иных параметров цитокинового статуса в слежении за ВИЧ-инфекцией. Установлено, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции постепенно снижается уровень IL-2 и, напротив, растут концентрации IL-6 и IL-10. Подъем уровня IL-6 особо выражен при присоединении оппортунистических инфекций. Авторы считают необходимым динамическое измерение уровня этих трех цитокинов у пациентов с ВИЧ-инфекцией [45]. Обнаружено, что содержание IL-7 значительно ниже у лиц с долговременным отсутствием прогрессирования ВИЧ-инфекции, чем у пациентов, которые потеряли это состояние в течение ближайших 3 лет. На этом основании предлагают использовать сывороточную концентрацию IL-7 для прогноза стабильности латентной фазы ВИЧ-инфекции [23]. Из 13 изученных цитокинов и растворимых рецепторов лишь два показателя могут служить индикаторами эффективности антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов: устойчивое снижение уровня sCD30 (маркер Th2-типа иммунного ответа) и возрастание уровня IFN- γ (в обратной корреляции с вирусной нагрузкой) через год после начала терапии [47].

Значительное внимание уделяют оценке результативности определения цитокинов при энтеровирусных и респираторно-вирусных инфекциях. Параллельное измерение концентраций IL-18 и IFN- γ в сыворотке крови и фекалиях детей, переносящих ротавирусный энтерит, выявило их значительный подъем в сравнении с базальным уровнем. При этом клинические корреляты этих двух цитокинов Th1-ответа неодинаковы: установлена достоверная обратная связь между сывороточным уровнем IFN- γ и частотой рвоты, а также между содержанием IL-18 в фекалиях и частотой диареи. Вероятно, в острую фазу инфекции локальный IL-18 точнее, чем IFN- γ , маркирует ранний ответ Th1-типа на местном уровне, а сывороточный IFN- γ – системный Th1-ответ, недостаточность которого ведет к усугублению общеинфекционного синдрома в виде рвоты [26]. Энтеровирусы способны вызывать серозный менингит, чаще всего у детей. Для дифференцировки серозного менингита от менингококкового предлагают использовать дополнительный критерий в виде относительно низкого содержания в ликворе провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-8 [11].

Среди острых респираторно-вирусных инфекций не ослабевает интерес иммунологов к инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (RSV) и особенно тяжело протекающей у детей раннего возраста. Развитие бронхоолита у детей первых двух лет жизни, переносящих RSV-инфекцию, ассоциировано с мощным воспалительным ответом иммунной системы слизистых респираторного тракта. При этом длительность периода гипоксии обратно пропорциональна концентрациям IL-6, IL-8, IFN- γ , MIP-1 β и IL-10 в назальных смывах при поступлении ребенка в стационар. Таким образом, ориентируясь на перечисленные показатели, лечащий врач может заранее планировать продолжительность терапии кислородом [14]. Параллельное определение концентраций 27 иммунных медиаторов в плазме и назофарингеальном аспирате детей с RSV-инфекцией выявило различия ответа цитокинов на местном и системном уровнях. На мукозальном уровне преобладает стимуляция медиаторов врожденного иммунитета, цитокинов Th2-типа и CXCL (над CC) хемокинов. В то же время тяжесть болезни в большей степени коррелирует с уровнем цитокинов IL-8, MIP-1 α , факторов роста PDGFbb и VEGF в плазме пациентов [15]. При тяжелом гриппе А у взрослых на 3-4-й день болезни развивается гиперцитокинемия с 3-5-кратным ростом концентраций IL-6, IL-8, IP-10, MIG в сравнении с базальным уровнем, в прямой корреляции с вирусной нагрузкой в назофарингеальном аспирате. При этом подъем IL-6 наиболее клинически значим, так как независимо от других факторов ассоциирован с продолжительной госпитализацией [36].

Характерные взаимосвязи раннего ответа цитокинов с дальнейшим течением инфекции обнару-

жены нами при остром инфекционном мононуклеозе, вызванном вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) у детей. Слабый ответ цитокинов TNF- α , IL-8 и IFN- γ на первой неделе заболевания достоверно прогнозирует возникновение рецидива болезни в постинфекционном периоде. Дефицит IL-8 и IFN- γ (но не TNF- α), сохраняющийся в периоде ранней реконвалесценции (3-4-я неделя болезни), также предсказывает рецидивирующее течение ВЭБ-инфекции [9]. Отсюда следует, что некоторые параметры цитокинового статуса имеют прогностическую значимость не только в остром периоде болезни, но и на более поздних сроках. Представляется чрезвычайно важным, что профиль собственного иммунного ответа пациента существенно влияет на эффективность иммунотерапии [7]. В подтверждение этого нами установлено, что при острой ВЭБ-инфекции клинический эффект виферона гораздо более выражен у детей с «клеточными», чем с «гуморальными» вариантами иммунного ответа. Надежным критерием прогноза резистентности к терапии вифероном может служить относительно низкий или даже «нормальный» уровень IFN- γ в первую неделю заболевания [10].

Острые вирусные гепатиты В и С (ВГВ и ВГС) у подростков при благоприятном исходе характеризуются выраженной продукцией *in vivo* провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-8, а также цитокина Th1 IFN- γ . Затяжное течение ВГВ или переход ВГС в хроническую форму имеют место у детей с ослабленным системным ответом провоспалительных цитокинов на первом месяце болезни. При этом недостаток синтеза IL-1 β , IL-8 и IFN- γ , очевидно, нарушает ранний этап элиминации обоих вирусов. В отличие от этого модуляции синтеза TNF- α и IL-4 неоднозначны в зависимости от этиологии гепатита. Затяжному течению ВГВ соответствует изначально низкая концентрация этих двух цитокинов, тогда как хроническому течению ВГС – наоборот, относительно высокая [6]. Хорошо известно, что терапия хронического ВГ не всегда успешна, что связано с особенностями собственного противовирусного иммунного ответа у разных лиц. По нашим данным, терапия хронических ВГ В и С интералем (рекомбинантный IFN-2 α) успешна лишь у тех пациентов, которые в фазу умеренной активности процесса имеют выраженный ответ Th1-типа, что удостоверяет повышенный уровень IFN- γ . С другой стороны, эффективность проводимого курса терапии также можно контролировать по изменению концентраций IFN- γ в ходе лечения [6].

Неблагоприятное течение большинства вирусных и бактериальных инфекций, по-видимому, обусловлено слабым ответом Th1-типа в острой фазе болезни, о чем свидетельствует дефицит в циркуляции IFN- γ по сравнению с уровнем этого цитокина у больных с гладким течением инфекции [8]. Особая роль IFN- γ в предсказании дальнейшего течения инфекции обусловлена множеством функций, которые

выполняет этот главный медиатор клеточного типа иммунного ответа, секретируемый в первые дни инфекции ЕК клетками, а по мере развертывания адаптивного ответа – Т-хелперами 1 типа.

В современной литературе обсуждаются перспективы оценки цитокинового звена иммунитета в диагностике и прогнозе течения инфекций. К примеру, расширенная за счет цитокинов стратегия обследования новорожденных ведет к улучшению диагностики перинатальной патологии, снижая необоснованное применение антибиотиков и связанные с ним осложнения [28, 60]. С другой стороны, оценка продукции главных цитокинов врожденного и адаптивного иммунитета в остром периоде инфекции дает возможность предсказать дальнейшее ее течение и исход. Раннее выявление больных с повышенным риском развития осложнений острого периода, затяжного, рецидивирующего или хронического течения

инфекции позволяет врачу своевременно провести коррекцию терапии [4, 35]. Сывороточный уровень провоспалительных цитокинов целесообразно измерять и у больных с иной патологией для прогноза и предупреждения тяжелых инфекционных осложнений основного процесса [22, 37, 48, 59]. В ряде случаев определение цитокинов позволяет разграничить инфекционную и неинфекционную патологию, улучшает дифференциальную диагностику различных воспалительных заболеваний [1, 11, 34]. Важным практическим аспектом оценки цитокинового звена иммунного ответа является возможность предсказать нечувствительность пациента к тому или иному способу терапии и заранее скорректировать план лечения [6, 10, 30]. Целесообразен также мониторинг динамики уровней отдельных критических цитокинов в ходе лечения, который позволяет своевременно установить наличие или отсутствие положительного клинического эффекта терапии [47].

Литература

1. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода. *Педиатрия* 2007; 86(1): 116-118.
2. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы. *Цитокины и воспаление* 2007; 6(2): 26-34.
3. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. *Цитокины и воспаление* 2003; 2(3): 20-35.
4. Железникова Г.Ф., Иванова В.В. Значение иммунологических исследований при инфекционных болезнях у детей. *Детские инфекции* 2007; 3: 7-16.
5. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Ушакова Г.М. и др. Иммунологический прогноз рецидивирующего течения токсоплазмоза у детей. *Иммунология Урала* 2006; 5(1): 50-51.
6. Железникова Г.Ф., Горячева Л.Г., Шилова И.В., Монахова Н.Е. Цитокины в прогнозе течения и эффективности терапии вирусных гепатитов В и С у детей. *Рос. Иммунол. Журн.* 2007; 1/10(3-4): 283-285.
7. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2007. – 256 с.
8. Железникова Г.Ф. Роль гамма-интерферона в иммунопатогенезе инфекций. *Клин. лаб. диагностика* 2008; 4: 3-8.
9. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Аксенов О.А. и др. Инфекционный мононуклеоз: клиника, патогенез, новое в диагностике и терапии. *Инфекционные болезни* 2004; 2(4): 5-12.
10. Левина А.С., Железникова Г.Ф., Иванова В.В. и др. Клинические проявления острой ВЭБ-инфекции и эффект терапии вифероном у детей с разными вариантами иммунного ответа. *Мед. Иммунол.* 2006; 8(2-3): 446.
11. Молочный В.П., Новик Е.С., Обухова Г.Т. Цитокиновый статус ликвора у детей с менингококковым и энтеровирусным менингитами. *Детские инфекции* 2007; 2: 10-12.
12. Agrawal T., Vats V., Salhan S., Mittal A. Local markers for prediction of women at higher risk of developing sequelae to Chlamydia trachomatis infection. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 57(2): 153-159.
13. Awandare G., Kremsner P., Hittner J. et al. Higher production of peripheral blood macrophage migration inhibitory factor in healthy children with a history of mild malaria relative to children with a history of severe malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007; 76(6): 1033-1036.
14. Bennett B., Garofalo R., Cron S. et al. Immunopathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J. Infect. Dis.* 2007; 195(10): 1532-1540.
15. Bermejo-Martin J., Garcia-Arevalo M., De Leiarazu R. et al. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children. *Eur. Cytokine Netw.* 2007; 18(3): 1162-1167.
16. Briassoulis G., Papassotiropoulos I., Mavrikiou M. et al. Longitudinal course and clinical significance of TGF- β 1, sL- and sE-selectins and sICAM-1 levels during severe acute stress in children. *Clin. Biochem.* 2007; 40(5-6): 299-304.

17. Chuang C., Wang S., Chen W. et al. Increases in serum macrophage migration inhibitory factor in patients with severe sepsis predict early mortality. *Shock* 2007; 27(5): 503-506.
18. Cogos C., Drosou E., Bassaris H., Skoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J. Inf. Dis.* 2000; 181(1): 176-180.
19. Corvino C., Mamoni R., Fagundes G., Blotta M. Serum IL-18 and soluble tumour necrosis factor receptor 2 are associated with disease severity in patients with paracoccidiomycosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 147(3): 483-490.
20. Emonts M., Sweep F., Grebenchtchikov N. et al. Association between high levels of blood macrophage migration inhibitory factor, inappropriate adrenal response, and early death in patients with severe sepsis. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44(10): 1321-1328.
21. Fida N., Al-Mughales J., Fadelallah M. Serum concentrations of IL-1 α , IL-6 and TNF- α in neonatal sepsis and meningitis. *Saudi Med. J.* 2006; 27(10): 1508-1514.
22. Finnerty C., Herndon D., Chinkes D., Jeschke M. Serum cytokine differences in severely burned children with and without sepsis. *Shock* 2007; 27(1): 4-9.
23. Fluor C., Rethi B., Thang P. et al. Relations between serum IL-7 concentrations and lymphopenia upon different levels of HIV immune control. *AIDS* 2007; 21(8): 1048-1050.
24. Friedman G., Jankowsky S., Marchant A. et al. Blood IL-10 levels paralleled the severity of septic shock. *J. Crit. Care* 1997; 12(4): 183-187.
25. Gando S., Sawamura A., Hayakawa M. et al. High macrophage migration inhibitory factor levels in disseminated intravascular coagulation patients with systemic inflammation // *Inflammation* 2007; 30(3-4): 118-124.
26. Gao Y., Jin Y., Liu Y., Ye X. Variation and significance of serum and stool IL-18 and IFN- γ levels in children with rotavirus enteritis. *Zhongguo Dang Dai Er Le Za Zhi* 2006; 8(4): 304-306.
27. Hattori Y., Nakanishi T., Ozaki Y. et al. Uterine cervical inflammatory cytokines, IL-6 and IL-8, as predictors of miscarriage in recurrent cases. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 58(4): 350-357.
28. Horisberger T., Harbarth S., Nadal D. et al. G-CSF and IL-8 for early diagnosis of sepsis in neonates and critically ill children – safety and cost effectiveness of a new laboratory prediction model: study protocol of a randomized controlled trial. *Crit. Care* 2004; 8(6): 443-450.
29. Ikuta S., Ono S., Kinoshita M. et al. IL-18 concentration in the peritoneal fluid correlates with the severity of peritonitis. *Am. J. Surg.* 2003; 185(6): 550-555.
30. Ioanas M., Ferrer M., Cavalcanti M. et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit. Care Med.* 2004; 32(4): 938-945.
31. Kalinka J., Krajewski P., Sobala W. et al. The association between maternal cervicovaginal proinflammatory cytokines concentrations during pregnancy and subsequent early-onset neonatal infection. *J. Perinat. Med.* 2006; 34(5): 371-377.
32. Kellum J., Kong L., Fink M. et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis Study. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167(15): 1655-1663.
33. Kosabas E., Sarikcioglu A., Aksaray N. et al. Role of procalcitonin, C-reactive protein, IL-6, IL-8 and TNF- α in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk. J. Pediatr.* 2007; 49(1): 7-20.
34. Koussoulas V., Tzivras M., Karagianni V. et al. Monocytes in systematic inflammatory response syndrome: differences between sepsis and acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2006; 41(12): 6711-6714.
35. Latifi S., O'Riordan M., Levine A., Stallion A. Persistent elevation of serum IL-6 in intraabdominal sepsis identifies those with prolonged length of stay. *J. Pediatr. Surg.* 2004; 39(10): 1548-1552.
36. Lee N., Wong C., Chan P. et al. Hypercytokinemia and hyperactivation of phospho-p38 mitogen-activated protein kinase in severe human influenza A virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45(6): 723-731.
37. Lernbecher T., Venzon D., de Haas M. et al. Assessment of measuring circulating levels of IL-6, IL-8, C-reactive protein, soluble Fc γ R type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29(2): 414-419.
38. Livaditi O., Kotanidou A., Psarra A. et al. Neutrophil CD64 expression and serum IL-8: sensitive early markers of severity and outcome in sepsis. *Cytokine* 2006; 36(5-6): 283-290.
39. Ly N., Rifas-Shiman S., Litonjua A. et al. Cord blood cytokines and acute lower respiratory illnesses in the first year of life. *Pediatrics* 2007; 119(1): 171-178.
40. McKenzie S., Dallalio G., North M. et al. Serum cytokine levels in patients with non-progressing HIV infection. *AIDS* 1996; 10(9): F29-33.
41. Michelow I., Katz K., McCracken G., Hardy R. Systemic cytokine profile in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42(7): 640-645.
42. Ng P., Chui K., Leung T. et al. IP-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2007; 61(1): 93-98.
43. O'Dwyer M., Mankan A., Stordeur P. et al. The occurrence of severe sepsis and septic shock are related to distinct patterns of cytokine gene expression. *Shock* 2006; 26(6): 544-550.
44. Petrakou E., Mouchtouri A., Levi E. et al. Interleukin-8 and monocyte chemotactic protein-1 mRNA expression in perinatally infected and asphyxiated preterm neonates. *Neonatology* 2007; 91(2): 107-113.

45. Rao H., Feng L., Li D. et al. Clinical observation of the changes of serum helper T-lymphocytes (Th) cytokines in patients with HIV-infection and opportunistic infection. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2007; 41(1): 42-45.
46. Richter H., Holley R., Andrews W. et al. The association of IL-6 with clinical and laboratory parameters of acute pelvic inflammatory disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181(4): 940-944.
47. Sadeghi M., Salsal C., Daniel V. et al. Short communication: decreasing soluble CD30 and increasing IFN- γ plasma levels are indicators of effective highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2007; 23(7): 886-890.
48. Schlosser H., Volk H., Splettstusser G. et al. A new qualitative IL-6 bedside test can predict pneumonia in patients with severe head injury – comparison to the standard Immulite test and a semiquantitative bedside test. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2007; 19(1): 5-9.
49. Serrano C., Diaz M., Valdivia A. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* virulence factors and regulatory cytokines as predictors of clinical outcome. *Microbes. Infect.* 2007; 9(4): 428-434.
50. Skrablin S., Lovric H., Banovic V. et al. Maternal plasma IL-6, IL-1 β and C-reactive protein as indicators of tocolysis failure and neonatal outcome after preterm delivery. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2007; 20(4): 335-341.
51. Spittler A., Razenberger M., Kupper H. et al. Relationship between IL-6 plasma concentration in patients with sepsis, monocyte phenotype, monocyte phagocytic properties, and cytokine production. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31(6): 1338-1348.
52. Sundén-Cullberg J., Norrby-Teglund A., Rouhiainen A. et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2005; 33(3): 564-573.
53. Thea D., Porat R., Nagimbi K. et al. Plasma cytokines, cytokine antagonists, and disease progression in African women infected with HIV-1. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124(8): 757-762.
54. Torbé A., Czajka R., Kordek A. et al. Maternal serum proinflammatory cytokines in preterm labor with intact membranes: neonatal outcome and histological associations. *Eur. Cytokine Netw.* 2007; 18(2): 102-107.
55. Torbé A., Czajka R., Kordek A. et al. Value of vaginal fluid proinflammatory cytokines for the prediction of early-onset neonatal infection in preterm premature rupture or the membranes. *J. Interferon Cytokine Res.* 2007; 27(5): 393-398.
56. Tumgor G., Celik U., Alabaz D. et al. Aetiological agents, IL-6, IL-8 and CRP concentrations in children with community- and hospital-acquired pneumonia. *Ann. Trop. Paediatr.* 2006; 26(4): 285-291.
57. Van Deuren M., Frieling J., van der Ven-Jongekrijg J. et al. Plasma patterns of TNF- α and TNF soluble receptors during acute meningococcal infections and the effect of plasma exchange. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26(4): 918-923.
58. Yeh F., Lin W., Shen H. Changes in circulating levels of an anti-inflammatory cytokine IL-10 in burned patients. *Burns* 2000; 26(5): 454-459.
59. Zaki M., Elgendy M., El-Mashad N., Farahat M. IL-18 level correlates with development of sepsis in surgical patients. *Immunol. Invest.* 2007; 36(4): 403-411.
60. Zuppa A., Calabrese V., D'Andrea V. et al. Evaluation of C reactive protein and others immunologic markers in the diagnosis of neonatal sepsis. *Minerva Pediatr.* 2007; 59(3): 267-274.

Поступила в апреле 2008 г.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕВРОПАТИЙ ЛИЦЕВОГО НЕРВА У ДЕТЕЙ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Н.В.Скрипченко*, Д.А.Голяков**, Н.Ф.Пульман*,
М.В.Иванова*, В.В.Карасев*, М.В.Савина*

* - ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Росздрава», Санкт-Петербург

** - ГУЗ Архангельская областная клиническая больница, Архангельск

THE CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND THERAPEUTIC PECULIARITIES OF FACIAL NERVE NEUROPATHY IN CHILDREN AND YOUNG PEOPLE

N.V.Skripchenko*, D.A.Golyakov**, N.F.Pulman*,
M.V.Ivanova*, V.V.Karasev*, M.V.Savina*

* - Children Infection Research Institute, Ministry of Russian Public Health, St.-Petersburg

** - Arkhangelsk regional clinical hospital

Невропатии лицевого нерва у детей и лиц молодого возраста составляют 25% часть инфекционных заболеваний нервной системы. Приведены обобщенные результаты наблюдения за 112 пациентами с невропатией лицевого нерва, из них 87 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, получавших лечение в клинике нейроинфекций НИИ детских инфекций и 25 пациентов молодого возраста от 18 до 55 лет, получавших лечение в неврологическом отделении Архангельской областной клинической больницы. Уточнены эпидемиологические особенности невропатии лицевого нерва в зависимости от возраста. Показана гетерогенность клинической картины невропатии лицевого нерва в зависимости от возраста, этиологии и степени тяжести заболевания. Включение в терапию этиотропных препаратов в сочетании с нестероидным противовоспалительным средством позволяет повысить эффективность лечения и снизить вероятность рецидивирующего течения невропатии лицевого нерва.

Ключевые слова: невропатия лицевого нерва, клиническая картина, дети, лица молодого возраста, лечение.

Facial nerve neuropathies of children and young people form j of the infectious diseases of nervous system. The article gives the generalized results of observing 112 patients with facial nerve neuropathy, 87 of them are children aged 1 to 17 years who underwent medical treatment in Neuroinfection department of the Pediatric Infection Institute, and 25 of them are young patients aged 18 to 55 years who underwent treatment in Arkhangelsk regional clinical hospital. The epidemiological peculiarities of facial nerve neuropathy according to age are specified. The heterogeneity of clinical presentation of facial nerve neuropathy is shown, which depends on person's age, etiology and the degree of illness severity. Therapy which includes etiotropic medications combined with nonsteroidal resolvent allows to increase the efficiency of treatment and to reduce the possibility of recurrent facial nerve neuropathy.

Key words: facial nerve neuropathy, clinical presentation, children, young people, treatment.

Введение

Периферическая нервная система является самой уязвимой для поражения структурой в силу своей распространенности. Краниальные невропатии, среди которых ключевое значение имеют невропатии лицевого нерва (НЛН) – самая часто встречаемая патология не только у детей (21-30% от всех заболеваний периферической нервной системы воспалительного генеза), но и у взрослых (13-25 случаев на 100 тыс. населения или 2-5%) [1]. Причем доказано, что причинами

заболевания могут быть как новообразования, травмы, ангиопатия при артериальной гипертензии и сахарном диабете, последствия хирургических вмешательств, так и инфекции среднего уха, синуситы, паротит, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. У детей инфекционные причинно-значимые факторы составляют до 75% случаев. Известно, что инфекционные возбудители обуславливают не только структурные изменения нервных клеток, но и высту-

пают в качестве стрессорных причин, вызывающих мобилизацию систем неспецифической резистентности организма и ингибирование иммунных реакций. По данным разных авторов в этиологии НЛН в 11-35% случаев имеют значение энтеровирусы, у 25% - вирусы гриппа, в 15% - аденовирусы [2,7,9]. Герпесвирусная инфекция, по данным N.Yanagihara (1984) имеет место у 8-15% пациентов. Установлена этиологическая роль вирусов полиомиелита, Коксаки, ЕСНО, ветряной оспы, описаны многочисленные случаи при туберкулезе, сифилисе, малярии, кори, скарлатины, дифтерии, коклюше, ревматизме, лепре, саркоидозе [7], в тоже время тяжелое поражение и неблагоприятное течение болезни описано при герпетической и боррелиозной этиологии невropатии лицевого нерва [8]. Частота и преимущественность поражения лицевого нерва при инфекционном заболевании в значительной степени определяется его возрастными анатомо-физиологическими особенностями с повышенной ранимостью нерва в узком (средний диаметр у детей 1,2 мм) извитом костном канале пирамидки височной кости. Ствол лицевого нерва занимает до 70% площади поперечного сечения этого канала, остальное пространство выполнено рыхлой соединительной тканью. А в вертикальной части ствол нерва покрыт крепкими, концентрически охватывающими его коллагеновыми волокнами, способствующими повреждению при набухании [5,9]. Кровоснабжение нерва на данном участке осуществляется только через конечные веточки каменной и шилососцевидной артерий.

Известно, что от других патологических состояний нервной системы заболевание отличается тем, что частыми исходами НЛН являются затяжное течение болезни, неполное восстановление прозопареза с формированием косметического дефекта, возможные рецидивы, осложнения с появлением синкинезий или контрактур мимических мышц. Так, по данным разных авторов, затяжное течение с возможным неполным восстановлением прозопареза отмечалось у 45-60% пациентов [2,6,7,8]. Неполное восстановление функции мимических мышц составляет, по данным М.А.Ващенко (1974) и А.К.Попова (1968) до 40%, М.А.Фарбера (1991) - до 25%, В.С.Лобзина (1996) - до 32%, В.П.Зыкова (2006) - до 30% случаев. Рецидивирующая НЛН встречается как проявление идиопатической формы, так и в рамках локального ангионевротического отека лица - синдром Мелькерссона-Розенталя. Рецидивирующему течению заболевания способствуют инфекционно-аллергические факторы и, возможно, наличие врожденной узости костного канала лицевого нерва. Патогенез рецидивирующего течения лучше всего объясняется лимфогенной теорией [7]. Рецидивирующие НЛН наблюдаются как в молодом, так и в пожилом возрасте, встречаются с одинаковой частотой как среди мужчин, так и среди женщин. По литературным данным частота рецидивирующего течения НЛН со-

ставила: у Hubschmann (1894) и Bernhardt (1880) 6,6-7%, у Fuchs (1927) - 4,4%, у А.К.Попова (1968) - 3,3%, у К.Г.Уманского (1974) - 7-11%, у А.П.Зинченко (1986) - до 15% [6]. По данным М.А.Ващенко (1974) осложнения НЛН с формированием контрактур и синкинезий мимических мышц встречаются у 12-32%, а по данным В.С.Лобзина (1996) у 20-32% пациентов. До настоящего времени нет единой точки зрения на лечение НЛН. Обсуждается вопрос использования патогенетических и симптоматических способов лечения с применением дегидратационных, сосудистых, нейрометаболических, антигипоксантных и антихолинэстеразных препаратов, физиотерапии, ГБО [4]. Разные авторы (А.К.Попов, М.В.Ващенко, Н.Н.Яхно, В.П.Зыков, М.А.Фарбер и др.) описывают эффективность использования глюкокортикостероидных гормонов в остром периоде НЛН, однако целесообразность их применения с противотечной целью неоднозначна и ограничена некоторыми противопоказаниями. Общепринято, что лечение инфекционной невropатии герпетической этиологии предусматривает использование препарата ацикловир [3]. Анализ литературы показал, что применение ацикловира при герпетической этиологии заболевания способствовало улучшению исходов в 1,4 раза. Данный препарат эффективен только при герпетической этиологии невropатии, доля которой составляет 8-15%, в то время как большинство инфекционных невropатий вызывается другими вирусами, не чувствительными к ацикловиру. Высокая частота затяжного течения НЛН требует дальнейшего совершенствования способов лечения и улучшения их исходов.

Целью исследования явилось уточнение клинико-эпидемиологических особенностей НЛН у детей и лиц молодого возраста и совершенствование терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 112 пациентов с НЛН, из них 87 детей в возрасте от 1 года до 17 лет и 25 пациентов молодого возраста 18 лет и старше (до 55 лет). Все больные находились на лечении в стационаре: дети в клинике нейроинфекций НИИДИ, а лица 18 лет и старше в неврологическом отделении Архангельской областной клинической больницы (АОКБ) за период 2006-2007 гг. Всем больным проводился неврологический мониторинг в остром периоде заболевания, а также в анамнезе на протяжении 2-х лет с бальной оценкой функции мимической мускулатуры по методике Я.М.Балабан, этиологическое обследование (методами ИФА, мРСК) для выявления в крови специфических антител классов иммуноглобулинов М и G и антигенов к энтеровирусам, герпесвирусам, вирусу клещевого энцефалита и к иксодовому клещевому боррелиозу и электронейромиографическое исследование (ЭНМГ) - (поверхностная ЭМГ, М-ответ, мигательный рефлекс, игольчатая ЭМГ) - при поступлении и выписке.

Балльная клиническая оценка по методике Я.М.Балабана. Прозопарез 0 баллов: полный паралич мимической мускулатуры - больной не закрывает глаз (полоса склеры более 5 мм); не может нахмурить и поднять бровь, не может оскалить зубы; движения угла рта на пораженной стороне нет; не может сложить губы для свиста; рот резко перекошен на здоровую сторону. При стимуляционной электронейромиографии М-ответ отсутствует. Прозопарез 1 балл: больной глаз не закрывает - видна полоса склеры 3-5 мм (симптом Белла); не может нахмурить и поднять бровь, надуть щеки, свистеть; при оскаливании на пораженной стороне видны 1-2 зуба. Латентное время М-ответа более 6 мс. Прозопарез 2 балла: при оскаливании видны 2-3 зуба; надувание щеки слабое; свистеть больной не может; закрывает глаз не полностью - видна полоска склеры 1-2 мм (симптом Белла); слегка морщит лоб; не значительные движения при попытке нахмурить брови. Латентное время М-ответа 5,5-6,0 мс. Прозопарез 3 балла: больной может зажмурить глаз, однако ресницы выступают больше, чем на здоровой стороне (симптом «ресниц»); может сдвинуть к центру и поднять бровь, наморщить лоб, но в меньшей степени и с меньшей силой, чем на здоровой стороне; при этом он не может преодолеть сопротивление исследующего. При оскаливании видны 3-4 зуба; больной плохо складывает губы для свиста и с трудом может свистнуть; надувает щеку, но не преодолевает сопротивления исследующего. При электронейромиографии латентное время М-ответа 5,0-5,5 мс. Прозопарез 4 балла: больной может зажмурить глаз, нахмурить и поднять бровь, наморщить лоб, но с меньшей силой, чем на здоровой стороне; при оскаливании видны 4-5 зубов, рот едва заметно перетягивается на здоровую сторону; больной надувает щеку, но с меньшей силой, чем с противоположной стороны. При электронейромиографическом исследовании латентное время М-ответа 4,5-5,0 мс.

Всем пациентам проводилась электронейромиография (поверхностная ЭМГ, М-ответ, мигательный рефлекс, игольчатая ЭМГ) для оценки степени тяжести и типа повреждения лицевого нерва и уточнения прогноза восстановления его функции. У 46 человек (41,1%) ЭНМГ проводилась повторно, через 2-3 недели, в случае тяжелого поражения лицевого нерва с неясным прогнозом при первичном исследовании. При наличии умеренно выраженных двигательных нарушений (2-4 балла по методике Я.М.Балабана), нерезких и непродолжительных чувствительных и вегетативных симптомов, хорошей обратной динамике развития заболевания и специфических данных ЭНМГ диагностировали среднетяжелую форму, а при наличии глубокого прозопареза (0-2 балла), значительной выраженности и длительности вегетативных и чувствительных нарушений, затяжном характере течения и данных ЭНМГ диагностировали тяжелую форму течения невралгии лицевого нерва.

Учитывая ключевую роль инфекционных агентов в генезе НЛН, а также наличие воспалительной демиелинизирующей или аксональной невралгии в характере поражения нерва, с различной степенью выраженности прозопалгии (лицевая боль), усугубляющей тяжесть поражения нейронов, была научно обоснована целесообразность раннего дифференцированного применения этиотропных и противовоспалительных средств и отработана схема дифференцированного лечения НЛН. В зависимости от предполагаемой этиологии назначались антибактериальные или противовирусные препараты (ацикловир при герпетической инфекции и амиксин при другой РНК и ДНК-вой инфекции) - основная 1 группа. При наличии прозопалгий наряду с этиотропными препаратами в лечении применялись нестероидные противовоспалительные средства - нурофен (основная 2 группа) с последовательным назначением дегидратационных (диакарб), сосудистых (трентал), антигипоксантных (гипоксен), нейрометаболических (нейромультивит, пантогам) препаратов, физиотерапевтического лечения, а через 2 недели - антихолинэстеразных средств (нейромидин).

В остром периоде при указании в анамнезе на предшествующую дебюту НЛН или имеющуюся ОРВИ нами использовался амиксин, который назначался внутрь в дозах детям с 7 до 12 лет по 0,06 г 1 раз в сутки, лицам старше 12 лет - по 0,125 г 1 раз в сутки в течение 2 недель, а при наличии признаков герпетической инфекции внутрь применялся ацикловир детям в суточной дозе 20 мг/кг/массы тела, взрослым в дозе по 0,2 г 5 раз в сутки в течение 14 дней (n=30, основная 1 группа). Больным с выраженной прозопалгией вместе с противовирусным препаратом давался нурофен детям до 12 лет в разовой дозе 10 мг/кг/массы тела 2-3 раза в сутки, пациентам старше 12 лет в дозе 200 мг 3 раза в сутки 2 недели (n=32, основная 2 группа). Группу сравнения составили 39 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, этиологии, степени тяжести и клинической картине заболевания, получавших традиционное патогенетическое лечение.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе структуры заболевших выявлено, что среди пациентов мальчиков было 35 (40,2%), девочек 52 (59,8%), среди взрослых лиц мужчин было 8 (32%), женщин 17 (68%). Среди детей от 13 мес. до 3 лет было 7,1% (n=8), от 4 до 7 лет - 8,1% (n=9), от 8 до 12 лет - 19,6% (n=22), от 13 до 17 лет - 42,9% (n=48), лица 18 лет и старше составили 22,3% (n=25). Чаще всего НЛН страдали подростки в возрасте от 13 до 17 лет - 48 человек (42,9%). Среди пациентов преобладали лица женского пола - 69 (61,6%).

НЛН можно относить к полисезонным заболеваниям, поскольку они встречаются круглогодично, однако 60,7% случаев - в осенне-зимний, реже - 39,3% в весенне-летний периоды.

В результате рассмотрения сроков госпитализации больных с НЛН установлено, что как среди детей, так и среди взрослых имело место позднее поступление (32% и 20% соответственно), что связано с несвоевременным обращением за медицинской помощью.

Таблица 1
Этиологическая структура невропатий лицевого нерва, n=112

Этиология	Частота, %
Энтеровирусная	50,9
Герпесвирусная	10,7
Микст-инфекция	12,5
Боррелиозная	2,7
Микоплазменная	2,7
Невыясненная	20,5

В ходе анализа причин развития НЛН выявлено, что в 79,5% случаев была установлена этиология заболевания, причем в расшифрованной этиологической структуре преобладали энтеровирусы – до 50,9%, реже герпесвирусы, боррелии, микоплазмы (табл.1).

У взрослых этиологический пейзаж был аналогичным, с преобладанием энтеровирусов (54,9%), реже (16%) – герпесвирусов. Установлено, что среди серотипов энтеровирусов наиболее часто определялись: энтеро 69 (33,9%), энтеро 68 (25%), ЕСНО 6 (16,1%). В возрасте от 4 до 7 лет среди энтеровирусов преобладали энтеро 70, от 8 до 12 лет – энтеро 68, от 13 до 17 лет - энтеро 69. У взрослых лиц преобладали серотипы ЕСНО 6, ЕСНО 11. Обнаружено, что среди

герпесвирусов преобладал ВПГ1 (42%), в 23,2% выявлен герпес 6, в 19,6% - цитомегаловирус (ЦМВ). При герпесвирусной инфекции у детей в 16,1% выявлялись иммуноглобулины класса М, а в 83,9% класса G, у взрослых в 12% выявлялись иммуноглобулины класса М, в 88% класса G.

Анализ этиологически значимых возбудителей НЛН в зависимости от возраста показал, что на фоне преобладания энтеровирусов во всех возрастных группах с увеличением возраста у детей возрастала частота герпесвирусов, тогда как в более молодом возрасте - частота боррелий (табл.2).

В ходе проведенного исследования установлено, что у 76% пациентов в дебюте или накануне (до 3 недель) идиопатической невропатии лицевого нерва отмечались признаки ОРВИ, гриппа или герпетической инфекции. В 64,3% случаев клиника НЛН развивалась через 1 неделю после начала и на фоне сохраняющихся симптомов ОРВИ. У 4,2% больных на фоне отита или тубоотита. В 23,2% заболевание развивалось через 2 недели, у остальных пациентов (12,5%) - через 3 недели после предшествующих инфекционных заболеваний. У 5,4% больных клиника НЛН дебютировала на фоне кожного герпеса, а у 2,7% - после укуса клеща. У 17,9% ухудшению состояния предшествовало обострение хронического аденоидита, а у 12,5% - стрессовые факторы и переохлаждение. Основной жалобой, с которой пациенты поступали в клинику, было появление асимметрии лица с неполным закрытием глаза. Чаще всего (40,2%) предшествующими симптомами были боли в пораженной половине лица и заушной области, реже (24,1%) - тикообразные подергивания в мышцах век и щеки (табл.3).

Таблица 2
Частота этиологически значимых возбудителей НЛН в зависимости от возраста, n/%

Этиология	Возраст, лет					Всего n=112
	1-3, n=8	4-7, n=9	8-12, n=22	13-17, n=48	18 и старше, n=25	
Энтеровирусная	3 (2,7)	4 (3,6)	10 (8,9)	27 (24,1)	13 (11,6)	57(50,9)
Герпесвирусная	-	1(0,9)	2 (1,8)	6 (5,3)	3(2,7)	12(10,7)
Микст-инфекция	2 (1,8)	1(0,9)	3(2,7)	5(4,4)	3(2,7)	14(12,5)
Боррелиозная	-	1(0,9)	2(1,8)	-	-	3(2,7)
Микоплазменная	-	-	-	2(1,8)	1(0,9)	3(2,7)
Неуточненная	3 (2,7)	2 (1,8)	5(4,4)	8 (7,2)	5(4,4)	23(20,5)

Таблица 3
Частота симптомов, предшествующих дебюту НЛН (%), n=112

Клинические симптомы	n	%
Боли в лице, ухе и заушной области	45	40,2
Адинамия, вялость	33	29,5
Тикообразные подергивания в мышцах век, щеки	27	24,1
Диффузный или акрогипергидроз	19	17
Нарушения сна	16	14,3
Тахикардия, дискомфорт в области сердца	13	11,6
Повышенное слюноотечение	9	8

Благодаря анализу преморбидного фона заболевших установлены неблагоприятные факторы, среди них: нейродермит, бронхиальная астма, отягощенный аллергологический анамнез (8%), неблагоприятный перинатальный анамнез и ЗЧМТ (9,8%), ожирение (5,4%), курение (14,3%), рецидивирующий простой герпес (7,2%), частые ОРЗ (42,5%), а у взрослых - артериальная гипертензия (36%).

Как у детей, так и у взрослых преобладало тяжелое течение заболевания, 56% и 68% соответственно, вне зависимости от этиологии, так тяжелое течение НЛН отмечалось более, чем у 58% больных энтеровирусной и герпетической, 2/3 пациентов микоплазменной и у 100% детей боррелиозной этиологии заболевания, что, вероятно, связано как с возрастными анатомо-физиологическими особенностями фаллопиева канала, в котором расположен лицевой нерв, так и с комплексом этиопатогенетических механизмов развития заболевания (табл.4).

Таблица 4
Зависимость степени тяжести клинических проявлений НЛН от этиологии возбудителя, %

Этиология	Степень тяжести НЛН	
	среднетяжелая (n=49)	тяжелая (n=63)
Энтеровирусная	24 (42,1)	33 (57,9)
Герпесвирусная	5 (41,7)	7 (58,3)
Боррелиозная	-	3 (100)
Микоплазменная	1 (33,3)	2 (66,7)
Микст-инфекция	7 (50)	7 (50)
Невыясненная	12 (52,2)	11 (47,8)
Всего	49 (43,8)	63 (56,2)

У больных со среднетяжелой формой заболевания отмечался незначительный или умеренный прозопарез (по классификации Я.М. Балабана 2-4 балла), присутствовали нерезко или умеренно выраженные чувствительные и вазомоторные нарушения, период нарастания симптоматики составлял $4,7 \pm 0,2$ дня, а стабилизации $11,7 \pm 0,5$ дня. Характерным было умеренно быстрое и практически полное восстановление функции мимических мышц ($17,4 \pm 0,7$ дня). Тяжелые формы НЛН отличались выраженностью и продолжительностью вегетативных и чувствительных расстройств ($24,2 \pm 1,2$ и $15,5 \pm 0,7$ дня соответственно), глубоким прозопарезом (по классификации Я.М. Балабана 0-2 балл), наличием в 16% случаев общемозговых и менингеальных симптомов, торпидностью обратной динамики неврологических нарушений и частичным восстановлением функции мимических мышц (табл.5).

Среди детей с помощью клинического и ЭНМГ - обследования выявлены следующие уровни поражения лицевого нерва: 1 вариант (дистальнее шилососцевидного отверстия) у 59 пациентов (67,7%), 2 вариант (до отхождения барабанной струны, но ниже отхождения стременного нерва) у 23 (26,4%), 3 вариант (до отхождения стременного нерва, но ниже места отхождения большого поверхностного каменистого нерва) у 3 (3,5%), 4 вариант (проксимальнее места отхождения большого поверхностного каменистого нерва) у 2 (2,3%) пациентов. Среди взрослых выявлены следующие уровни поражения лицевого нерва: 1 вариант у 17 больных (68%), 2 вариант у 5 (20%), 3 вариант у 2 (8%), 4 вариант у 1(4%) пациента. Зависимость уровня повреждения лицевого нерва от возраста представлена в табл.6.

Таблица 5
Длительность клинических проявлений НЛН у больных с различными по степени тяжести формами заболевания, дни

Клинические проявления	Формы НЛН, длительность в днях	
	среднетяжелая (n=49)	Тяжелая (n=63)
Периоды болезни:		
нарастания	$4,7 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,3$
стабилизации	$11,7 \pm 0,5$	$19,4 \pm 0,9$
Симптомы:		
Функциональное состояние мимических мышц (в баллах)	2-4	0-2
Боли, в том числе в тригеминальных точках	$9,1 \pm 0,7$	$15,5 \pm 0,7$
Снижение или выпадение супраорбитального рефлекса	$17,2 \pm 0,5$	$29,3 \pm 1,4$
Вазомоторные расстройства на стороне поражения	$16,8 \pm 0,8$	$24,2 \pm 1,2$
Гипестезия лица на стороне поражения	$5,3 \pm 0,3$	$9,3 \pm 0,4$
Гипогевзия	$6,7 \pm 0,3$	$8,1 \pm 0,4$
Койко-дни	$17,4 \pm 0,7$	$27 \pm 1,3$

Благодаря клинико-ЭНМГ анализу уровня поражения лицевого нерва было выявлено, что во всех возрастных группах преобладал дистальный вариант поражения лицевого нерва (на уровне выхода из шило-сосцевидного отверстия) (68%) по сравнению с поражением нерва на уровнях проксимальнее барабанной струны и стапедиальной веточки с немногочисленными случаями поражения проксимальнее места отхождения барабанной струны и выше узла колена в возрастной группе старше 8 лет. Только у детей раннего возраста уровни поражения лицевого нерва выше дистального варианта не встречались. При анализе характера повреждения лицевого нерва установлено, что во всех случаях преобладал демиелинизирующий тип (75%) по сравнению с аксональным и аксонотмезисом, то есть полным анатомическим повреждени-

ем аксона, что, по-видимому, связано с возрастными анатомо-физиологическими особенностями нейроэндокриноиммунной систем, а также с тяжестью течения заболевания и своевременностью начала терапии. Осложненное течение с наличием синкинезий наблюдалось у 10,7%, а ЭНМГ - признаков начальной контрактуры мимических мышц – у 3,6% пациентов.

Клиническая картина была у всех пациентов типичной, отражая поражение двигательных, вегетативных и чувствительных нервных волокон. При оценке частоты распространенности степени пареза мимических мышц у больных с НЛН в зависимости от возраста выявлено, что наиболее часто глубокий прозопарез в дебюте заболевания (0-1 балл) был у детей в возрасте 13-17 лет (66,7%) (табл.7).

Таблица 6
Зависимость уровня повреждения лицевого нерва при НЛН от возраста, n/%

Локализация повреждения лицевого нерва	Возрастные группы, лет				
	1-3, n=8	4-7, n=9	8-12, n=22	13-17, n=48	18 и старше, n=25
1 вариант (n=76)	8 (100)	9 (100)	17 (77,3)	25 (52)	17 (68)
2 вариант (n=28)	-	-	4 (18,2)	19 (39,6)	5 (20)
3 вариант (n=5)	-	-	-	3 (6,3)	2 (8)
4 вариант (n=3)	-	-	1 (4,5)	1 (2,1)	1 (4)

Таблица 7
Частота распространенности степени пареза мимических мышц у больных с НЛН в зависимости от возраста, %

Степень пареза мимических мышц, в баллах	Возрастные группы, лет					Всего, n=112
	1-3, n=8	4-7, n=9	8-12, n=22	13-17, n=48	18 и старше, n=25	
0 баллов	1 (12,5)	3 (33,4)	3 (13,6)	8 (16,7)	6 (24)	21 (18,7)
1 балл	3 (37,5)	2 (22,2)	10 (45,6)	24 (50)	8 (32)	47(42)
2 балла	3 (37,5)	4 (44,4)	7 (31,8)	9 (18,8)	9 (36)	32 (28,6)
3 балла	-	-	1 (4,5)	6 (12,4)	1 (4)	8 (7,1)
4 балла	1 (12,5)	-	1 (4,5)	1 (2,1)	1 (4)	4 (3,6)
Всего пациентов	8	9	22	48	25	112(100)

Таблица 8
Частота чувствительных и вегетативных симптомов при НЛН, n/%, n=112

Клинические симптомы	Дети, n=87, (%)	Взрослые, n=25 (%)
Вегетативно-сосудистые нарушения	73 (83,9)	18 (72)
Боли и неприятные ощущения в области щеки и скулы	14 (16,1)	3 (12)
Боли в ухе и заушной области	20 (23)	8 (32)
Гипестезия в пораженной половине лица	6 (6,9)	3 (12)
Гипералгезия и гиперпатия в пораженной половине лица	16 (18,4)	4 (16)
Болезненность в тригеминальных точках	14 (16,1)	3 (12)
Болезненность при пальпации сосцевидного отростка	5 (5,7)	2 (8)
Пастозность половины лица	42 (48,3)	12 (48)
Гипогевзия	23 (26,4)	5 (20)
Слезотечение	16 (75,9)	19 (76)
Инъецирование конъюнктивы	12 (13,8)	3 (12)
Гиперакузия	3 (3,5)	2 (8)
Сухость глаза	2 (2,3)	1 (4)

На основании анализа клинических симптомов выявлено, что у детей в 39,1% случаев был достаточно выраженный локальный болевой синдром, из них у 16,1% на лице, у 23% - в области уха, тогда как у взрослых боли в лице отмечались в 12%, в околоушной области в 32% случаев (табл.8).

Обнаружено, что у детей в 26,4% случаев имело место снижение вкуса на передних 2/3 половины языка с больной стороны (гипогевзия), тогда как у взрослых пациентов молодого возраста гипогевзия отмечена в 20%. У детей в возрасте от 1 года до 7 лет гипогевзия не зарегистрирована.

Установлено, что у детей расстройство слуха (гиперакузия) встречалось в 3,5% случаев, тогда как у взрослых - в 8%. Данный симптом среди детей отмечен только у подростков 13-17 лет.

Выявлено, что у 4 (4,6%) детей при поступлении имел место незначительно выраженный менингеальный синдром, тогда как у взрослых он не наблюдался, а у 14 (16,1%) детей - отчетливая общемозговая симптоматика в виде головной боли, светобоязни, иногда рвоты, тогда как у пациентов старше 18 лет - в 3 случаях (12%).

Однако частота клинических симптомов и степень их выраженности имели отличия в разных возрастных группах. Так, болевой синдром, нарушение

вкуса и слезотечение преобладали у детей в возрасте 13-17 лет, пастозность лица - в возрасте 4-7 лет, а нарушение слуха и изменение чувствительности на лице - у взрослых пациентов, что, возможно, связано с разной степенью созревания НС и миелинизации нервных волокон (табл.9).

Длительность клинических симптомов также определялась степенью тяжести и возрастом пациентов. У больных со среднетяжелым течением длительность вазомоторных, чувствительных и вкусовых нарушений была наибольшей у подростков в возрасте 13-17 лет, тогда как у пациентов с тяжелым течением продолжительность и выраженность клинических проявлений зависела от возраста. Так, продолжительность вазомоторных симптомов преобладала у детей в возрасте 4-7 лет, болевого синдрома у детей 8-12 лет, нарушения вкуса у подростков 13-17 лет, а чувствительных нарушений - у взрослых пациентов (табл.10).

НЛН, вызванные энтеровирусами, отличались выраженностью вазомоторных, вегетативных и чувствительных проявлений с болевым синдромом, тогда как боррелиозные - значительно выраженными вегетативными и моторными проявлениями, при минимальных чувствительных расстройствах, торпидностью обратной динамики неврологических симптомов. Для герпетических НЛН были характерны выраженные

Таблица 9
Частота клинических симптомов в зависимости от возраста, n/%

Клинические симптомы	Возрастные группы, лет				
	1-3, n=8	4-7, n=9	8-12, n=22	13-17, n=48	18 и старше, n=25
Болевой синдром	1(12,5)	1(11,1)	5(22,7)	27(56,3)	11(44)
Нарушение чувствительности	-	1 (11,1)	2(9,1)	12(25)	7(28)
Гиперакузия	-	-	-	3(6,3)	2(8)
Гипогевзия	-	-	4(18,2)	19 (39,6)	5(20)
Пастозность лица	4(50)	5(55,6)	8(36,4)	25(52,1)	12(48)
Слезотечение	5(62,5)	6(66,7)	14(63,6)	41 (85,4)	19(76)
Сухость глаза	-	-	1(4,5)	1(2,1)	1(4)

Таблица 10
Длительность клинических проявлений НЛН у больных в зависимости от возраста, дни

Клинические проявления	Возрастные группы при НЛН (лет), длительность в днях				
	1-3, n=8	4-7, n=9	8-12, n=22	13-17, n=48	18 и старше, n=25
Периоды болезни:					
нарастания	4,9±0,2	4,7±0,2	5,3±0,2	6,2±0,3	5,9±0,3
стабилизации	13,7±0,6	12,2±0,5	16,5±0,8	19,4±0,9	16,7±0,8
Симптомы:					
Болевой синдром	9,1±0,4	11±0,5	15,9±0,7	14,3±0,7	14,1±0,7
Снижение или выпадение надбровного рефлекса	21,3±1,0	18,1±0,8	24,4±1,1	29,3±1,4	27,2±1,2
Вазомоторные расстройства	17,4±0,8	16,8±0,7	21,7±0,9	24,2±1,2	15,2±0,7
Гипестезия на лице	7,3±0,2	4,9±0,2	5,6±0,2	9,3±0,4	7,1±0,3
Гипогевзия	-	-	7,2±0,3	8,4±0,4	6,3±0,3

Таблица 11
Длительность клинических проявлений НЛН у больных в зависимости от этиологии, дни

Клинические проявления	Этиология при НЛН, длительность в днях					
	Энтеровирусная, n=57	Герпес-вирусная, n=12	Микст-инфекция, n=14	Боррелиозная, n=3	Микоплазменная, N=3	Неясная, n=23
Периоды болезни:						
нарастания	5,9±0,2	6,2±0,3	4,8±0,1	7,1±0,3	5,1±0,2	4,9±0,2
стабилизации	18,7±0,9	21,8±1,0	14,6±0,7	24,3±1,2	16,1±0,8	13,2±0,6
Симптомы:						
Болевой синдром	12,1±0,7	14,3±0,7	11,9±0,7	13,5±0,6	9,1±0,4	10,9±0,5
Снижение или выпадение надбровного рефлекса	22,3±1,1	27,1±1,3	24,4±1,2	29,3±1,4	17,2±0,8	19,2±0,9
Вазомоторные расстройства	23,2±1,1	17,8±0,8	19,7±0,9	21,3±1,0	15,7±0,7	16,1±0,7
Гипестезия на лице	9,3±0,4	7,3±0,4	5,9±0,3	4,6±0,2	7,1±0,4	5,4±0,3
Гипогевзия	8,5±0,4	6,1±0,3	6,7±0,3	4,1±0,2	5,3±0,3	5,9±0,3

Таблица 12
Частота изменений в клиническом анализе крови у больных невралгией лицевого нерва в зависимости от возраста, n/%, n=112

Показатели ОАК	Возраст, лет				
	1-3, n=8	4-7, n=9	8-12, n=22	13-17, n=48	18 и старше, n=25
Нормальное количество лейкоцитов ($4-9 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$)	7 (87,5)	7 (77,8)	18 (81,8)	33 (68,8)	18 (72)
Лейкоцитоз (более $9 \cdot 10^9 \text{ l}^{-1}$)	1 (12,5)	2 (22,2)	4 (18,2)	15 (31,2)	7 (28)
Без сдвига лейкоформулы влево (палочек 6 и меньше)	4 (50)	6 (66,7)	17 (77,3)	33 (68,8)	16 (64)
Со сдвигом лейкоформулы влево (палочек более 6)	4 (50)	3 (33,3)	5 (22,7)	15 (31,2)	9 (36)
СОЭ норма (2-15 мм/час)	7 (87,5)	8 (88,9)	20 (90,9)	42 (87,5)	22 (88)
СОЭ ускоренная (более 15 мм/час)	1 (12,5)	1 (11,1)	2 (9,1)	6 (12,5)	3 (12)

Таблица 13
Сравнительная характеристика эффективности различных схем терапии НЛН

Клинические проявления	Группы пациентов, длительность в днях		
	основная 1, (n=30)	основная 2, (n=32)	сравнения, (n=39)
Период нарастания болезни	5,2±0,1	5,7±0,2	6,2±0,3
Период стабилизации болезни	16,5±0,7	15,8±0,6	19,7±0,9
Болевой синдром	11,6±0,4	9,3±0,3	14,3±0,6
Снижение или выпадение супраорбитального рефлекса	23,3±1,0	22,4±0,9	28,3±1,4
Вазомоторные расстройства	20,3±0,7	21,2±0,9	25,2±1,2
Гипестезия на лице	6,9±0,3	7,3±0,3	9,7±0,4
Гипогевзия	7,2±0,3	7,1±0,3	8,4±0,4
Средний срок нормализации ОАК (по лейкоцитозу и сдвигу формулы влево)	6,9±0,2	6,4±0,2	8,3±0,3
Средний койко-день	17,9±0,8	16,7±0,7	23,1±1,1
Частота пациентов, выздоровевших к моменту выписки, %	26,7	31,3	20,5
Частота пациентов, выздоровевших к 3-м мес. после выписки, %	68,7	73,3	64,1
Частота пациентов, выздоровевших к 6 мес. после выписки, %	100	100	84,6

Примечание. ОАК- клинический анализ крови.

боли, чувствительные и вазомоторные симптомы, большая длительность течения заболевания (табл.11).

При изучении клинического анализа крови при НЛН выявлены нормальные показатели в 75% случаев. Воспалительные изменения крови в виде лейкоцитоза, сдвига формулы влево отмечались у 25% пациентов, преимущественно у детей раннего возраста и подростков, у которых имелось осложненное течение интеркуррентных заболеваний (табл.12).

При анализе варианта течения НЛН в целом рецидивирующий его характер встречался у 7,1% (n=8) пациентов, при этом у детей в 8,1% (n=7) случаев, тогда как у взрослых в 4% (n=1) случаев. У 1 больного, 16-летней девушки, рецидивирование наблюдалось, как проявление синдрома Мелькерссона-Розенталя, протекающее с гипогевзией, отеком верхней губы, век, складчатостью языка. Повторные НЛН возникали у 2/3 пациентов на той же стороне, а у 1/3 на противоположной. Среди детей с рецидивирующим течением НЛН было 5 подростков в возрасте 13-17 лет и 2 ребенка в возрасте 9-12 лет, среди них по 4 пациента женского и мужского пола. У детей младше 9 лет рецидивов не отмечено.

Этапный анализ эффективности отработанной схемы дифференцированной терапии НЛН позволил выявить как ближайшие, так и отдаленные эффекты (табл.13). Ближайшие эффекты проявлялись в достоверном уменьшении продолжительности всех клинических симптомов у больных основной 1 и 2 групп, в отличие от группы сравнения. Отдаленный эффект характеризовался большей частотой выздоровления в основной группе как при выписке, так и через 3 и 6 месяцев, что свидетельствует о перспективности лечения этими препаратами.

Выводы

1. НЛН инфекционного генеза встречаются в любом возрасте, однако преимущественно у детей старше 7 лет (84,8%), из них у подростков 13-17 лет до 42,9%, а у пациентов молодого возраста – в 18-25 лет в 48% случаев. Заболевание имеет осенне-зимнюю сезонность (до 60,7% случаев) и достоверные половые различия (у лиц женского пола до 61,6%). В этиологической структуре до 50,9% занимают энтеровирусы, чаще серотип энтеро 69 (33,9%), реже вирусы герпеса (10,7%), среди которых преобладает вирус простого герпеса 1 (42%).

2. Особенностью клинических проявлений НЛН является наличие в 75% случаев в дебюте заболевания признаков ОРВИ, а предшествующими симптомами в 40,2% - боли в лице, околоушной области, в 24,1% случаев - тикообразные подергивания в мышцах века и щеки, в 25% - гипогевзия, в 3,5% - гипераккузия. Тяжелое течение невропатии лицевого нерва с преобладанием дистального варианта и демиелинизирующего характера поражения лицевого нерва является патогномоничным для пациентов разных возрастов, однако клинические проявления поражения двигательных, чувствительных и вегетативных волокон лицевого нерва имеют возрастные отличия по степени болевого синдрома, нарушения вкуса и слезотечения в подростковом возрасте, развивающихся в 75% случаев на фоне легких и нормальных изменений в клиническом анализе крови. У 7,1% пациентов имеет место рецидивирующий характер течения заболевания, причем у детей - в 8,1%, тогда как у взрослых в 4% случаев.

3. Терапия невропатий лицевого нерва должна быть дифференцированной с учетом этиологии и выраженности основных клинических симптомов заболевания и предполагает применение противовирусных (амиксин, ацикловир) или антибактериальных препаратов в сочетании с нестероидным противовоспалительным средством (нурофен) с последовательным назначением дегидратационных, антигипоксантных (гипоксен), нейрометаболических и антихолинэстеразных средств, что определяет как ближайшие, так и отдаленные эффекты, способствует улучшению исходов заболевания, ускорению выздоровления с уменьшением частоты осложнений, сокращает сроки госпитализации и предотвращает рецидивы заболевания.

Литература

1. Болезни нервной системы: руководство для врачей: в 2т. /Под ред. Н.Н.Яхно.-4-е изд., перераб. доп. - М.:Медицина, 2005. -744с.
2. Ващенко М.А. Инфекционные невриты лицевого нерва у детей.-Киев: Здоровье, 1974.-120с.
3. Диагностика и лечение болезней нервной системы у детей /Под ред. Зыкова В.П.- М., 2006.-255с.
4. Жулев Н.М. Невропатии: руководство для врачей.-СПб:МАПО, 2005.-416с.
5. Карлов В.А. Неврология лица.- М.: Медицина, 1991.-288с.
6. Острые нейроинфекции у детей: руководство для врачей/Под ред.проф.А.П.Зинченко. –Л.: Медицина, 1986.-320с.
7. Попов А.К. Невриты лицевого нерва.- СПб.: Медицина, 1968.-119с.
8. Скрипченко Н.В. Инфекционные заболевания ПНС у детей/ Н.В.Скрипченко, В.Н.Команцев: руководство для врачей.-М.:Медицина, 2006, -560с.
9. Фарбер М.А., Фарбер Ф.М. Невропатии лицевого нерва.-Алма-Ата: Гылым, 1991.-168с.

Поступила в марте 2008 г.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

А.С.Агафьина, В.М.Назаров, И.Д.Столяров

Городская больница №40, Санкт-Петербург,
Военно-медицинский институт ФСБ РФ, Н.Новгород,
Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

PAIN AND MULTIPLE SCLEROSIS

A.Agafina, V.Nazarov, I.Stolyarov

City hospital №40, Saint-Petersburg;
Military Medical Institute of FSB of Russia, N.Novgorod,
The Institute of Human Brain RAS, Saint-Petersburg

Болевой синдром при рассеянном склерозе играет важную роль, ухудшая качество жизни больных и увеличивая их социальную дезадаптацию. Основываясь на результатах собственного наблюдения, а также на данных современных публикаций, авторами статьи предложена систематизация БС у больных рассеянным склерозом. Подробно описана клиническая картина каждого подтипа боли, проведен клиничко-эпидемиологический анализ в зависимости от типа течения, тяжести инвалидизации и длительности основного заболевания, в ряде случаев показана связь с нейроиммунными механизмами. В статье приведены основные направления в лечении боли при рассеянном склерозе.

Pain syndrome is going a long way in clinic of multiple sclerosis, it worsens the life quality of the patients and increases their social desadaptation. Based on the own results and actual publications data, the authors propose the systematization of Pain in clinic of patients with MS. Each pain subtype has been described in details with clinical-epidemiological analysis according to type of disease, patient's disability and time of disease; in some case it has been exhibited correlation with neuroimmunology mechanisms. The principal directions of pain treatment in patients with MS are described in article.

В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема болевого синдрома (БС) у больных рассеянным склерозом (РС). Публикации последних лет свидетельствуют о том, что не менее 2/3 пациентов с РС (от 50 до 80%) в той или иной степени страдают от боли, при этом около 40% из них характеризуют ее как постоянную [3,8,12,37,41,44]. В ряде исследований подтверждено, что больные РС при наличии хронического болевого синдрома (ХБС) в большей степени инвалидизированы и социально дезадаптированы, чем больные с аналогичным неврологическим дефектом, но без ХБС [10,13,46].

Отдельное внимание уделяется многообразию причин и характера боли при РС. В настоящее время нет единого мнения о механизмах ее возникновения и развития, связи с заболеванием, возрастом, полом, тяжестью, соотношением боли и клинических особенностей [17,41,12].

Так, Warnell P. [54] в одном из эпидемиологических исследований, включавшем 364 больных, не обнаружил существенных различий между группами больных с болями и без них по возрасту, типу течения РС, длительности заболевания, тяжести симптомов, степени инвалидизации и выраженности депрессии, но было отмечено некоторое преобладание женщин. Авторы другой работы [12], под наблюдением которых находилось 85 больных, показали корреляцию длительности заболевания и степени неврологического дефицита с количеством часов боли в неделю и отсутствие корреляции с числом мест боли, ее интенсивностью и психическим переживанием.

Нами изучена клиническая картина 130 больных с достоверным диагнозом РС. Болевой синдром выявлен у 88 обследованных (67,7%). Среди пациентов с болями выявлена тенденция к преобладанию женщин. Соотношение м/ж составило 1/3 против 1/1,8

в общей группе ($p > 0,05$). Пациенты с РС, страдавшие болями ($n=88$), были достоверно старше по сравнению с «безболевыми» пациентами ($p < 0,05$). В то же время, их возраст значимо не отличался от среднего возраста всей совокупности пациентов ($n=130$). Не выявлено зависимости частоты общей встречаемости БС от типа течения, длительности заболевания, степени неврологического дефицита. Группу сравнения составили 100 условно здоровых волонтеров.

В настоящее время существует несколько классификаций боли [4].

По временным параметрам выделяют острую, подострую и хроническую боль.

При необходимости акцентировать внимание на причинах, вызвавших боль, используется этиологическая классификация (послеоперационная боль, онкологические боли, боли при артритах и др.).

Наиболее часто используемая патогенетическая классификация основана на выделении главного, ведущего механизма в формировании боли, что в значительной мере влияет на выбор терапевтических средств. Различают три основных типа болевых синдромов: соматогенные (ноцицептивные), невропатические и психогенные [4].

Боль, возникающая вследствие активации ноцицептивных рецепторов при травме, воспалении, ишемии, растяжении тканей и полностью регрессирующая после заживления, относится к ноцицептивной, и, в свою очередь, подразделяется на соматическую и висцеральную.

Развитие невропатических болевых синдромов связывают с повреждением структур периферической или центральной нервной систем, участвующих в проведении ноцицептивных сигналов. Невропатическая боль в зависимости от характера и преимущественного вовлечения типа волокон условно может быть подразделена на два типа: *дизестезическую* – при поражении малых С-волокон и *трункальную* – связанную с дисфункцией А дельта волокон [1,56].

Разделение БС у больных РС в соответствии с существующими в настоящее время классификациями (патогенетическая, этиологическая, временная, топическая) представляется сложной задачей, вследствие тесного сочетания механизмов развития основного заболевания, локализации и причин возникновения боли.

Для более полного описания, характеристики и анализа БС при РС нами предложена следующая систематизация. В скобках указан наблюдаемый процент встречаемости у исследованных 130 больных.

Систематизация болевых синдромов при рассеянном склерозе:

1. Миогенный БС:
 - 1.1 Мышечные спазмы (21,5%)
 - 1.2 Другие миалгии (15,4%)
2. Невропатический БС конечностей:
 - 2.1 Дизестезии (41%)
 - 2.2 Острые радикулярные боли (13,9%)
3. Миелопатический БС (33%):
 - 3.1 Цервиккоалгии
 - 3.2 Торакоалгии
 - 3.3 Люмбалгии
 - 3.4 Синдром Лермитта (17%)
4. Энцефалопатический БС:
 - 4.1 Цефалгический (30,7%)
 - 4.2 Таламический (10,7%)
 - 4.3 Краниальные невралгии
 - 4.3.1 Тригеминальная невралгия (8,5%)
 - 4.3.2 Боль при ретробульбарном неврите (5,4%)
 - 4.3.3 Глоссофарингеальная невралгия
 - 4.3.4 Оecipитальные невралгии (1,5%)
5. Висцероалгический синдром
6. Ятрогенный БС (возникающий при приеме глюкокортикоидов, интерферонов).

1. Миогенный БС

1.1. Мышечные спазмы

Тонические мышечные спазмы у больных РС были впервые описаны W.B.Mattews (1958). Данные боли обычно носят стягивающий, сжимающий, тянущий, ноющий характер, могут быть длительными и кратковременными, одно- и двухсторонними [22]. Исследования с помощью МРТ показали, что тонические мышечные спазмы могут возникать при вовлечении кортикоспинальных путей на любом уровне ниже коры, а именно при поражении спинного мозга [22,48] среднего мозга, ножек мозга [52], внутренней капсулы [36], таламуса [16] и базальных ганглиев [35]. Билатеральная симптоматика обычно свидетельствует о спинальном уровне поражения [48], односторонняя с вовлечением лица - о процессе в базальных ганглиях [35]. Описаны случаи, когда тонические спазмы являлись первым симптомом РС, возникая за 10 и более лет до развернутой картины заболевания [15,16,35].

В нашем наблюдении мышечные спазмы выявлены в 28 (21,5%) случае. Среди них достоверно преобладали женщины - соотношение м/ж было 1/8,33 ($p < 0,05$), а также лица более старшего возраста. Частота мышечных спазмов достоверно возрастала при увеличении длительности болезни, с переходом ремиттирующего течения во вторично-прогредиентное, а также при нарастании степени неврологического дефицита ($p < 0,05$). Все больные с РР и ВП РС возникновение и усиление спазмов связывали с обострением заболевания и отмечали уменьшение их интенсивности на фоне патогенетической терапии (гормоны, плазмафе-

рез). У 4-х пациентов (5,4%) мышечные спазмы проявлялись в дебюте болезни, причем у одной пациентки они носили выраженный характер, вовлекая полностью половину тела, включая лицо.

1.2. Другие миалгии

В группу «других миалгий» отнесены болевые синдромы, в структуре которых доминирует тупой характер боли, сопровождающие парез («rain of weakness» – боль от слабости), либо связанные с повышением мышечного тонуса («spasticity pain»).

Установлено, что боли, обусловленные спастикой, являются проблемой для 50% заболевших РС пожилого возраста с длительным течением болезни и индексом инвалидизации (EDSS) более 6,0 [30].

2. Невропатический болевой синдром конечностей

2.1 Дизестезии в конечностях

К парестезиям относятся спонтанно возникающие ощущения покалывания, онемения или ползания мурашек. Извращение восприятия раздражения, когда тактильные или тепловые стимулы ощущаются как болевые или холодные, называются дизестезиями. (Кукушкин М.Л., 2003).

По данным литературы частота хронических болезненных дизестезий в конечностях достигает 14-30% [8,41,44].

В нашем исследовании при подробном опросе жалобы на онемение, «замороженность», чувство «ползания мурашек», покалывание, жжение в конечностях предъявляло 48 (41%) человек. Средний возраст, а также гендерное соотношение у пациентов с дизестезиями значимо не отличались от показателей всей совокупности больных ($p > 0,05$), с увеличением длительности заболевания частота данного БС не изменялась. 11 человек указали дизестезии как первое проявление заболевания.

2.2. Острые радикулярные боли (ОРБ)

Острые корешковые боли при РС также могут быть следствием демиелинизирующего процесса, затрагивающего интрамедуллярную порцию заднего корешка спинномозгового нерва [45]. У Uldry P.A. et al [51] описаны 4 случая дебюта РС радикулярными болями в конечностях. При МРТ обследовании у всех больных подтверждена прямая зависимость очагов демиелинизации с клинической картиной. Особенностью таких болей является отсутствие признаков компрессии корешка [10].

Das A. и соавт. описали случай возникновения комплексного регионарного болевого синдрома и формирования синингомиелитической кисты в шейном отделе у женщины 53 лет [18].

Среди обследованных больных РС острые корешковые боли в конечностях выявлены у 17 (13,2%) пациентов с некоторым преобладанием женщин (1/7,5, $p < 0,05$). При клиническом осмотре корешковая симптоматика выявлялась только в единичных случаях

(снижение ахиллова рефлекса у двоих больных, у одного пациента – нарушение чувствительности в зоне иннервации L5 корешка). По мере увеличения длительности болезни частота ОРБ достоверно возрастала (с 8,2% у пациентов со стажем до 5 лет, до 33,3% в группе свыше 15 лет). 8 человек отметили четкую связь между появлением или усилением ОРБ с обострением основного заболевания.

3. Миелопатический болевой синдром (МБС)

В литературе широко дискутируется вопрос о механизмах возникновения болей в спине у больных рассеянным склерозом. Наиболее частыми причинами называются двигательные расстройства, нарушения мышечного тонуса, длительная иммобилизация, остеопороз, прогрессирование остеохондроза [3,7,9,42]. В то же время, ряд современных работ подтверждает тесную связь болей в спине с очагами демиелинизации [2,7].

Болевой синдром в позвоночнике выявлен в 43 (33%) случаях (женщин - 36, мужчин - 7) из 130 пациентов. При подробном анализе было обнаружено, что в первые 7 лет болезни МБС встречается практически у половины пациентов (47,1%), при длительности болезни от 7 до 15 лет его частота снижается до 16,7% и вновь повышается до 93,7% у больных со стажем заболевания более 15 лет (93,75%, $p < 0,0001$). При дальнейшем попарном сравнении всех групп достоверность с $p < 0,05$ сохраняется. Таким образом, наблюдаемые два пика встречаемости болей в спине у больных РС, вероятно, связаны с гетерогенностью причин их возникновения и механизмов развития. Миелопатические боли в первые годы болезни достаточно интенсивные, носят зачастую жгучий, колющий, иногда опоясывающий характер, и, вероятнее всего, обусловлены формированием очагов демиелинизации проводящих путей в спинном мозге. На более поздних стадиях заболевания (15 лет и выше) боли менее интенсивные, носят тупой характер, и, вероятно, помимо наличия и активности демиелинизирующего процесса, связаны с нарастающим нарушением мышечно-тонического соотношения и более быстрым прогрессированием остеохондроза вследствие гиподинамии.

В рамках миелопатического БС рассмотрен синдром Лермитта - ощущение прохождения электрического тока сверху вниз вдоль позвоночника при сгибании шеи. Его рассматривают как маркер активного течения заболевания с вовлечением в процесс задних канатиков спинного мозга и шейных корешков. Предполагается, что в основе феномена может лежать распространение эктопического возбуждения, возникающего в очаге демиелинизации на уровне шейного и грудного отдела [23].

Среди 23 (17,7%) больных, указавших на имевшийся в клинической картине синдром Лермитта, только 6 обследованных описали эти ощущения как болезненные.

4. Энцефалопатический БС

4.1 Цефалгический болевой синдром

Отдельное внимание в клинической картине РС заслуживают головные боли, которые часто выделяются в особую группу, поскольку их причины их до конца неясны. Среди возможных причин появления цефалгий называют ликвородинамические нарушения, сосудистый фактор и напряжение мышц шеи [3,8]. Ряд авторов в своих публикациях связывает появление головных болей с демиелинизирующим процессом. Так, S.M.Watkins et al [55], в своих работах отметив, что 27 пациентов с РС из 100 страдают мигренью против 12 обследованных из контрольной группы, предположили, что приступы головной боли обусловлены поражением особых зон головного мозга. M.Leandri и соавт. [33] наблюдали типичные кластерные головные боли у 42-летнего пациента с РС с множественными очагами на МРТ, один из которых располагался в зоне вхождения корешка тройничного нерва на стороне боли. Naas D.C. и соавт. [24] предположили связь между интенсивной головной болью, наблюдавшейся у 16-летней девушки, и свежим очагом демиелинизации в области околопроводного серого вещества. Newman и соавт. на основании описанных 3 случаев внутричерепной гипертензии у больных РС также предположили связь этих симптомов [43]. В другом исследовании при анализе клинических проявлений РС и данных исследования коротколатентных вызванных потенциалов (ВП) показано, что у больных с головными болями напряжения, по сравнению с другими пациентами, отмечен более высокий индекс нарушений стволовых функций, регистрировались более выраженные изменения зрительных ВП. Это позволило авторам предположить, что, по крайней мере, у части больных РС головные боли могут быть обусловлены основным заболеванием при локализации процесса преимущественно на церебральном уровне [8].

Среди обследованных 130 больных РС головные боли выявлены в 30,8%, что достоверно выше группы сравнения (7%, $p < 0,0001$).

Изучение клинико-эпидемиологических характеристик мигреней, хронических головных болей напряжения, ликвородинамических головных болей показало следующие результаты.

Частота мигрени среди больных РС (9,2%) значительно не отличалась от группы сравнения (5%, $p = 0,091$) при достоверно более высокой среднемесячной частоте мигренозных пароксизмов ($2,9 \pm 1$ против $1,7 \pm 0,8$, $p < 0,05$). Вероятно, более тяжелое течение мигрени у больных рассеянным склерозом связано с активацией провоспалительным цитокином IL-1 серотонинэргических ядер ствола мозга, ответственных одновременно за нарушения сна и возникновение данного типа головных болей.

Хронические головные боли напряжения, ликвородинамические головные боли значительно чаще выявлялись у больных РС ($p < 0,05$), чем в группе срав-

нения. Причинами могут служить хронический стресс, сосудистый фактор, нейроиммунные механизмы – IL-1 через простагландин E-1 вызывает выделение аминокислот из мышечных волокон, что приводит к развитию миалгии, которая может являться одним из важных патогенетических механизмов хронизации ГБН.

4.2 Таламический болевой синдром

В рамках таламического синдрома выделены боли со следующими диагностическими критериями: 1. Боль и дизестезия на одной половине лица в сочетании с болевой гипестезией, не объяснимой повреждением тройничного нерва, либо подобные проявления, захватывающие половину тела; 2. Наличие хотя бы одного из следующих признаков: внезапное начало; рецидивирующий и ремиттирующий характер симптомов; выявление повреждения в соответствующей области с помощью КТ и МРТ.

Среди обследованных больных таламический БС выявлен в 14 (10,7%) случаях (11 женщин, 3 мужчин). Проведенное МРТ-обследование в 5 случаях из 8 выявило очаги демиелинизации в области таламуса.

4.3. Прозопалгический болевой синдром

В группу прозопалгий включены все больные с краниальными невралгиями. Чрезвычайно ярким и одним из наиболее обсуждаемых в клинической литературе синдромов является невралгия тройничного нерва (ТН). По данным различных авторов в клинической картине РС она встречается от 1 до 3% [25]. С другой стороны, около 2% пациентов с невралгией тройничного нерва являются больными с РС [27]. Таким образом, считается, что данный вид БС в 300 раз чаще встречается при РС, чем в популяции. Существуют данные о том, что ТН у больных моложе 29 лет в 100% случаев является следствием РС или опухолевого поражения [57]. Среди возможных причин ее появления называется наличие очага демиелинизации в зоне вхождения корешка тройничного нерва в ствол мозга или в варолиевом мосту [21]. В то же время, не всегда поражение тройничного нерва связано с основным заболеванием. Так, при проведении МРТ-обследования семи больным с РС, страдающим ТН, только у одного пациента был обнаружен очаг демиелинизации в зоне вхождения тройничного нерва в ствол мозга, еще у 5 обследованных причиной боли была сосудистая компрессия корешка нерва и у 1 — новообразование [40].

При опросе 130 обследуемых на поражение тройничного нерва указало 11 (8,4%) пациентов (2 мужчин, 9 женщин). Из них тригеминальная невралгия наблюдалась у 9 (6,9%) обследованных, тригеминальная гипестезия – у 2 (1,5%). Проведенный сравнительный анализ среди больных РС, страдающих ТН, и пациентов с ее идиопатической формой ($n=15$), выявил ряд особенностей. В группе РС невралгия тройничного нерва возникала в значительно более раннем возрасте ($30,2 \pm 4,1$ против $48,7 \pm 5,3$; $p < 0,001$), чаще носила билатеральный характер, а так-

же сочеталась со снижением чувствительности в зоне иннервации соответствующей ветви, т.е. имела характер невралгии. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ в обеих группах существенно не отличалась ($p > 0,05$). Отмечена связь данного БС с обострением РС (возникновение и усиление пароксизмов во время обострения и регресс в ремиссии).

Боль при ретробульбарном неврите (РН) носит тупой характер, локализуется позади заинтересованного глаза и сопровождается нарушением зрения вследствие центральной и парацентральной скотомы. Такую боль объясняют раздражением твердой мозговой оболочки и отеком окружающих тканей. Характерна болезненность движений глаз, которую считают аналогом симптома Ласега [50].

В рамках других краниальных невралгий наблюдался 1 случай невралгии большого затылочного и 1 случай невралгии заднего ушного нерва.

В систематизацию не вошли психогенные боли, которые составляют особую группу и появляются вне зависимости от соматических, висцеральных или нейрональных повреждений, определяясь в большей степени психологическими и социальными факторами. В клинической литературе данному вопросу не уделяется должного внимания, хотя указывается, что хроническое течение болезни способствует развитию депрессивных, ипохондрических, тревожных и других состояний, что, безусловно, приводит к снижению болевой толерантности [9,46].

Эффективная терапия болевого синдрома при рассеянном склерозе в настоящее время представляется актуальной и в полном объеме нерешенной задачей. Проведенные в Дании исследования показали, что полноценную обезболивающую терапию получают только 42% больных РС [49]. По всей видимости, в нашей стране эти показатели еще меньше.

Терапия болевого синдрома сложна и зависит от его характера.

В лечении ноцицептивных болевых синдромов активно применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). Хотя, в виду того, что большинство алгических проявлений у больных РС обусловлено невропатическим компонентом, вопрос об их применении у таких больных остается дискуссионным. С одной стороны, существует мнение, что препараты этой группы больным с невропатическими болями не помогают [6], с другой – есть данные о высокой эффективности НПВС в отношении тронкальных болей и статической гипералгезии [11]. В целях уменьшения побочных эффектов (язвочное действие, повышение уровня гликемии и др.) рекомендовано использование селективных блокаторов циклооксигеназы 2 типа (мелоксикам, теноксикам) [5].

Для лечения невропатических болей используются препараты различных групп. В ходе контролируемых исследований было доказано дозозависимое анальгетическое действие таких трициклических антидепрессантов, как amitриптилин [55], имипрамин [31], дезимипрамин [29,39], кломипрамин [32], в отношении аллодинии, жгучих и стреляющих болей, вне зависимости от их антидепрессантного эффекта [38]. Предполагается, что противоболевой эффект достигается в связи с угнетением обратного захвата норадреналина в синапсах центральной антиноцицептивной системы [1]. К сожалению, их применение ограничено вследствие широкого спектра выраженных побочных эффектов. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин и др.), несмотря на менее выраженные побочные эффекты, также не нашли широкого применения из-за недостаточного анальгетического эффекта [1,8]. В современных работах уделяется внимание потенциальному анальгетическому эффекту местного применения трициклического антидепрессанта доксепина. В настоящий момент препарат находится в стадии исследования [47].

Имеются данные об успешном применении аналога простагландина E1 мизопростола [19], антиаритмика с мембраностабилизирующим действием – мексилетина [13], внутривенных вливаний лидокаина [14].

В случае безуспешного консервативного лечения предлагается применение чрезкожной радиочастотной ризотомии [28].

В лечении висцерогенных болевых синдромов рекомендуется использование холинолитика оксибутирина и карбамазепина [20,46].

Для купирования болезненных мышечных спазмов назначают миорелаксанты, мексилетин, а при грубой спастичности – препараты ботулинического токсина [26,34].

Таким образом, данные литературы и проведенное собственное исследование свидетельствуют о высокой частоте и широте клинических проявлений болевого синдрома у больных РС. Основываясь на обследовании 130 пациентов, мы не выявили зависимости частоты БС от возраста, типа течения, длительности заболевания и степени неврологического дефицита, при умеренном преобладании женщин. В виду сложности классификации боли при РС в соответствии с существующими классификациями, предложена систематизация болевого синдрома, которая позволила выделить основные его варианты: миогенный (36,9%), невропатический болевой синдром конечностей (87%), миелопатический (33%), энцефалопатический (57,1%), висцероалгический, ятрогенный. Лечение боли у пациентов РС должно назначаться в индивидуально подобранных дозировках с учетом характера БС и возможных побочных явлений, в той или иной степени могущих повлиять на течение основного заболевания.

Литература

1. Баринов А.Н. Лечение невропатических болевых синдромов. Рус.мед. журн. 2006; 14 (9): 665-669.
2. Безниско Е.Г. Вертеброневрологические нарушения при демиелинизирующих заболеваниях: автореф. дис. канд.мед.наук. – Иваново, 2003.
3. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. Москва, издательство «Нефть-газ», 1997: 464.
4. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов. Боль 2003; 1 (1): 5–12.
5. Назаров В.М., Агафьина А.С. Оксикамы в терапии болевого синдрома у больных рассеянным склерозом. Материалы конференции «Проблемы боли и обезболивания в отечественной медицине» - 2004.
6. Новиков А.В., Солоха О.А. Нейропатическая боль: обзор по материалам журнала «The Lancet» (1999, May–June). Неврологический журнал 2000; 1: 56-61.
7. Спирин Н.Н., Безниско Е.Г., Мариничев Н.А. Болевой синдром и патология опорно-двигательного аппарата при рассеянном склерозе. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания /ред. Е.И.Гусев, И.А.Завалишин, А.Н.Бойко/. М.: Миклош, 2004. – 500 с.
8. Торопина Г.Г., Шмидт Т.Е. Боль при рассеянном склерозе. Неврологический журнал 2003; 1: 40-44.
9. Шмидт Т.Е. Патогенез, лечение и ведения больных рассеянным склерозом. Неврологический журнал 2003; 3: 46–50.
10. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина, 2003: 160.
11. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы (руководство для врачей). М: «Медицина», 2003: 490.
12. Archibald C. J., McCrath P. J., Ritvo P. G. et al. Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. Pain 1994; 58 (1): 89-93.
13. Awerbtich G.I., Sandyk R. Mexiletine for thalamic pain syndrome. Int. J. Neurosci. 1990; 55: 129–133.
14. Backonja M., Gombar K. Response of central pain syndromes to intravenous lidocaine. J. Pain Sympt. Manag. 1992; 7: 172-178.
15. Berger IR, Sheremata A, Melamed E Paroxysmal dystonia as the initial manifestation of multiple sclerosis. Arch Neurol 1984; 11: 747-750.
16. Burghera J.A., Catala J., Casanova B. Thalamic demyelination and paroxysmal dystonia in multiple sclerosis. Mov Disord. 1991; 6: 379-381.
17. Chatel M., Lanteri-Minet M., Lebrun-Frenay C. Pain in multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris) 2001; Sep;157(8-9 Pt 2): 1072-1078.
18. Das A., Puvunendran K. Syringomyelia and complex regional pain syndrome as complication of multiple sclerosis. Arch. Neural. 1999; 56 (8): 1021-1024.
19. Davies N.M., Longstreth I., Jamali F. Misoprostol therapeutics revisited. Pharmacotherapy 2001; 21: 60-73.
20. Dwight E., Moulin M.D. Pain in central and peripheral demyelinating disorders (multiple sclerosis and Guillain—Barre syndrome). Neurol. Clin. 1998; 16 (4): 889-898.
21. Gass A., Kitchen N., MacManus D.G. et al. Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: lesion localisation with magnetic resonance imaging. Neurology 1997; 49: 1142-1144.
22. Gatto E.M., Zurru M.C., Rugilo C. Medullary lesion and unusual bilateral paroxysmal dystonia in multiple sclerosis. Neurology 1996; 46: 847-848.
23. Gutrecht J.A. Lhermitte’s sign. From observation to eponym. Arch Neurol. 1989; 46: 557-558.
24. Haas D.C., Keht P.F., Friedman D.I. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. Headache 1993; 33 (8): 226-228.
25. Hooge J.P., Redekop W.K. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. Neurology 1995; 45: 1294-1296.
26. Hyman N., Barnes M., Bhakna B. et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled, dose ranging study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2000; 68 (6): 707-712.
27. Jensen I.S., Rasmussen P., Reske-Nielsen E. Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: clinical and pathological features. Acta Neurol Scand. 1982; 65: 182-189.
28. Kanpolat K., Berk C., Savas A., Bekar A. Percutaneous controlled radiofrequency rhizotomy in the management of patients with trigeminal neuralgia due to multiple sclerosis. Acta Neurochir (Wien) 2000; 142 (6): 685-690.
29. Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, Gaughan AM, Smoller B, Gracely RH, Dubner R. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. Clin Pharmacol Ther 1990; 47: 305-12.
30. Klewer J., Pohlau D., Nippert I. et al. Problems reported by elderly patients with multiple sclerosis. J. Neurosci. Nurs. 2001; 33 (3): 167-171.
31. Kvinesdal B, Molin J, Froland A, Gram LF. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. JAMA 1984; 251: 1727-30.
32. Langohr HD, Stohr M, Petruch F. An open and double-blind cross-over study on the efficacy of clomipramine (Anafranil) in patients with painful mono- and polyneuropathies. Eur Neurol 1982; 21: 309-17.
33. Leandri M., Cruccii G., Gottlieb A. Cluster headache-like pain in multiple sclerosis. Cephalalgia 1999; 19: 732-734.

34. Link A., Kabus C., Haas J. An open label study in multiple sclerosis for treatment of spasticity with botulinum toxin A. *Mov. Disord.* 2000; 15 (Suppl. 2): 48.
35. Lugaresi A., Uncini A., Gambi D. Basal ganglia involvement in multiple sclerosis with alternating side paroxysmal dystonia. *J Neurol.* 1993; 240: 257-258.
36. Maimone D., Reder A.T., Finocchiaro F. et al. Internal capsule plaque and tonic spasm in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1991; 48: 427-429.
37. Maloni H. W. Pain in multiple sclerosis: an overview of its nature and management. *J. Neurosci. Nurs.* 2000; 32 (3): 139-144.
38. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, Dubner R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-96.
39. Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, Meister B, Gracely RH, Smoller B, Dubner R. Efficacy of desimipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo controlled trial. *Pain* 1991; 45: 3-9.
40. Meaney J.F., Wan J.W., Eldridge P.R. et al. Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; 59 (3): 253—259.
41. Moulin D.E., Foley K.M., Ebers G.C. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 12: 1830-1834.
42. Moulin D.E. Pain in central and peripheral demyelinating disorders. *Neurol Clin.* 1998; 16 (4): 889-98.
43. Osterberg F., Boivie J., Holmgren H. et al. The clinical characteristics and sensory abnormalities of patients with central pain caused by multiple sclerosis. *Progress in Pain Research and Management /Eds Gebhard G.F., Hammond D.L., Jensen N.S./ Seattle, 1994; 2: 789-796.*
44. Ramirez-Lassepas M., Tulloch J.W., Quinones M.R., Snyder B.D. Acute radicular pain as a presenting symptom in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1992; 49 (3): 255-8.
45. Rudick R.A., Goodkin D.E. (Eds) *Multiple Sclerosis Therapeutics.* — London, 2000.
46. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Peripheral antinociceptive actions of desimipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat. *Pain* 1999; 82: 149-58.
47. Shibasaki H., Kuroiwa Y. Painful tonic seizures in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1974; 30: 47-51.
48. Stenager E., Knudsen L., Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital.J. Neurol. Sci.* 1995; 16 (9): 629-632.
49. Swartz N.G., Beck R.W., Savino P.J. et al. Pain in anterior ischemic optic neuropathy. *J. Neuroophthalmol.* 1995; 15 (1): 9-10.
50. Uldry P.A., Regli F. Pseudoradicular syndrome in multiple sclerosis. 4 cases diagnosed by magnetic resonance imaging. *Rev Neurol.* 1992; 148 (11): 692-695.
51. Verheul G.A.M., Tyssen C.C. Multiple sclerosis occurring with paroxysmal dystonia. *Mov Disord.* 1990; 5: 352-355.
52. Warnell P. The pain experience of a multiple sclerosis population: a descriptive study. *Axone* 1991; 13: 26-28.
53. Watkins S.M., Espir M. Migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 1969; 32: 35-37.
54. Watson CPN, Chipman M, Reed K, Evans RJ, Birkett N. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Pain* 1992; 48: 29-36.
55. Woolf C., Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959–64.
56. Yang J., Simonson T.M., Ruprecht A. et al. Magnetic resonance imaging used to assess patients with trigeminal neuralgia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Radiol. Endod.* 1996; 81 (3): 343-350.

Поступила в февраль 2008 г.

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ МОЗГА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

В.Н.Команцев

Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

EVOKED POTENTIALS IN MULTIPLE SCLEROSIS

V.N.Komantsev

Institute of Human Brain RAS, Saint-Petersburg

Вызванные потенциалы мозга, используемые в клинической практике для диагностики рассеянного склероза, включают акустические стволовые вызванные потенциалы, коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы, зрительные вызванные потенциалы, моторные вызванные потенциалы с транскраниальной магнитной стимуляцией и потенциалы, связанные с событиями, - когнитивные вызванные потенциалы (P300). В статье представлен обзор данных о диагностической значимости вызванных потенциалов при рассеянном склерозе. Вызванные потенциалы подтверждают поражение нервной системы как при клинических, так и при субклинических изменениях при рассеянном склерозе. Использование в каждом диагностическом случае мультимодальных вызванных потенциалов позволяет более полно оценить состояние сенсорной и моторной систем при рассеянном склерозе.

Ключевые слова: рассеянный склероз, вызванные потенциалы (ВП) мозга, зрительные ВП, слуховые ВП, соматосенсорные ВП, когнитивные вызванные потенциалы, мультимодальные ВП, транскраниальная магнитная стимуляция.

Evoked potentials (EPs) in clinical practice used for diagnosis of multiple sclerosis contain brainstem auditory evoked potentials, short-latency somatosensory evoked potentials, visual evoked potentials, motor evoked potentials with transcranial magnetic stimulation and event related potentials (P300). In this paper, it is summarized the EP findings in multiple sclerosis (MS). EPs can confirm the presence of lesions in patients with suspected MS, and clinically unsuspected lesions. In addition, the combined use of these EPs in each patients, so-called multimodality EPs, enables us to evaluate multiple aspects of sensory and motor systems.

Key words: multiple sclerosis, auditory evoked potentials, somatosensory evoked potentials, visual evoked potentials, transcranial magnetic stimulation, event related potentials (P300), multimodality EPs.

Изучение электрической активности головного мозга в клинической практике началось в 30-е годы прошлого столетия Г.Бергером. Однако только в последнее время наряду с регистрацией спонтанной активности мозга, которую называют электроэнцефалограммой (ЭЭГ), в клинической практике появились методы вызванных потенциалов мозга (ВП). Это запись электрических ответов, формирующихся в коре головного мозга от стимулов, возникающих при стимуляции периферических нервов, предъявлении

звуковых и зрительных раздражений. Впервые метод ВП был предложен в 50-х годах английским ученым Даусоном и представлял собой выделение слабых сигналов из намного превышающих их по амплитуде спонтанных ритмов мозга. Аналогично исследованию рефлекторных ответов в неврологии метод вызванных потенциалов также использует раздражение, но не только рецепторного аппарата (сетчатка глаза, улитка), но и нервных проводников (периферические нервы). Регистрация ответов происходит с нервных

структур (периферические нервы, спинной мозг, кора головного мозга). Вызванные потенциалы делят на зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), слуховые вызванные потенциалы (АСВП), соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП), когнитивные вызванные потенциалы (КВП). Вызванные моторные потенциалы, основанные на активации кортикоспинальных трактов, получили название «вызванные потенциалы с использованием транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС)».

Согласно критериям МакДональда (2001) в постановке диагноза «рассеянный склероз» (РС) вызванным потенциалам отводится незначительная роль. Рекомендуются использовать только ЗВП у больных в сложных случаях – при первичном прогрессировании РС (отсутствие обострений), когда клинически выявляется только один очаг поражения. Однако диагностическая роль ВП не ограничивается только нозологической диагностикой заболевания и возможностью использовать только одну (зрительную) модальность. Использование полного спектра зрительных, слуховых, соматосенсорных, когнитивных вызванных потенциалов, а также ТМС, позволяет характеризовать как скрытые, так и клинически явные нарушения функциональной способности нервных структур, распространенность поражений, их соотношение с количеством МРТ очагов и клинической картиной. ВП существенно дополняют данные МРТ и клиники, используются для оценки динамики и прогнозирования течения РС, эффективности терапии. Значимость ВП в диагностическом процессе при РС обусловлена их функциональной направленностью, в то время как МРТ исследование характеризует структурные изменения в центральной нервной системе. С учетом этих особенностей ВП не подменяют и не дублируют данные МРТ, но выгодно их дополняют. Большая степень корреляции вызванных потенциалов с клиническими проявлениями, чем МРТ, позволяет им сохранять высокий уровень значимости в диагностическом процессе РС [12]. Как правило, для надежной диагностики проявлений демиелинизирующего поражения ЦНС используются мультимодальные ВП (ЗВП, АСВП, ССВП, ТМС), позволяющие получить информацию о функциональном состоянии нескольких анализаторов и систем.

Метод вызванных потенциалов является более трудоемким, чем электроэнцефалография, и представляет собой усреднение (когерентное накопление) участков ЭЭГ длительностью до половины секунды, совмещенные по времени с подаваемым стимулом. Спонтанная электрическая активность мозга (ЭЭГ), попадая в случайном порядке в противофазу, уничтожается, а скрытый под ней вызванный потенциал проявляется. Амплитуда вызванных потенциалов от 5 до 100 раз меньше амплитуды спонтанной активности (10 мкВ для ЗВП, 2 мкВ для ССВП, 0,5 мкВ для АСВП), что требует усреднения большого числа ре-

лизаций: от 100 (ЗВП, КВП) до 1000 (ССВП) и до 2000 (АСВП). В среднем процедура записи одной модальности ВП составляет 20-30 минут и требует активного участия больного в период записи только ЗВП на шахматный паттерн и КВП. Регистрируемые пики вызванных потенциалов маркируются буквами Р и N для обозначения их направленности вверх или вниз и цифрами стандартной латентности в миллисекундах, например, P100 для ЗВП. Пики АСВП обозначаются последовательными римскими цифрами. Моторные вызванные потенциалы (МВП) регистрируются с мышц верхней или нижней конечности при магнитной импульсной транскраниальной стимуляции и позволяют оценивать проводимость по двигательным проводникам головного и спинного мозга.

Зрительные вызванные потенциалы

ЗВП являются характеристикой состояния зрительных нервных путей, включая сетчатку, зрительный нерв и зрительные тракты. Из 4-х пиков ЗВП наиболее хорошо представлен P100, отражающий активность первичной проекционной зоны зрительного анализатора. В норме у взрослых средний показатель латентности этого пика составляет $100,3 \pm 3,2$ мс, амплитуда - $9,8 \pm 3,1$ мкВ (измеренная между пиками N75 и P100). Верхняя граница нормы латентности для женщин составляет 102 мс, для мужчин – 114 мс. Эти показатели относятся к методике ЗВП с предъявлением контрастного светового раздражителя в виде реверсивного шахматного паттерна на экране монитора. При невозможности различать ячейки паттерна в качестве стимуляции используется лампа-вспышка для яркостного светового раздражения, однако показатели латентности основного P2 пика на вспышку более вариабельны и составляют 103 ± 15 мс [6], достигая верхней границы нормы в 133 мс. Диагностически значимым является изменение как показателей латентности, так и амплитуды P100. Однако если повышение латентности P100 ЗВП является нейрофизиологическим критерием, подтверждающим РС, то снижение амплитуды P100 в большей степени является признаком неврита зрительного нерва [2]. Вместе с этим, особый режим записи ЗВП со стимуляцией только латерального или медиального поля зрения дает возможность дифференцировать поражение зрительного нерва от зрительных трактов по параметрам латентности P100. При РС повышение латентностей ЗВП выявляется у 29%-75% больных в зависимости от формы и течения рассеянного склероза [23]. Так, при клинически изолированном синдроме повышение латентности P100 выявляется у 29% пациентов, а при вторично прогрессирующем РС – у 75%. Наряду с подтверждающей ролью ЗВП в случаях явных клинических проявлений, исследования ЗВП чрезвычайно важны для диагностики факта нарушения функции – субклинически констатирующая роль ЗВП. У больных РС без клинических проявле-

Таблица 1.
Источники генерации, средние значения и верхние границы нормы латентностей и межпиковых интервалов АСВП [20].

	Волны	Источник генерации волн	Средние значения	Верхняя граница нормы	Межуральные различия
Абсолютные латентности (мс)	I	Дистальная часть слухового нерва	1.75	2.2	0.3
	II	Проксимальная часть слухового нерва и слуховые ядра	2.8	3.3	0.4
	III	Нижний мост, верхние оливы	3.9	4.5	0.4
	IV	Верхний мост, латеральный лемниск	5.1	5.9	0.6
	V	Нижние бугры четверохолмия	5.7	6.4	0.5
Межпиковые интервалы (мс)	V-I		4.0	4.5	0.5
	III-I		2.1	2.5	0.5
	V-III		1.9	2.4	0.5
Отношение амплитуд	V/I		1.3	Не менее 0,5	

ний зрительных расстройств (отсутствие изменений зрительного диска, полей зрения, зрачковых рефлексов) повышение латентностей ЗВП выявляется у 1/3 пациентов [19]. Это связано с тем, что нарушение только проводящей функции зрительных путей в виде повышения латентности P100 без снижения его амплитуды часто не приводит к клиническим симптомам нарушения функции, а является только знаком неблагополучия. При оценке латентности P100 необходимо учитывать возрастную вариабельность этого показателя и межулярную разницу в норме. Так, к возрасту 40 лет по сравнению с 20-летним возрастом латентность повышается на 5 мс, а к 50 годам - на 15 мс; межулярная же разница не превышает 6 мс [10].

Акустические стволовые вызванные потенциалы

АСВП являются коротколатентными ВП, представленными пятью волнами, обозначаемыми римскими цифрами I, II, III, IV, V. Амплитуда и латентность этих волн отражает состояние слухового нерва и стволовых структур головного мозга, связанных с проводниками и ядрами слуховой системы. Источники генерации каждого пика, их латентность представлены в таблице 1.

Привязанность каждой волны к определенной части ствола позволяет в соответствии с их изменением локализовать поражение на периферическом уровне (I-II компонент), медуллопонтинном (II-III компонент), понтомезенцефальном (III-V компонент), мезенцефальном (V компонент) [27]. Значимой зависимости латентностей АСВП от возраста и пола не выявлено. В связи с влиянием проводимости по слуховому нерву на абсолютные значения латентностей стволовых компонентов АСВП для оценки состояния стволовых структур используются межпиковые интервалы: I-III, III-V, I-V (табл. 1). В диагностичес-

ких целях анализируется отношение амплитуд только пятого и первого пиков (V/I), которое не должно быть менее 0,5. Амплитуда слуховых стволовых потенциалов чрезвычайно мала, составляя 0,5 мкВ, что требует более жестких условий регистрации, чем остальные ВП. Мышцы лица и шеи пациента должны быть максимально расслаблены, число усреднений достигает 2000, частота стимуляции 10 Гц при интенсивности звуковых щелчков в 60 децибел выше порога восприятия. Звук предъявляется с наушников поочередно на левое и правое ухо с регистрацией ответов электродами с обоих полушарий. Это позволяет оценивать ипси- и контралатеральные ответы при моноуральной стимуляции, т.е. учитывать проводимость по проводникам ствола с обеих сторон. Частота изменения АСВП при РС составляет от 34,3% [13] до 72,2% [26] при наличии клинических признаков поражения ствола, и от 14% [21] до 16,9% [1] при субклинических проявлениях. Наиболее частым изменением АСВП при РС является снижение амплитуды или отсутствие IV и V компонентов, а также увеличение III-V межпикового интервала. Снижение амплитуды IV и V пиков коррелирует с нистагмом и наличием межъядерной офтальмоплегии; увеличение III-V межпикового интервала – с атаксией [24]. Увеличение I-III и I-V межпиковых интервалов, наличие асимметрии латентностей одноименных компонентов также является признаком нарушения проводимости по стволу и его функций, что может подтверждать как клинические, так и субклинические нарушения при РС.

Соматосенсорные вызванные потенциалы

Коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы спинного и головного мозга регистрируются над поверхностью спинного и головного мозга при стимуляции срединного нерва на верхней конечности и большеберцового нерва на ниж-

Таблица 2.

Средние значения и верхние границы нормы латентностей, межпиковых интервалов и амплитуд ССВП [16].

Волны	Среднее значение	Верхняя граница нормы (M+3σ)	Верхняя граница разницы сторон
<i>Стимуляция срединного нерва (верхняя конечность)</i>			
Латентности (мс)			
N13 (C5)	13.3	14.5	-
N20 (C3',C4'-EPc)	19.8	23.0	1.4
Интервалы (мс)			
N13-N20	5.7	7.2	1.0
Амплитуда (мкВ)			
N13	2.3	0.5	-
N20-P25	3.2	0.8	-
<i>Стимуляция большеберцового нерва (нижняя конечность)</i>			
Латентности (мс)			
N22 (L1)	21.8	25.2	1.1
P39 (Cz')	38.0	43.9	2.1
Интервалы (мс)			
N22-P39	16.0	21.0	2.1
Амплитуда (мкВ)			
N22	1.1	0.3	
P39-N50	1.8	0.5	

ней конечности. Для срединного нерва спинальный потенциал регистрируется над шейным утолщением (N13), церебральный – над контралатеральной центральной областью (N20), для большеберцового нерва – над поясничным утолщением (N22), церебральный – на сагитальной линии центральной области (P39). Генератором волны N13 являются задние рога шейного утолщения, волны N20 – первичная соматосенсорная кора в области центральной борозды, волны N22 – задние рога поясничного утолщения, волны P39 – первичная соматосенсорная кора в постцентральной (теменной) области. Основные нормативные параметры для ССВП представлены в таблице 2.

Для диагностики поражения ЦНС при РС рекомендуется использовать не абсолютные значения латентностей, а нормативные межпиковые интервалы N13-N20 и N22-P39, характеризующие так называемое время центрального проведения (ВЦП) по сенсорным проводникам спинного и головного мозга. В этом случае исключается время проведения импульса по волокнам периферических нервов и корешкам. Амплитуды ответов ССВП очень низкие, составляют 1-3 мкВ. Это требует усреднения достаточно большого числа реализаций – от 500 до 2000, однако в ряде случаев, особенно у полных пациентов, не удается зарегистрировать спинальные ответы, что не позволяет рассчитать ВЦП и учитывать

только абсолютные значения латентностей. Влияние возраста, пола на ССВП с 17 до 50 лет малозначимо. Проведение исследования требует достаточно длительной, легкой по интенсивности (3-х кратный сенсорный порог), последовательной электрической стимуляции нервов на запястье и у лодыжки с разных сторон с расположением отводящих электродов на конечностях, спине и голове. Поражение нервной системы при РС приводит к повышению латентностей пиков, увеличению межпиковых интервалов, снижению амплитуды ответов или их исчезновению. Интактность проводников при стимуляции срединного нерва не исключает необходимость стимуляции большеберцового нерва, так как стимуляция разных нервов активирует разные проводники в ЦНС, поэтому ССВП проводятся при РС при стимуляции обоих нервов с обеих сторон. Частота изменения ССВП для срединного нерва при РС несколько ниже, чем для большеберцового нерва, составляя по данным разных авторов соответственно от 10,3% до 40,0% и от 37,1% до 58% [6,13]. Большой процент выявления при стимуляции большеберцового нерва связан с большей протяженностью проводников по спинному и головному мозгу, связанных с этим нервом. Изменения ССВП регистрируются достаточно часто даже у больных РС без клинических признаков нарушений кожной и глубокой чувствительности, составляя 35% [21].

Таблица 3.
Средние значения латентностей и ВЦМП моторных вызванных потенциалов при ТМС [22].

Мышца	Порог в % от максимального	Латентность МВП (мс) $M \pm \delta$	Межполушарная разница (мс) $M \pm \delta$	ВЦМП (мс) $M \pm \delta$
Abductor digiti minimi	47±8	21,8±0,8	0,8±0,7	7,1±1,1
Abductor hallucis	55-75	35,9±3,3	0,6±0,5	12,9±0,8

Таблица 4.
Возрастная зависимость средних значений и верхней границы нормы показателей когнитивных потенциалов P300 в норме [7]

Возраст (годы)	Латентность (мс)	Верхняя граница нормы
20	320	360
40	350	390
60	390	425
80	420	460

Моторные вызванные потенциалы при ТМС

Моторные вызванные потенциалы (МВП) регистрируются с мышцы кисти (m.abductor digiti minimi) и стопы (m.abductor hallucis) при транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и стимуляции шейных и поясничных корешков. Катодную магнитную стимуляцию располагают над проекционной зоной двигательных центров коры головного мозга, а также на уровне шеи и поясницы. Разность латентностей МВП, полученных при ТМС и при цервикальной (люмбальной) стимуляции характеризует время проведения импульса по центральным моторным проводникам – время центрального моторного проведения (ВЦМП). Получаемые при ТМС моторные ответы напоминают таковые при электрической стимуляции нервов. Значимыми параметрами при проведении ТМС являются: порог стимуляции в процентах от максимального выхода стимулятора, латентность МВП, межполушарная разница латентностей и время центрального моторного проведения. Параметры этих показателей в норме представлены в таблице 3.

Исследование проводят в положении пациента лежа с предъявлением одиночных электромагнитных импульсов, подаваемых с помощью койла, расположенного над проекцией моторной зоны коры. Безболезненная нарастающая стимуляция ограничивается получаемым максимальным мышечным ответом на кисти или стопе. Аналогичный максимальный по амплитуде ответ получают при расположении койла на уровне С5 и L1 позвонков. ВЦМП получают путем вычитания из латентности коркового ответа латентности спинального ответа. Процент диагностического выявления поражения центральных двигательных проводников при РС составляет 35,6% для верхней конечности и 56,1% для нижней конечности. Исследование ВЦМП для обеих конечностей повышает диагностику демиелинизирующего поражения пирамидных трактов до 87% пациентов с установленным диагнозом РС и является более информативным, чем изолированное мономодальное исследование ВП [5,18].

Когнитивные вызванные потенциалы

Исследования когнитивных функций у больных РС с длительным сроком болезни выявляют нарушения памяти, дефицит внимания и обучения, зрительно пространственные нарушения, нарушения праксиса [4]. Исследования гностических функций у больных с РС уже на начальной стадии заболевания выявляют большой спектр нарушений: концентрации внимания, восприятия, планирования, невербальной памяти, процессов обучения, зрительно пространственного прогноза, праксических функций, времени простой двигательной реакции при сохранности кратковременной вербальной памяти [25]. Ряд нейропсихологических исследований при РС показывает, что изменение познавательных функций у больных коррелирует с очаговым и атрофическим поражением мозга по данным МРТ. Это свидетельствует о значимости исследования этих процессов у больных, включая нейрофизиологические методы. Одними из них являются когнитивные вызванные потенциалы. Это потенциалы, которые возникают в мозгу на эндогенные события, связанные с контролем, выбором, управлением различных процессов и др. Одним из наиболее распространенных ВП, связанных с событием, является P300. Это потенциал, который возникает не на физический факт предъявления стимула, а на его смысловую значимость, включая процесс восприятия, распознавания, запоминания. Методика регистрации P300 заключается в выборе пациентом на фоне стандартных, часто предъявляемых звуковых (зрительных) стимулов необычных (девиантных), редко возникающих звуков (изображений). Усреднение девиантных стимулов выявляет появление после обычного слухового ВП позитивной волны, которой нет при восприятии обычных стандартных стимулов. Эта волна, находящаяся в диапазоне 300 мс, получила название P300 и обусловлена процессом переработки информации: восприятие, опознание, принятие решения. Стимулы могут подаваться через наушники (звуковые) или предъявляться на экране монитора (зрительные) с заданием их счета

пациентом. Обычно подается 100-500 стимулов, из которых 20-30% девиантных (отличающихся тональной частотой). Ответы регистрируются конвексительно в проекции центральной области мозга и усредняются. В норме латентность ответа составляет для лиц молодого возраста в среднем 300 мс, амплитуда – 15 мкВ. Величина латентности Р300 является интегративным показателем когнитивных процессов и жестко связана с возрастом (табл. 4).

Закономерно с возрастом латентность Р300 возрастает. Расчет показателя латентности Р300 в зависимости от возраста, начиная с 17 лет, производится по формуле: латентный период Р300 (мс) = 1,25 x возраст (годы) + 285.

Когнитивные вызванные потенциалы Р300 в ряде случаев являются более чувствительными в выявлении когнитивных расстройств при РС, чем использование нейропсихологических тестов [15]. Использование Р300 у больных с рассеянным склерозом позволяет выявлять ранние признаки когнитивных нарушений преимущественно на предъявление зрительных стимулов по сравнению со слуховыми [15]. По данным I.Magnano нейрофизиологические показатели когнитивных процессов (Р300) при РС достаточно хорошо коррелируют с данными нейропсихологических тестов и являются предпочтительными в оценке когнитивных функций, особенно у лиц с тяжелым течением заболевания, для мониторинга при лонгитудинальных исследованиях, для оценки прогноза у лиц с субклиническими формами нарушений и для оценки эффективности проводимой терапии рассеянного склероза [14].

Мультимодальные вызванные потенциалы (ММВП)

Исследование одной модальности ВП позволяет определить состояние проводимости только по ограниченному количеству волокон белого вещества мозга. Использование нескольких модальностей (зрительной, слуховой, соматосенсорной, моторной) с двусторонним исследованием позволяет значительно повысить диагностическую ценность ВП. Этим обстоятельством обусловлено исследование, как правило, мультимодальных ВП при РС. Так, сочетание ЗВП и АСВП позволяет выявлять субклинические нарушения в 71% случаев, а изолированное использование

ЗВП и АСВП только в 50% [11]. Исследования трех модальностей ВП (ЗВП, ССВП, АСВП) дают изменения у 97% пациентов с установленным диагнозом РС при условии возникновения изменения хотя бы ВП одной модальности [21]. Частота выявления измененных показателей ММВП не коррелирует с показателями иммунологического статуса больных РС. Так, ММВП в одинаковой степени изменены как в группе с наличием, так и отсутствием олигоклональных IgG в ЦСЖ [17], поэтому исследование ММВП в большей степени показано у пациентов с негативными иммунологическими показателями для диагностики РС. Использование электрофизиологических методик при РС повышает потенциал диагностики заболевания.

Множество электрофизиологических методик, используемых при РС, не ограничивается только мультимодальными ВП и магнитной стимуляцией, а также включает длиннотентные рефлекторные ответы [18], мигательный рефлекс [1], сакральный рефлекс и другие, информационная значимость которых, в ряде случаев, превышает ВП. Сравнение диагностической значимости ВП и МРТ на примере ЗВП показывает достаточно высокую информативность вызванных потенциалов в выявлении поражения ЦНС. Так, согласно данным U.Roti A.Mesec, у пациентов с клинически изолированным синдромом изменения ЗВП выявлялись в 29%, а изменения МРТ, соответствующие критериям Баркхофа, – в 56% [23]. Более низкая степень корреляции клинических проявлений с ССВП (74%) по сравнению с МРТ (83-92%) в определенной мере обусловлена дополнительными субклиническими изменениями ВП [8]. При РС, наряду с диагностической, имеет место также и прогностическая значимость вызванных потенциалов мозга. У больных с 2-х летним стажем заболевания рассеянным склерозом прогностически значимыми в 5-летнем исходе заболевания оказались изменения АСВП, ССВП и МВП, при отсутствии таковой для ЗВП. Однако наибольшую прогностическую значимость имеют комплексные данные ММВП с МВП [9]. По сравнению с клиническими симптомами, их балльной оценкой, параметры ВП считаются также достаточно удобными для мониторинга динамики нарушенных функций с учетом большего числа показателей ВП, возможности их тонкой количественной оценки и большей чувствительностью к прогрессированию патологического процесса [3].

Литература

1. Alonso F, Traba A, Roldán R, Esteban A. Brainstem lesion in multiple sclerosis, blink re-flex, and brainstem auditory evoked potentials. Arch Neurobiol (Madr). 1992; 55 (3): 89-98.
2. Alshuaib W.B. Progression of visual evoked potential abnormalities in multiple sclerosis and optic neuritis. Electromyogr Clin Neurophysiol. 2000; 40 (4): 243-252.
3. Andersson T, Sidén A, Persson A. A comparison of clinical and evoked potential (VEP and median nerve SEP) evolution in patients with MS and potentially related conditions. Acta Neurol Scand. 1991; 84 (2): 139-145.
4. Arango-Lasprilla JC, DeLuca J, Chiaravalloti N. Neuropsychological profile of multiple sclerosis. Psicothema. 2007; 19 (1): 1-6.

5. Cui L. Magnetic stimulation motor evoked potential in multiple sclerosis. Comparison with visual evoked potentials, brain stem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi*. 1992; 25 (3): 130-2.
6. Halliday AM. New developments in the clinical application of evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1978; 34: 104-118.
7. Heinze H.J., T.F.Munte, Marta Kutas, S.R.Butler, R.Naatanen, M.R.Nuwer, D.S.Goodin. Cognitive event-related potentials. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neuro-physiology (2nd Revised and Enlarged Edition). *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1999; Suppl. 52: 91-95.
8. Iriarte J, de Castro P, Artieda J, Zubieta JL, Martínez-Lage JM. Paraclinical tests in multiple sclerosis. Clinical correlation and predictive value. *Neurologia*. 1993; 8 (2): 53-58.
9. Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006; 12 (4): 521-2.
10. Kjaer M. Evoked potentials. With special reference to the diagnostic value in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1983; 67 (2): 67-89.
11. Kjaer M. Visual evoked potentials in normal subjects and patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1980a ; 62 (1): 1-13.
12. Kundra O. The role of evoked potentials in neurological clinical practice. *Ideggyogy Sz*. 2005; 58 (11-12): 364-379.
13. Kurokawa T, Kira J, Tobimatsu S. Electrophysiological diagnosis for multiple sclerosis. *Nippon Rinsho*. 2003; 61 (8): 1347-1354.
14. Magnano I, Aiello I, Piras MR. Cognitive impairment and neurophysiological correlates in MS. *J Neurol Sci*. 2006; 245 (1-2): 117-122.
15. Magnié MN, Bensa C, Laloux L, Bertogliati C, Faure S, Lebrun C. Contribution of cognitive evoked potentials for detecting early cognitive disorders in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163 (11): 1065-1074.
16. Mauguiere F., T.Allison, C.Babiloni, H.Buchner, A.A.Eisen, D.S.Goodin, S.J.Jones, R.Kakigi, S.Matsuoka, M.Nuwer, P.M.Rossini, H.Shibasaki. Somatosensory evoked potentials. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology (2nd Revised and Enlarged Edition). *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1999; Suppl. 52: 79-90.
17. Mesáros S, Drulović J, Lević Z. Clinical characteristics and neurophysiologic findings in patients with multiple sclerosis without oligoclonal IgG in cerebrospinal fluid. *Srp Arh Celok Lek*. 2003; 131 (3-4): 122-126.
18. Michels R, Wessel K, Klöhn S, Kömpf D. Long-latency reflexes, somatosensory evoked potentials and transcranial magnetic stimulation: relation of the three methods in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993; 89 (4): 235-241.
19. Mizota A, Asami N, Takasoh M, Adachi-Usami E. Pattern visual evoked potentials in Japanese patients with multiple sclerosis without history of visual pathway involvement. *Doc Ophthalmol*. 2007; 115 (2): 105-109.
20. Pratt H., M.Aminoff, M.R.Nuwer, A.Starr. Short-latency auditory evoked potentials. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology (2nd Revised and Enlarged Edition). *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1999; Suppl. 52: 69-77.
21. Purves SJ, Low MD, Galloway J, Reeves B. A comparison of visual, brainstem auditory, and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1981; 8 (1): 15-19.
22. Rossini P.M., A. Berardelli, G. Deuschl, M. Hallett, A. Maertens de Noordhout, W. Paulus, F. Pauri. Applications of magnetic cortical stimulation. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology (2nd Revised and Enlarged Edition). *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1999; Suppl. 52: 171-185.
23. Rot U, Mesec A. Clinical, MRI, CSF and electrophysiological findings in different stages of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006; 108 (3): 271-274.
24. Sand T. Clinical correlates of brain-stem auditory evoked potential variables in multiple sclerosis. Relation to click polarity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991; 80 (4): 292-197.
25. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006; 253 (8): 1002-1010.
26. Soustiel JF, Hafner H, Chistyakov AV, Yarnitzky D, Sharf B, Guilburd JN, Feinsod M. Brain-stem trigeminal and auditory evoked potentials in multiple sclerosis: physiological insights. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996; 100 (2): 152-157.
27. Uziel A., Benezech J., Lorenzo S., Monstrey Y., Duboin M.P., Roquefeuil B. Clinical applications of brainstem auditory evoked potentials in comatose patients. *Adv Neurol*. 1982; 32: 195-202.

Поступила в февраль 2008 г.

К ВОПРОСУ О КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ И ИЗМЕНЕНИИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ РЕМИТТИРУЮЩЕМ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

А.М.Петров, К.К.Минеев, Е.В.Ивашкова, М.В.Вотинцева,
А.Г.Ильвес, Т.Н.Резникова, И.Д.Столяров
Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

THE COGNITIVE IMPAIRMENT AND CYTOKINE PROFILE PECULIARITIES IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

A.M.Petrov, K.K.Mineev, E.V.Ivashkova, M.V.Votintseva,
A.G.Ilves, T.N.Reznikova, I.D.Stolyarov
The Institute of the Human Brain RAS, Saint-Petersburg

У пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в стадии ремиссии проведена оценка цитокинового профиля и исследован ряд когнитивных показателей. Результаты психологического тестирования сопоставлены с данными, полученными при исследовании уровня про- и противовоспалительных цитокинов. Установлены значимые взаимосвязи между уровнем ИФН-гамма и ИЛ-2 и количеством ошибок в тесте «вычитание из 100 по 7», количеством ИЛ-6 и третьим предъявлением в тесте «запоминание 10 слов» и уровнем ИЛ-4 и количеством правильных ответов в тесте PASAT-3. Представленные результаты могут свидетельствовать о взаимосвязи когнитивных нарушений и изменений цитокинового профиля при ремиттирующем рассеянном склерозе.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, цитокины.

The cytokine profile (pro- and antiinflammatory cytokines levels) and some cognitive functions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in clinical remission were defined. The correlations between investigated indices can be the evidence of their relations in this form of the disease.

Key words: multiple sclerosis, cognitive impairment, cytokines.

Рассеянный склероз (РС) – тяжелое, иммунологически опосредованное заболевание центральной нервной системы (ЦНС).

Когнитивные нарушения (КН), эмоциональные и психопатологические изменения вносят весомый вклад в клиническую картину РС. При исследовании психологического статуса больных РС выявляется широкий спектр КН, встречающихся на ранних этапах заболевания и нередко являющихся одним из первых симптомов начинающейся болезни [1].

В то же время, ведущая роль в развитии и регуляции характерного для РС аутоиммунного воспалительного процесса отводится цитокинам, обеспечивающим множественные межклеточные взаимодействия при развитии иммунного ответа [3].

Признано, что типы иммунного ответа связаны с одним из вариантов активации лимфоцитов с преимущественным участием клонов Т-лимфоцитов хелперов первого или второго типа (Th1, Th2), которые различаются по паттернам продуцируемых цитокинов [8]. Имеются основания полагать, что процессы, активизирующиеся под действием провоспалительных (Th1) цитокинов, играют особую роль в патогенетических механизмах, функционирующих при РС как в ЦНС, так и в иммунной системе [12].

Целью нашей работы была оценка взаимосвязи когнитивных изменений и состояния про- и противовоспалительного цитокинового профиля при ремиттирующем типе РС.

Пациенты и методы

Обследовано 35 пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в стадии клинической ремиссии (диагноз установлен по критериям МакДональда) [13]. Средний возраст пациентов составил 37 ± 9 лет, длительность заболевания - $7,5 \pm 4,5$ лет. Тяжесть заболевания оценивалась по расширенной шкале инвалидизации (EDSS - Expanded disability status scale) Дж.Куртцке [11]. Для оценки когнитивного статуса пациентам проводились психологические тесты, позволяющие оценить выраженность наиболее часто встречающихся КН при РС. Тест «запоминание 10 слов» применялся для изучения кратковременной и долговременной памяти [7]. Счетные навыки, устойчивость внимания оценивались с помощью теста «вычитание из 100 по 7» [4]. Тест PASAT-3 (Paced Auditory Serial Addition Test) – слуховой тест на сложение в заданном темпе применялся для оценки счетных навыков, скорости обработки информации и способности кратковременно её хранить, а также устойчивости внимания [9].

Уровень провоспалительных (интерлейкина 2 - ИЛ2, интерлейкина 6 - ИЛ6, фактора некроза опухолей альфа – ФНО-альфа, интерферона гамма - ИФН-гамма) и противовоспалительных (интерлейкина 4 - ИЛ4, интерлейкина 10 – ИЛ10) цитокинов в сыворотке крови оценивался методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Цитокин» в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрацию цитокинов выражали в пг/мл. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев аналогичного возраста.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «Статистика-6».

Результаты и обсуждение

Тяжесть неврологического дефицита по расширенной шкале инвалидизации у обследованной группы пациентов составляла $3,8 \pm 0,8$ балла.

При психологическом обследовании КН выявлены у 92% больных. Отклонение результатов у больных РС от показателей в контрольной группе в тесте «запоминание 10 слов» увеличивалось при очередной попытке воспроизвести слова у 86% пациентов, что может свидетельствовать о снижении объема долговременной памяти у больных РС.

При выполнении теста «вычитание из 100 по 7» показатель времени, затраченного на выполнение задания, время одного счетного действия, а также количество совершенных ошибок отличались у больных РС. В 45% случаев регистрировались нарушения за счет временных показателей выполнения теста.

Количество правильно решенных примеров в тесте PASAT-3 оказалось ниже нормы у 90% пациентов, что свидетельствует о значительном снижении скорости обработки информации и способности ее кратковременного хранения с одновременным манипулированием устной информацией в рабочей памяти.

Результаты психологического исследования представлены в таблице 1.

Наибольшее количество пациентов имели отклонения от нормативов в тесте PASAT.

Таким образом, в ходе психологического обследования выявлены КН в виде увеличения времени выполнения психологических тестов, тенденции к снижению процессов запоминания и снижения объема долговременной памяти. Показано, что наиболее чувствительным из проведенных психологических тестов для выявления нарушения познавательных функций у больных с ремиттирующей формой РС является тест PASAT-3, что соответствует ранее полученным нами [5] и литературным [2] данным.

Таблица 1
Данные психологического исследования пациентов с РС (M±m).

Тест	Показатель (ед. измерения)	Больные РС	Контроль
Запоминание 10 слов	1-е предъявление (слова)	6.1 ± 0.9	5.9 ± 0.5
	2-е предъявление	7.1 ± 1.3	7.9 ± 0.6
	3-е предъявление	7.5 ± 1.2	8.8 ± 0.4
	4-е предъявление	8.1 ± 0.8	9.7 ± 0.6
	5-е предъявление	8.2 ± 1.1	9.8 ± 0.4
	повторение через час	$7.3 \pm 0.8^*$	9.5 ± 0.6
Вычитание из 100 по 7	Время (сек)	$68.3 \pm 7.2^*$	53.1 ± 3.2
	Ошибки (кол-во)	1.5 ± 0.6	0.9 ± 0.4
PASAT	Кол-во правильных ответов	$39.8 \pm 4.6^*$	56.2 ± 3.3

Примечание: * - $p < 0.05$ в табл. 1 и 2.

Результаты психологического тестирования были сопоставлены с данными, полученными в ходе иммунологического обследования.

В цитокиновую панель включены про- и противовоспалительные цитокины. ИЛ-2 – основной активатор клеточного и гуморального иммунитета, стимулирующий рост и дифференцировку лимфоцитов, ИЛ-6, активирующий В-звено иммунитета и ингибирующий экспрессию молекул адгезии, ИЛ-4, блокирующий патогенное действие провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа и ИФН-гамма и, с другой стороны, способствующий повышению продукции иммуноглобулинов класса G в ЦНС и антител к антигенам миелина, ИЛ-10, играющий определенную роль в регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера при РС. Полиморфизм состояния иммунной системы по отношению к патологическому процессу при РС проявляется, в том числе, вариабельностью результатов, полученных различными авторами при исследовании количества и продукции цитокинов, их рецепторов в биологических жидкостях больных РС, в частности, в сыворотке крови и ликворе [12, 14, 15].

Анализ цитокинового профиля показал, в частности, достоверное повышение уровня ИФН-гамма, имеющего ключевое значение в запуске иммунопатологического процесса в ЦНС при РС, и ИЛ-10, одного из адаптационных механизмов стабильности течения РС, что согласуется с клинической стадией ремиссии, в которой находились пациенты. Данные представлены в таблице 2.

Таким образом, увеличение содержания в крови как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов находится в рамках современного представления о гетерогенности патогенеза РС и отсутствии четких доказательств его принадлежности к типичным Th1-опосредованным заболеваниям.

В ходе корреляционного анализа данных психологического обследования и результатов оценки цитокинового профиля значимые взаимосвязи ($p < 0.05$) установлены между уровнем ИФН-гамма и ИЛ-2 и количеством ошибок в тесте «вычитание из 100 по 7», количеством ИЛ-6 и третьим предъявлением в тесте «запоминание 10 слов» и уровнем ИЛ-4 и количеством правильных ответов в тесте PASAT-3. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 2
Цитокиновый профиль пациентов с РС (M±m).

Цитокин	Ед. измерения	Больные РС	Контроль
ИФН-гамма	пг/мл	222.4±27.3*	34.1±9.4
ФНО-альфа	пг/мл	6.8±1.2	4.2±1.1
ИЛ-2	пг/мл	11.5±3.8*	5.1±2.7
ИЛ-6	пг/мл	8.6±2.4*	5.8±1.5
ИЛ-4	пг/мл	7.6±3.1	5.4±2.3
ИЛ-10	пг/мл	10.2±2.8*	6.3±2.1

Таблица 3
Результаты корреляционного анализа КН и уровня цитокинов пациентов с РС (первая строчка каждого показателя – коэффициент корреляции).

Цитокин	Кол-во ошибок в тесте «вычитание их 100 по 7»	Тест «запоминание 10 слов» (третье предъявление)	PASAT-3	EDSS
ИФН-гамма	-0,4699 p=0,047	0,0337 p=0,905	-0,4135 p=0,125	0,4568 p=0,037
ФНО-альфа	-0,0517 p=0,839	-0,0449 p=0,860	0,1175 p=0,653	0,1453 p=0,498
ИЛ-2	-0,5191 p=0,033	0,0372 p=0,887	-0,3091 p=0,244	0,1814 p=0,407
ИЛ-6	-0,1792 p=0,507	-0,6368 p=0,008	0,0343 p=0,903	0,0748 p=0,741
ИЛ-10	-0,4215 p=0,092	-0,2940 p=0,252	-0,3574 p=0,174	0,2878 p=0,183
ИЛ-4	-0,2116 p=0,399	-0,2684 p=0,281	-0,4839 p=0,049	0,5184 p=0,009

Проведенные нами ранее исследования КН при РС показали прямую зависимость выраженности КН от активности и объема очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга, тотальной атрофии мозга и объема субтенториально расположенных очагов [6]. В то же время, по мнению ряда авторов [10], КН и утомляемость при РС могут быть связаны с дисбалансом цитокинового профиля.

В результате данного исследования получены доказательства корреляции выраженности КН как с уровнем провоспалительных цитокинов (ИФН-гамма, ИЛ-2, ИЛ-6), так и с содержанием противовоспалительного ИЛ-4. Представленные данные по нарушению цитокинового профиля, сочетающиеся с изменениями когнитивных функций, могут свидетельствовать о взаимосвязи данных нарушений при ремиттирующем рассеянном склерозе.

Работа частично поддержана грантом РГНФ №06-06-00497а.

Литература

1. Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садальская Е.В. с соавт. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2002; спец. вып. «Рассеянный склероз»: 20-26.
2. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Батышева Т.Т. с соавт. Когнитивные и эмоционально-личностные изменения при рассеянном склерозе. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания (под ред. Е.И.Гусева, И.А.Завалишина, А.Н.Бойко). М.: Миклош, 2004: 199-216.
3. Завалишин И.А., Переседова А.В. Современные представления о патогенезе и лечении рассеянного склероза. Нервные болезни 2005; 2: 16-21.
4. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: МГУ, 1962. - 480 с.
5. Минеев К.К., Ильвес А.Г., Катаева Г.В. и др. Взаимосвязь объема и активности очагов поражения в головном мозге (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)) и когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом. Нейроиммунология 2006; 4 (3-4): 57-62.
6. Минеев К.К., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г. и др. Особенности неврологического и когнитивного статуса больных рассеянным склерозом в зависимости от локализации, объема очагов демиелинизации и выраженности атрофии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2007; спец. вып. «Рассеянный склероз»: 46-49.
7. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии. Москва, 1999: 56-59.
8. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3 (2): 16-22.
9. Fischer J.S., Jak A.J., Kniker J.E. et al. Multiple sclerosis functional composite (MSFC). Administration and scoring manual, 2001. – 41 p.
10. Heesen C., Nawrath L., Reich C. et al. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(1): 34-9.
11. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-1452.
12. Link H. The cytokine storm in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 1998; 4: 12-15.
13. McDonald W.I., Compston A., Edan G., et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel the diagnosis multiple sclerosis. Ann. Neurology 2001; 50: 121-127.
14. Sharief M.K. IL-2 and MS. Neurology 1993; 43: 1449-1450.
15. Vladoic A., Horvat G., Vukadin S. et al. Cerebrospinal fluid and serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in multiple sclerosis patients. Cytokine 2002; 20: 86-89.

Поступила в сентябре 2008 г.

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

В.Н.Крупин*, А.Н.Белова**, И.А.Соколова**, А.Ю.Соколов**

*Нижегородская государственная медицинская академия;

**Городской медицинский центр для больных рассеянным склерозом, Нижний Новгород

ERECTILE DYSFUNCTION IN MEN WITH MULTIPLE SCLEROSIS (LITERATURE REVIEW AND PRELIMINARY OWN DATA)

V.Krupin*, A.Belova**, I.Sokolova**, A.Sokolov**

*The State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

**The Municipal medical center for the patients with multiple sclerosis, Nizhny Novgorod, Russia

Сексуальная дисфункция является частым симптомом рассеянного склероза и существенно снижает качество жизни пациентов. В представленном обзоре дается информация о частоте и типах расстройств половой функции у больных рассеянным склерозом, о современных воззрениях на патогенез эректильной дисфункции у данного контингента пациентов. Коротко представлены собственные предварительные данные, касающиеся различных вариантов эректильной дисфункции у мужчин, больных рассеянным склерозом. Рассматриваются возможности терапии нарушений эрекции при рассеянном склерозе.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, рассеянный склероз.

Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis is a very common symptom that often lead to a reduced quality of life. The aim of this review is to give the information about frequency and type of sexual complaints, the modern views on the pathogenesis of erectile dysfunction in multiple sclerosis patients. Own preliminary data concerning different patterns of erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis are also presented. The short analysis of treatment possibilities is done.

Keywords: erectile dysfunction, multiple sclerosis.

Сексуальная дисфункция – очень важный, но нередко игнорируемый неврологами симптом рассеянного склероза (РС). Изменения в сексуальной жизни отмечаются у подавляющего большинства больных РС (как женщин, так и мужчин) и существенно снижают качество жизни пациентов [8, 11, 29]. Среди различных вариантов сексуальных расстройств наиболее значимыми проблемами у мужчин становятся эректильная дисфункция и нарушения эякуляции, несколько реже наблюдается снижение либидо; у женщин отмечаются снижение интереса к половой жизни, аноргазмия, уменьшение вагинальной любрикации [7, 11, 25, 32]. Наиболее изучена проблема эректильной дисфункции (ЭД) у мужчин, страдающих РС. Под ЭД понимают неспособность достигать или поддерживать эрекцию полового члена, достаточную для проведения полового акта в том случае, если эти расстройства наблюдаются по крайней мере в течение трех месяцев [23]. Частота ЭД у мужчин, страдающих РС, по данным

различных авторов, варьирует от 50% [15, 20] до 75% [21, 30] и даже до 91% [18], превышая распространенность этой патологии среди пациентов с иными хроническими заболеваниями почти в два раза [32].

До сих пор не вполне ясно, какие факторы оказывают влияние на развитие ЭД при РС. Согласно результатам исследования, проведенного в университете г.Адана (Турция), в котором приняли участие 35 больных с ремиттирующим течением РС, 7 больных с первично-прогрессирующим и 9 пациентов со вторично-прогрессирующим течением заболевания, выраженность сексуальных нарушений коррелировала с такими показателями, как возраст больного, характер течения и продолжительность заболевания, степень инвалидизации, выраженность тревоги и депрессии, уровень образования пациента [8]. При этом ведущая роль, как правило, отводится уровню инвалидизации (в первую очередь – двигательным и сенсорным расстройствам) [19].

Тем не менее, известно, что ЭД может возникать и при отсутствии выраженного неврологического дефицита. Так, детальное обследование 217 пациентов с РС, проведенное в Вашингтонском университете [30], не выявило достоверной связи между частотой возникновения сексуальной дисфункции и такими параметрами, как утрата мобильности, мышечная слабость, депрессия. В большей степени, по данным этих авторов, развитие импотенции коррелировало с выраженностью спастичности в ногах и с нарушениями тазовых функций; однако в половине случаев сексуальная функция наблюдалась у больных при отсутствии спастичности и расстройств мочеиспускания. По данным M. Demirkiran и соавторов [8], в 39% случаев нарушения половой функции развивались у пациентов, не имевших существенной инвалидизации.

Данные, касающиеся влияния давности заболевания на вероятность развития ЭД, также неоднозначны. Например, W.A. Sibley и соавторы [26] указывают, что частота возникновения расстройств половой функции зависит от длительности болезни: при коротком анамнезе нарушения половой функции выявлены ими лишь у 23% мужчин и 5% женщин, тогда как при длительном течении заболевания эти цифры соответственно возросли до 91% и 72%. В то же время EZ Schmidt и соавторы [25], изучавшие психологические аспекты снижения сексуального влечения и удовлетворенности половой жизнью у больных РС, делают заключение об отсутствии очевидных параллелей между этими показателями и продолжительностью заболевания. Аналогичный вывод еще 30 лет назад был сделан H. Lilius и соавторами, обследовавшими 302 пациента с РС [18].

Клинические особенности ЭД при РС мало изучены. Известно, что в типичных случаях в пациента сохранены ночные эрекции и рефлекторная эрекция при тактильной стимуляции; однако удерживать эрекцию больной не способен [11].

Наиболее сложным остается вопрос, касающийся патогенеза ЭД при РС. Еще несколько лет назад многие специалисты основную роль в происхождении сексуальных расстройств при РС отводили психогенным факторам, таким, как эмоциональный дистресс (реакция на диагноз), тревога, депрессия. Этот вывод в значительной степени опирался на факт сохранности ночных эрекций и эрекций при тактильной стимуляции у пациентов с РС, предъявлявших жалобы на ЭД [11, 12, 19].

Действительно, в развитии эректильной и оргазменной дисфункций психогенный компонент играет немаловажное значение, что подтверждается случаями нарушений половой функции у пациентов с РС, имеющих минимальные неврологические дефекты, но страдающих тревожно-депрессивными расстройствами [14]. Роль психологического фактора особенно велика на ранней стадии заболевания, когда пациенты иногда целиком фиксированы на установленном

диагнозом, иногда опасаются, что сексуальные отношения могут привести к ухудшению их состояния, иногда встречают непонимание со стороны партнера, усугубляющее сексуальную дисфункцию [5].

Однако в последние годы все большее число работ доказывает, что одной из основных причин ЭД является органическое поражение спинного мозга. Об этом свидетельствует, в частности, типичное (до 75% случаев) сочетание ЭД и нейрогенных расстройств мочеиспускания [6, 19]. Сочетание ЭД и нарушений функции тазовых органов является настолько типичным, что была предложена «диагностическая триада» симптомов для постановки диагноза РС у тридцатилетних мужчин: недержание мочи, запор, импотенция [4].

Поражение спинного мозга у больных РС с ЭД подтверждается с помощью нейрофизиологических методов исследования. С. Betts и соавторы (отделение нейроурологии Национального Неврологического Госпиталя Лондона, Великобритания) одними из первых исследовали соматосенсорные вызванные потенциалы при стимуляции срамного и большеберцового нервов у 48 больных РС с ЭД и сделали заключение о том, что причиной нарушений эрекции при РС служит супрасакральное поражение спинного мозга [6]. Salinas Casado и соавторы (отделение урологии университетской клиники г. Мадрид, Испания), проанализировав у 11 пациентов результаты обследования, включавшего широкий набор тестов (регистрация бульбокавернозного рефлекса, соматосенсорные вызванные потенциалы при стимуляции срамного нерва, электромиография гладких мышц кавернозных тел, кожный симпатический ответ, цистометрия, нейроандрогенный профиль), также пришли к выводу, что основной причиной ЭД при РС является супрасакральное поражение парасимпатических путей спинного мозга [24]. С. С. Yang и соавторы (отделение урологии университета Сиэтла, США) исследовали соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) при стимуляции тыльных нервов полового члена у 13 пациентов с РС и у 12 здоровых лиц [33]. У 12 из 13 обследованных пациентов обнаружено нарушение латентностей ССВП, причем у 7 из этих больных были сохранены ночные эрекции. Авторы делают вывод о том, что у большей части больных РС причиной ЭД служит, вероятно, прерывание соматосенсорных путей на уровне спинного мозга.

Впрочем, некоторые исследователи ставят под сомнение значимость нейрофизиологических тестов (таких, в частности, как соматосенсорные вызванные потенциалы при стимуляции срамного нерва и электромиографическая регистрация бульбокавернозного рефлекса) в диагностике импотенции при РС, поскольку связь между результатами обследования и наличием/тяжестью ЭД прослеживается далеко не всегда [12, 27].

Свой «вклад» в возникновение ЭД у мужчин могут вносить и такие общие симптомы РС, как астения, нарушения мочеиспускания [17]. В большей

части случаев, вероятно, патогенез сексуальных нарушений при РС носит смешанный характер, являясь интегративным результатом очагового поражения спинного мозга и личностной реакции пациента на болезнь и/или изменения партнерских/социальных взаимоотношений [17, 28].

С целью уточнения патогенетических вариантов ЭД при РС нами обследовано 14 мужчин в возрасте от 19 до 38 лет (27.5 ± 2.3 г.) с диагнозом РС, с ремиттирующим течением заболевания, вне стадии обострения. Давность заболевания составила от 1 года до 8 лет (5.3 ± 1.4 г.), оценка по шкале EDSS варьировала от 1.5 до 4.5 баллов (3.5 ± 0.4 балла). Обследование проводилось на базе городского центра рассеянного склероза (г.Н.Новгород) и включало ультразвуковую доплерографию артериальных и венозных сосудов полового члена, анализ уровня гормонов (тестостерон, пролактин) в сыворотке крови, психологическое тестирование (Шкала Спилбергера), а также нейрофизиологическое исследование (бульбо-кавернозный рефлекс, вызванный кожный симпатический потенциал, или ВКСП, кожи полового члена). По предварительным результатам, у мужчин, больных РС, можно выделить три варианта ЭД: преимущественное нарушение супрасакральной регуляции эрекции (7 из 14 пациентов); преимущественное нарушение сакральной регуляции эрекции (3 из 14); преимущественно психогенная ЭД (4 больных из 14). При преимущественном нарушении супрасакральной регуляции эрекции наблюдался следующий паттерн симптомов: невозможность удержать эрекцию при возможности ее инициировать; сохранность рефлекторных (при тактильной стимуляции) и спонтанных ночных эрекций; нормальные показатели гормонального профиля и показателей кровотока в половом члене; нормальная латентность бульбокавернозного рефлекса и ВКСП; наличие в неврологическом статусе нижнего спастического парапареза; гиперактивный мочевого пузырь.

При преимущественном нарушении сакральной регуляции эрекции паттерн симптомов был следующим: невозможность инициировать эрекцию; отсутствие рефлекторных (при тактильной стимуляции) и спонтанных ночных эрекций; измененная латентность бульбокавернозного рефлекса и ВКСП; нормальные показатели гормонального профиля и показателей кровотока; отсутствие выраженной спастичности в ногах; вялый мочевого пузырь, остаточная моча.

При преимущественном психогенной ЭД выявлялись следующие особенности: снижение либидо; сохранность рефлекторных (при тактильной стимуляции) и спонтанных ночных эрекций; высокий уровень личностной и реактивной тревожности; повышение показателя индекса пульсации в дорсальных и глубоких артериях полового члена, свидетельствующее о гиперсимпатикотонии; нормальные показатели гормонального профиля; преобладание в неврологическом статусе мозжечковой симптоматики.

Выделенные варианты ЭД, вероятно, требуют различных подходов к лечению. В настоящее время у больных РС предпочтение отдается симптоматической медикаментозной терапии ЭД. Наиболее высокую эффективность при лечении нарушений эрекции у мужчин, больных РС, продемонстрировали ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа. С. J. Fowler и соавторы (отделение нейроурологии Национального Неврологического Госпиталя г.Лондон, Великобритания, 2006) провели рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с открытой продолженной фазой, в котором 217 мужчин с РС и ЭД получали силденафил в дозах от 25 до 100 мг на протяжении 12 недель [11]. Группу плацебо составили 113 пациентов с РС и ЭД. К моменту завершения открытой фазы 95% пациентов, получавших силденафил, отметили значительное улучшение эрекции, тогда как в группе плацебо этот показатель составил лишь 26%. Улучшение эректильной функции достоверно коррелировало с улучшением качества жизни, которое оценивалось с помощью стандартного опросника. Суммарный балл качества жизни пациентов, получавших ингибитор фосфодиэстеразы, возрос на 43% (в группе плацебо – на 13%). Побочные эффекты силденафила были выражены незначительно и ни у одного пациента не послужили причиной прекращения терапии. В то же время частоту применения ингибиторы фосфодиэстеразы все же рекомендуют ограничить (не чаще 1 раза в неделю) [3].

Среди других методов лечения возможно симптоматическое применение вазоактивных мазей, свечей с вазодилататорами и простогландином E. Пр продемонстрирована также эффективность интракавернозного введения вазоактивных препаратов, например, папаверина [6, 31] и простогландина E [22]. Однако в связи с достаточно часто возникающими местными побочными явлениями (отек, геморрагии) использование этого метода терапии при РС в каждом конкретном случае должно быть тщательно обосновано [16]. Интракавернозные инъекции относят в настоящее время к терапии «второй линии» [13]. Категорически не рекомендуют использовать при РС фаллопротезы, которые могут усилить нарушения мочеиспускания.

Одно из важных мест в терапии сексуальных расстройств при РС продолжает занимать психотерапия, которая иногда дает достаточно выраженный положительный эффект [1, 2, 10].

В заключение необходимо отметить, что врач, курирующий пациента с рассеянным склерозом, обязательно должен иметь представления о механизмах и возможных методах коррекции ЭД, о побочных эффектах используемых для лечения нарушения эрекции препаратов и о противопоказаниях к их назначению. Консультации специалистов - урологов и андрологов, по мнению ведущих специалистов в области лечения РС, необходимы лишь в тех редких случаях, когда требуется более агрессивные диагностические либо лечебные вмешательства [9, 17].

Литература

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от новых знаний к новым методам лечения. Российский медицинский журнал 2001;1: 4-10.
2. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. - М., 2001. – 128 с.
3. Демина М.Л., Попова Н.Ф. Симптоматическая терапия рассеянного склероза. Consilium Medicum 2002; 4 (2): 92-96.
4. Столяров И.Д., Осетров Б.А. (ред). Рассеянный склероз. – С-Петербург, 2002.–174 с.
5. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина, 2003. –156 с.
6. Betts CD, Jones SJ, Fowler CG, Fowler CJ. Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. Brain 1994; 117 (6): 1303-1310.
7. DasGupta R., Fowler CJ. Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: better understanding and improved therapies. Curr Opin Neurol 2002;15(3): 271-278.
8. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? Mult Scler 2006;12 (2): 209-214.
9. Fernández O. Mechanisms and current treatments of urogenital dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol 2002 Jan; 249(1): 1- 8.
10. Foley F.W., La Rocca N.G., Sanders A.S., Zemon V. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. Mult Scler 2001; 7: 417 – 421.
11. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, Hussain IF, Stecher VJ, Sweeney M. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005 May;76(5):700-705.
12. Ghezzi A, Malvestiti GM., Baldini S. et al. Erectile impotence in multiple sclerosis: a neurophysiological study. J.Neurol 1995;242(3):123-126.
13. Henze T. What is new in symptom management? MS Forum 2007; 14 (1):22-27.
14. Hulter B., Lundberg P. Sexual function in women with advanced multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59:83-86.
15. Kirkeby HJ, Poulsen EU, Petersen T. et al. Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Neurology 1988;38:1366–71
16. Kirkeby HJ, Petersen T, Poulsen EU. Pharmacologically induced erection in patients with multiple sclerosis. Scan J Urol Nephrol 1988; 22(4):241-244.
17. Landtblom AM. Treatment of erectile dysfunction in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2006; 6(6):931-935.
18. Lilius HG, Valtonen EJ, Wikström J. Sexual problems in patients suffering from multiple sclerosis. Scand J Soc Med 1976;4(1):41-44.
19. Lottman PE., Jongen PJ., Rosier PF, Meuleman EJ. Sexual dysfunction in men with multiple sclerosis--a comprehensive pilot-study into etiology. Int J Impot Res 1998;10(4):233-237.
20. Mattson D., Petrie M., Srivastava DK. et al. Multiple sclerosis: sexual dysfunction and its response to medications. Arch Neurol 1995;52:862–868. <http://jnnp.bmj.com/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=archneur&resid=52/9/862>
21. Minderhoud JM, Leemhuis JG, Kremer J, et al. Sexual disturbances arising from multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1984;70:299–306.
22. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. J Urol 1996; 155: 802-815.
23. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence. JAMA 1993; 270:83-90.
24. Salinas Casado J., Virseda Chamorro M., Samblás García R. et al. Neurobiology of erectile dysfunction in multiple sclerosis. Arch Esp Urol 1998; 51(2):167-170.
25. Schmidt EZ, Hofmann P, Niederwieser G. et al. Sexuality in multiple sclerosis. J Neural Transm 2005;112(9):1201-1211.
26. Sibley W.A. Therapeutic claims in multiple sclerosis.- New York: Demos Publ., 1996.
27. Staerman F, Guiraud P, Coeurdacier P. et al. Value of nocturnal penile tumescence and rigidity (NPTR) recording in impotent patients with multiple sclerosis. Int J Impot Res 1996;8(4):241-245.
28. Szasz G, Paty D, Maurice WL. Sexual dysfunctions in multiple sclerosis. Ann NY Acad Sci 1984;436:443-452.
29. Taylor R.S. Rehabilitation of persons with multiple sclerosis. In: Physical medicine and Rehabilitation (ed. R. Braddom).-W.B.Saunders company, 1996.-P.1101-1112.
30. Valleroy ML, Kraft GH. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 1984;65:125–128.
31. Vidal J, Curcoll L, Roig T, Bagunyá J. Intracavernous pharmacotherapy for management of erectile dysfunction in multiple sclerosis patients. Rev Neurol 1995; 23(120):269-271.
32. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A. et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. Mult Scler 1999; 5(6):418-427.
33. Yang CC, Bowen JD, Kraft GH. et al. Physiologic studies of male sexual dysfunction in multiple sclerosis. Mult Scler 2001;7(4):249-254.

Поступила в мае 2008 г.

СПЕЦИФИКА ФИТОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

О.Д. Барнаулов, М. А. Зайцева
Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

THE PHYTOTHERAPEUTICS SPECIFICITY OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS WITH MENSTRUAL PERIOD DISORDERS

O.D. Barnaulov, M.A. Zaitseva
Institute of the Human Brain RAS, St-Petersburg

Фитотерапия больных рассеянным склерозом с нарушениями менструального цикла при использовании классических адаптогенов, а также *emenogoga* и *afrodiaca* была успешна в 70% случаев.

Ключевые слова: фитотерапия, рассеянный склероз, нарушения менструального цикла.

The phytotherapy of patients with multiple sclerosis by classical adaptogenes, also such plants as *emenogoga* and *afrodiaca* was successful in 70% cases when menstrual period disorders were observed.

Key words: phytotherapia, multiple sclerosis, menstrual period disorders.

Коррекция нарушений функций яичников при лечении больных рассеянным склерозом (РС) не осуществляется ни при стационарном лечении во время активной фазы процесса, ни амбулаторно. Между тем аменорея, дисменорея, альгоменорея, бесплодие, их сочетания встречаются по нашим данным у 63% больных РС девушек и женщин в детородном периоде. Эти расстройства, наряду со снижением либидо, депрессией, инвалидизацией, нередко приводят к драматическим последствиям: отсутствию семейной жизни, разводам, неизбежным при этом психотравмам, провоцирующим очередные обострения заболевания со стойкими сенсорными и двигательными нарушениями.

Фитотерапия (ФТ) предоставляет уникальные возможности совмещения антидеструктивного, церебропротективного [1,15], иммунокорректирующего [11,21] воздействия с коррекцией функций эндокринных, в частности, половых желез. Наиболее показанными являются классические фитоадаптогены (женьшень, элеутерококк, аралия, заманиха, актопанакс, лимонник, левзея, родиола), поскольку для большинства больных РС они являются конституциональными средствами, сглаживающими и устраняющими астению, быструю утомляемость, декомпенсированную гипотензию, ор-

тостатический синдром, анемию. Классические фитоадаптогены и, как оказалось, многие другие растения вызывают состояние неспецифически повышенной сопротивляемости организма (СНПС) [1,8,12,19,23] к различным повреждающим агентам и воздействиям: гипоксии [14,16], окислительному стрессу, активации перекисного окисления липидов [15,16], инфекциям [18], эндо- и экзотоксинам [4], метаболическим нарушениям [7,18]. СНПС характеризуется не только мобилизацией механизмов защиты, ограничивающих объем и тяжесть повреждения, деструкции, но и высоким темпом репарации, в том числе регенерации, нормализации функционального, биохимического и структурного гомеостаза, что проявляется в быстром восстановлении физической выносливости, умственной работоспособности, реконвалесценции после заболеваний и травм. Для этого состояния характерна максимальная скорректированность функций системы эндокринных желез. Общеизвестна противодиабетическая активность всех классических адаптогенов, их способность предупреждать снижение секреции кортикостероидов корой надпочечников при гормонотерапии, активировать функцию щитовидной железы при ее снижении, проявлять высокое положительное гонадотропное действие [17,18,22].

Широкая и весьма сходная матрица свойств классических адаптогенов и многих других растений, вызывающих СНПС [1,2], обусловлена по сути характеристикой, параметрами того состояния, к которому они приводят организм. В основе этой способности растений повышать нашу сопротивляемость к повреждающим воздействиям, ускорять репаративные процессы лежит единство биогеоценоза, задействование представителей фауны в репродукции растений. В свою очередь растения обеспечивают все моменты репродукции животных, в том числе человека, начиная от обеспечения привлекательности, атрактивности (фитоферомоны), оптимизации зачатия (afrodiasa, eменogoga), вынашивания, рождения (утеростимулирующие, облегчающие роды растения) до увеличения лактации. В связи с этим можно рассчитывать на положительное влияние растений в отношении функций яичников, нормализации менструального цикла при его нарушениях. Фитотерапия является частью программы обеспечения жизни на Земле, чего о синтетических гормонах, ксенобиотиках не скажешь.

В тексте вид и часть растения для общеизвестных лекарственных видов не приводили.

Методика

Фитотерапия больных РС осуществлялась по ранее изложенным принципам [5,6], ассимилированным из традиционных медийн стран Азии [20,24,25,26,27]. Применение широкой ленты растений-синергистов мы встречаем, например, в эффективно используемом до сих пор поликомпонентном рецепте двухтысячелетней давности, приведенном М.А.Гриневиц [9] и состоящем из классических адаптогенов рода Акантопанакс и Элеутерококк. Очевидно, что принятый в традиционных медицинах посиндромно-патогенетический подход к фитотерапии больных любыми заболеваниями, тем более тяжелым деструктивным заболеванием головного и спинного мозга, требовал максимального использования перечисленных ранее классических адаптогенов с присущей им способностью ограничивать объем и тяжесть альтерации. Необходимо было обобщить сведения и о других лидирующих, наиболее часто применяемых, а потому наиболее изученных видах, проявляющих антидеструктивные, церебропротективные, ноотропные, антигипоксантаые, антиоксидантные, иммунокорректирующие и другие свойства, значимые при лечении больных РС. Виды солодки, шикши [4], пиона, эфедры, паслена, аир, валериана, лабазник, кипрей, черноголовка, ряска, череда, липа, имбирь, куркума, кардамон и другие включали в зависимости от конкретных обстоятельств в поликомпонентные сборы.

Обязательным является включение блока так называемых противовоспалительных растений (солодка, малина, ежевика, ива, череда, вахта, шалфей, ромашка, липа, зверобой, лабазник, ты-

сячелистник, виды полыни и другие), поскольку многим из них присущи не только противоэкссудативные и антипролиферативные, но и противоальтеративные, антидеструктивные свойства [1,4,8]. Противовоспалительные свойства фоновы для лекарственных растений, причем они не только не вызывают побочных явлений, свойственных синтетическим нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС), но купируют их.

Со времен великого Вирхова сосудистый компонент считают одним из составляющих патогенеза любого заболевания, а потому ангиопротективные и оживляющие мозговое кровообращение, венотонические, улучшающие венозный отток, а в целом условия регенерации растения следует включать в поликомпонентные сборы: цветки и плоды видов боярышника, аронию, рябину, виды герани, чистеца, бутоны гвоздичного дерева (пряность гвоздика), кожуру мандарина, лабазник, каштан, тысячелистник, горец почечуйный и другие. Ангиопротективные свойства присущи 83% лекарственных растений.

Необходимость мягкой дегидратационной терапии подтверждается клиническими и экспериментальными данными, а потому в сборы включали растения с диуретическим, дегидратирующим действием, дополняющим их противоэкссудативный эффект: хвощ, василек, вереск, лист одуванчика, лабазник, петрушку, можжевельник, душицу, мяту, укроп, тмин, анис и ряд других эфирно-масличных растений. Жесткая рубрикация растений по типу действия, привнесенная в фитотерапию из классической фармакологии, неправомерна. Вне зависимости от наших представлений об основном эффекте растения, оно действует еще и в целом ряде других направлений, а потому, например, настой цветков лабазника вязолистного (популярный «таволожный чай») является несомненным церебропротектором, вазо-, гастро-, гепато-, панкреопротективным средством, диуретиком, мощным антиоксидантом, антигипоксантаом, противовоспалительным, оптимизирующим регенерацию, противодиабетическим, антигиперлипидемическим средством, что было проиллюстрировано нами в ряде публикаций. Наиболее значимые для конкретной ситуации свойства проявляются в зависимости от того патологического фона, на котором применена фитотерапия. Общие свойства многих лекарственных растений, как уже было отмечено, определяются их способностью вызывать СНПС, мобилизовать каскады защиты гомеостаза. Поэтому среди перечисленных растений уже можно выделить те, что оказывают положительное действие на функции яичников: классические фитоадаптогены, шишко-ягоды можжевельника, анис, петрушку, боярышник, солодку, аир, кипрей, имбирь, куркуму, кардамон, гвоздику, валериану, виды полыни, крапиву (наиболее активны семена), подорожник, горец птичий... Список относительно доступных eменogoga будет приведен далее.

Очевидно, что решение тяжелой задачи – эффективного лечения больных РС, нормализации функций эндокринных, в том числе половых, желез не может быть достигнута примитивными методами с помощью монотерапии каким-то одним лекарственным растением или малокомпонентными сборами и требует привлечения блоков синергистов. Из подобранных для лечения каждой конкретной пациентки растений составляли 2 сбора (см. рецептуру): 1-ый (корни, кора, жесткие растения) требовал длительной термической обработки по методу китайской, тибетской медицины вплоть до частичного выпаривания, а 2-ой добавляли в самом конце ее, поскольку он состоял преимущественно из эфирно-масличных растений. Все с сырьем помещается в термос и настаивается в течение ночи. Полученный отваро-настой рекомендовали принимать больным по принципу «чем чаще, тем лучше». Массированная фитотерапия в случаях частых рецидивов или прогрессивного течения РС должна быть постоянной, многолетней и даже пожизненной. Для менее тягостного восприятия пациентками необходимости постоянного лечения им объясняется, что это, вне зависимости от количества растений, включенных в композицию, всего лишь чай, который следует воспринять как элемент фитодиетотерапии, здорового образа жизни, показанный даже условно здоровым людям. Желательны сменяющие друг друга вкусовые и в то же время лекарственные отдушки: мята, мелисса, лаванда, душица, котовник, шизонепета, тимьян, зизифора, монарда, виды полыни, лист смородины черной, ежевики, малины, лабазник. Понимая, что это вариант фитодиетотерапии, что потребление прочих напитков (соков, киселей, компотов, морсов, чаев, кофе), равно как и пищи, не прекращается в связи с заболеванием, пациентки менее негативно воспринимают рекомендацию длительного приема настоев поликомпонентных сборов. В дальнейшем их убеждает результативность фитотерапии, которую полезно подчеркивать, разбирать с ними.

В связи с отсутствием в нашем арсенале корней женьшеня рекомендуем параллельно принимать утром, возможно и днем, 1-2 (индивидуально) чайных ложки настойки его вместе с настоем сбора. Возможно подсоединение 10-20 капель *пантокрина*. Положительный гонадотропный и ряд других эффектов вызывает *мумие* [13], которое мы считаем правильным назначать всем больным РС по 1-2 таблетки (0,2-0,4 г.) и более однократно утром. Общеизвестно его положительное влияние на процессы регенерации, антидеструктивные, противоастенические, энергизирующие свойства, чем и объясняется инстинктивное в течение всей жизни потребление его различными видами животных. Из элементов *апитерапии* показаны: мед (2-3 столовых ложки при кипячении 1-го сбора), маточное молочко, пыльца, т.е. половые клетки растений. Положительное влияние *гиродотерапии* на репродуктивные функции человека общеизвестны, доказано ее иммунокорриги-

рующее действие при РС [10], а потому рационально ее подсоединение в ряде случаев. Неоспорим положительный эффект специально подобранной, не разогревающей *мануальной терапии* [5]. Таким образом, одной из особенностей фитотерапии больных РС с нарушениями менструального цикла является возможность и желательность сочетания ее с прочими натуротерапевтическими методами, показанными и доступными в каждом конкретном случае. Фитотерапия совместима с любыми направлениями *медикаментозной терапии*, эффективность которой она повышает, а токсичность, побочные эффекты снижает [3,4].

Наблюдение 1

Больная Б.Е.А. Родилась 3.10.1976, проживает в г.Череповце Вологодской обл. Диагноз: РС, мозжечково-актаксический синдром, ремиттирующее течение.

Заболела в сентябре 2002 г после родов (мальчик 9-ти месяцев), провокатор – ОРВИ (ранее болела часто), а также усталость, связанная с грудным кормлением, уходом за ребенком, бессонными ночами. Ослабели кисти рук, затем ноги, затруднено было передвижение, походка стала шаткой, речь – замедленной, резко снизился аппетит, похудела за 3 мес. с 53 до 46 кг, изжоги, обстипации, а затем на преднизолоне – отрывки, боли в эпигастрии (ФГДС – эрозивный гастрит), АД 90/60 мм рт. ст. с выраженным ортостатическим синдромом, постоянными головокружениями. В г.Рыбинске больной была сделана МР-томография, подтвердившая диагноз РС. От госпитализации пациентка отказалась (маленький ребенок). До обращения в ИМЧ РАН в ноябре 2002 г получала амбулаторно преднизолон*, трентал, α -токоферол, нейромультивит, инъекции витаминов В1 и В12. Неврологический дефицит не купирован, жалобы остались прежними. Менструальный цикл во время приема преднизолона и в последующие месяцы удлинился с 26 до 40-52 дней, олигоменорея (3 дня), появились *аспе vulgaris*, тянущие боли в крестце, не всегда купируемые анальгетиками. Пациентка подавлена, депрессивна, не верит в возможность излечения, не видит положительной динамики. Без отмены ранее назначенной медикаментозной терапии начата интенсивная фитотерапия.

В течение первого курса фитотерапии удалось постепенно уйти от преднизолона, нивелировать изжогу, отрывки, эпигастральные боли, обстипации, альгоменорею. Улучшилась речь, но походка осталась шаткой. Пациентка не болела ОРВИ, сама отмечает, что окрепла, стала меньше, но все-таки еще быстро уставать. Дисменорея, *аспе vulgaris* остались. Поскольку пациентка убедилась в эффективности лечения, отметила положительную динамику совместной медикаментозной и фитотерапии, симптомы реактивной депрессии, анорексия исчезли. Скорригирована ре-

* Использование курса пероральной терапии преднизолоном в настоящее время признано неэффективным (примечание редакции).

цептура. Поскольку нормализацию цикла и полное купирование неврологической, диспептической, астенической симптоматики наблюдали только после второго трехмесячного курса фитотерапии, приводим рецептуру этого курса.

Сбор № 1

Корень солодки уральской	50,0
Корневище имбиря лекарственного	10,0
Корневище куркумы ароматной	10,0
Плоды кардамона настоящего	10,0
Надз. часть шишки обоополой	40,0
Надз. часть дербенника иволистного	20,0
Надз. часть вахты трехлистной	20,0
Надз. часть хвоща полевого	20,0
Надз. часть василька лугового	30,0
Корень элеутерококка колючего	20,0
Корень аралии высокой	20,0
Корень родиолы розовой	10,0
Корень левзеи сафлоровидной	20,0
Ветви плюща обыкновенного	10,0
Надз. часть татарника колючего	10,0
Лист кассии остролистной (сенны)	20,0
Кора крушины ломкой	10,0
Корень стальника пашенного	10,0
Плоды жостера слабительного	10,0
Плоды рябины обыкновенной	10,0
Семена крапивы двудомной	30,0
Надз. часть пастушьей сумки	20,0
Надз. часть вероники длиннолистной	20,0
Надз. часть кирказона слабого	20,0
Корень дягиля лекарственного	20,0
Корень пиона уклоняющегося	10,0
Надз. часть горца птичьего	30,0

Сбор № 2

Корневище валерианы лекарственной	30,0
Лист малины обыкновенной	30,0
Лист ивы козьей	20,0
Лист шалфея лекарственного	20,0
Цветки ромашки аптечной	20,0
Цветки липы сердцевидной	10,0
Лист лабазника вязолистного	30,0
Цветки лабазника вязолистного	30,0
Лист березы повислой	30,0
Гвоздика	10,0
Цветки боярышника кровавокрасного	20,0
Плоды боярышника кровавокрасного	20,0
Надз. часть герани лесной	20,0
Надз. часть чистеца болотного	10,0
Надз. часть мяты луговой	10,0
Надз. часть Melissa лекарственной	10,0
Надз. часть тимьяна ползучего	10,0
Плоды шиповника коричневого	30,0
Надз. часть тысячелистника обыкновенного	10,0
Надз. часть подмаренника истинного	20,0
Надз. часть сурепки обыкновенной	10,0

Надз. часть манжетки обыкновенной	10,0
Трутовик косой (чага)	30,0
Надз. часть полыни обыкновенной	20,0
Надз. часть полыни эстрагон	20,0
Надз. часть черноголовки обыкновенной	20,0

Приготовление: 1-2-3 столовых ложки (дозу увеличивать постепенно в течение недели при хорошей переносимости) измельченного сбора № 1 вымачивать перемешивая в 1 л воды, вскипятить, томить на малом огне порядка 20 мин, за 5-7 мин до окончания термической обработки добавить соответственно 1-2-3 столовых ложки сбора № 2, Все вместе с сырьем слить в термос, настаивать ночь. Принимать: 1 стакан настоя до утреннего туалета, затем в течение дня по принципу «чем чаще тем лучше» преимущественно до еды и между приемами пищи. Утром принимать 1-2 таблетки *мумие*.

Через 5-6 месяцев больная отметила повышение либидо, возврат к нормальной семейной жизни, а также нормализацию менструального цикла: 26 (3) дней. Кожные покровы чистые, *acne vulgaris* не наблюдаются. В течение 2 лет пациентка лечилась систематически. Обострений не было. Почувствовав себя абсолютно здоровым человеком, в 2005 г. обратилась за сбором лишь 1 раз. В приведенном выше сборе положительное гонадотропное, так называемое месячногонное действие (среди прочих эффектов) оказывают: дягиль, кирказон, крапива, виды полыни, манжетка, сурепка, тимьян, Melissa, мята, боярышник, пряность гвоздика (бутоны гвоздичного дерева), шалфей, валериана, горец птичий, семена крапивы, ветви плюща (семейство Аралиевые), левзея, родиола, аралия, элеутерококк, а также пряности имбирь, куркума, кардамон (семейство Имбирные). Позитивный результат как в отношении основного заболевания, так и синдромов альго-, олиго-, дисменореи, гиперандрогении достаточно демонстративен.

Наблюдение 2

Больная Д.В.В. Родилась 9.09.1966 г., обратилась в ИМЧ РАН в возрасте 34 лет (2000 г.). В июне 1999 г. на фоне стрессорной ситуации появились зоны анестезии от пяток до поясицы, локализовавшиеся затем справа: нога, тело, рука, щека. Склонность к обстипациям усилилась: отсутствие дефекации в течение 3-4 дней. Метеоризм, сопровождающийся болями по ходу толстого кишечника. Головокружения при низком АД (90/60), выраженный ортостатический синдром, всегда не переносила баню, жару, духоту. В анамнезе обмороки. Подвержена ОРВИ, протекающим вяло, без лихорадки. Прекратила из-за постоянной слабости работать (3-я группа инвалидности). Улучшает состояние кофе. За 1,5 года 3 обострения и 3 госпитализации. Диагноз «РС, цереброспинальная форма, ремиттирующее течение» подтвержден МРТ (только головного мозга). После пульс-терапии и плазмофереза в обла-

тной больнице сенсорные расстройства купированы, но начались изжоги, боли в эпигастрии, интенсивная перистальтика, анорексия, снижение массы тела на 8 кг (жировая прослойка практически отсутствует), задержки менструального цикла на 15 дней при обычных колебаниях 24-28-30 дней. Альгоменорея, проявляющаяся в очень сильных болях над лоном и в области крестца, чаще всего некупируемых анальгетиками и спазмолитиками (вынуждена 1-2 дня лежать), *acne conglobata*, полное отсутствие либидо, созрела в 13 лет (*virgo*). При опросе отмечает, что предменструальный синдром (ПМС) манифестируется разлитыми головными болями разной интенсивности, замкнутостью, депрессией, слезами или выраженной агрессией (до конфликтов с окружающими).

Психоэмоциональный статус: аномально категорична, негативна, интеллект низок, выросла в проблемной необеспеченной семье, а потому с 9 лет страдает тяжелым логоневрозом, неврастенична, капризна, неустойчива в настроении, гиперэмоциональна до потери здравого смысла, аскетически фанатична, с неприязнью и даже ненавистью относится к мужчинам, отрицает необходимость семейной жизни. Оптимизирующей психотерапии, убеждению поддается с трудом, но благожелательное отношение к ней все-таки понимает. На этом фоне тяжело различить невротические и органические причины летучих и постоянных сенсорных нарушений.

До 2002 г прошла 6 курсов фитотерапии с перерывами в 2-5 месяцев, а затем ещё 3 курса до 2004 г. Отрицая поначалу улучшение (негативизм), в последующем признала отсутствие диспептических явлений, метеоризма, болей в эпигастрии и по ходу толстого кишечника, постепенное купирование обстипаций, повышение аппетита, уменьшение дефицита массы. Если до обращения в ИМЧ РАН было 3 обострения, то за 4 последующих года не было ни одного. Летучие сенсорные нарушения по типу анестезий, симптома отлеженной руки изредка наблюдаются. Двигательные расстройства отсутствуют. Стала выносливее, делает зарядку. Устроилась на работу. ОРВИ редкие – 1-2 раза в год. При опросе отмечает несомненное энергизирующее, общеукрепляющее влияние фитотерапии. Именно улучшение самочувствия заставило пациентку поверить в эффективность лечения и повторять его. Повторных МРТ не делала в связи с материальной необеспеченностью.

Гинекологический статус: 1) через год фитотерапии менструальный цикл полностью нормализовался до 28 дней (3-4), 2) болевой синдром отсутствует, к анальгетикам пациентка не прибегает, работу не пропускает, 3) находится в гражданском браке, спрашивает о возможности родить ребенка, 4) единичные вульгарные угри иногда появляются перед *menses* на лице и спине, что больная не считает существенным косметическим дефектом, 5) в ПМС иногда легкие головные боли и склонность к изоляции, агрессивности

нет. Как и в предыдущем случае, эффективность фитотерапии у больной и врача не вызывает сомнений.

Не приводя примеры сборов, отметим те растения, которые использовались для нормализации функций яичников: настойка корня женьшеня, настойка заманихи, в сборах: корни элеутерококка, корни аралии, ветви плюща, корни левзеи, корни родиолы, плоды, лиана и семена лимонника, корень и надз. часть кирказона, полынь обыкновенная, полынь эстрагон, полынь веничная, полынь горькая, пижма, лист и плоды калины, обсемененные верхушки крапивы двудомной, семя подорожника (семена необходимо дробить, измельчать, т. к. через желудочно-кишечные тракт они проходят, не теряя всхожести), плоды и лист калины, лист манжетки, горец птичий, анис, семя моркови и другие.

Наблюдение 3

Больная И.Н.В. Родилась 22.02.1978 г. Обратилась в ИМЧ РАН в январе 2004 г Аккуратно, систематически повторяет курсы фитотерапии по сию пору. Заболела после аборта. Беременность возникла на фоне лактации и вскармливания 9-месячной девочки. Диагноз в стационаре: РС, вторично-прогрессирующее течение, активная фаза. Сопутствует хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей по гиперкинетическому типу. Пациентку иногда пошатывает, походка нетвердая, широко расставлены ноги, что типично для больных РС с церебеллярной симптоматикой. Неустойчива в позе Ромберга. Головокружения и дезориентация изредка. АД снижено до 90-100/60-70 мм ртутного столба, ортостатический синдром. Быстро устает. Помогает мужу в бизнесе: ведет отчетность, рекламирует товар, но в последнее время с трудом выполняет эти ранее необременительные обязанности. Астеническая конституция. Склонна к ОРВИ, нередкие, до 4-5 раз в год бестемпературные риниты, гаймориты, бронхиты.

После пульс-терапии начались диспептические явления: изжоги, отрыжки, тошноты. В эпигастрии и правом подреберье ощущение дискомфорта. Желчепузырная проекция очень болезненна при пальпации и перкуссии. Ужесточились обстипации, препараты сенны не всегда помогают. Крепит, затрудненная дефекация через 2-4 дня. В течение 6 месяцев отсутствуют регулы. Пациентка жалуется на снижение либидо. Избыточно эмоциональна и кокетлива, слегка эйфорична, убыстренная речь. Интеллект сохранен.

Сбор № 1

Корень солодки уральской	50,0
Семя льна посевного	20,0
Надз. часть льянки обыкновенной	20,0
Надз. часть молочая болотного	20,0
Надз. часть вьюнка полевого	10,0
Надз. часть какалии копьевидной	20,0
Корень лопуха большого	20,0

Плаун годичный	10,0
Корень цикория обыкновенного	20,0
Семя подорожника большого	10,0
Корень алтея лекарственного	20,0
Корень аира болотного	20,0
Надз. часть купыря лесного	20,0
Надз. часть вахты трехлистной	10,0
Плоды мордовника обыкновенного	10,0
Надз. часть мордовника обыкновенного	10,0
Плоды рябины обыкновенной	20,0
Корень элеутерококка колючего	20,0
Корень заманихи высокой	10,0
Семя лимонника китайского	10,0
Корень левзеи сафлоровидной	20,0
Корень родиолы розовой	20,0
Корень спаржи аптечной	10,0
Надз. часть спаржи аптечной	10,0
Лиана плюща обыкновенного	10,0
Корень пиона уклоняющегося	10,0
Надз. часть чины луговой	20,0
Надз. часть хвоща полевого	10,0
Надз. часть василька лугового	20,0
Надз. часть шикши черной	30,0
Семя крапивы двудомной	20,0

Сбор № 2

Корневище валерианы лекарственной	30,0
Цветки лабазника вязолистного	30,0
Лист лабазника вязолистного	20,0
Лист малины обыкновенной	30,0
Лист ивы козьей	20,0
Надз. часть череды трехраздельной	20,0
Цветки календулы лекарственной	20,0
Лист шалфея лекарственного	20,0
Цветки липы сердцевидной	10,0
Лист липы сердцевидной	10,0
Цветки ромашки аптечной	20,0
Цветки тысячелистника обыкновенного	20,0
Надз. часть горца змеиного	20,0
Надз. часть горца птичьего	30,0
Плоды калины обыкновенной	10,0
Лист калины обыкновенной	10,0
Лист березы повислой	20,0
Лист одуванчика лекарственного	10,0
Лист манжетки обыкновенной	20,0
Плоды боярышника кровавокрасного	20,0
Цветки боярышника кровавокрасного	10,0
Надз. часть герани лесной	30,0
Надз. часть яснотки белой	10,0
Надз. часть полыни эстрагон	20,0
Надз. часть полыни обыкновенной	20,0
Надз. часть полыни веничной	20,0
Надз. часть сныти обыкновенной	20,0
Надз. часть тимьяна ползучего	10,0
Надз. часть Melissa лекарственной	10,0
Семя аниса обыкновенного	10,0
Надз. часть подмаренника северного	20,0

Через 2 месяца восстановлены регулы, либидо. Стала более выносливой. Нормализовался стул. Купированы диспептические расстройства, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье, симптоматика холецистита. Остались некоторые затруднения при движениях, неустойчивость. Простудными заболеваниями болеет в легкой форме не чаще 1 раза в год.

В данном случае помимо ранее перечисленных растений использована спаржа, которую в случаях аменореи, дисменореи, снижения либидо следует рекомендовать и на пищевом уровне. В аюрведической медицине спаржа символически названа «сто мужей». Существенно значение слабительных и послабляющих растений (лен, льнянка, какалия, лопух, плаун, молочай, вьюнок, алтей, подорожник, сныть), выполняющих не только основное назначение – устранение обстипаций, хронической интоксикации, но и улучшающих кровоснабжение органов малого таза.

Наблюдение 4.

Больная М.Ю.А. Родилась 28.01.1984 г (20 лет). Направлена в апреле 2004 г неврологом ИМЧ РАН, к.м.н. Т.С.Матвеевой после пульс-терапии дексаметазоном в стационаре с диагнозом: РС, ремиттирующее течение, активная фаза. В прошлом возникали зоны анестезии в области нижних и верхних конечностей, живота, но самопроизвольно, без терапии исчезали. В данном эпизоде присоединились двигательные расстройства: ощущение «не своей», «не слушающейся» стопы, подворачивание ее, подволакивание конечности. Эти симптомы частично купированы в стационаре. Принимает 1,5 месяца метипред, вобэнзим, вазоактивные, поливитаминные препараты без ощутимого улучшения. Жалобы типичны для больных РС: слабость, быстрая утомляемость (студентка), головокружения, ортостатический синдром, низкое АД (90/60), непереносимость жары, духоты, усилившиеся обстипации (стул через 2-4 дня), метеоризм. Крепит, иногда вынуждена делать клизмы в связи с неэффективностью пищевой и медикаментозной коррекции обстипаций. На фоне стероидной терапии появились боли, дискомфорт в эпигастрии, *acne conglobata*. Больная акцентирует внимание на усилившихся болях над лоном и в области крестца в ПМС и в 1-й день *menses*, заставляющих принимать цитрамон, пенталгин, но-шпу, баралгин и их сочетания, не всегда приносящие облегчение. Цикл сократился с 24-28 до 20-24 (4-5) дней. Полименорея, усиливающаяся после нее слабость, вероятно, связанная с проходящими анемиями. ПМС манифестируется не только болями, но и повышенной раздражительностью, стресс-неустойчивостью, агрессивностью. Растянутое половое созревание в 13-14 лет, гражданский брак с 19 лет. В конкретном случае помимо антидеструктивной, иммунокорректирующей, противовоспалительной, детоксикационной, регуляторной в отношении функций эндокринных желез терапии следовало обратить внимание на альгический синдром, обстипации. Примеры поликомпонентных сборов:

Сбор № 1

Корень солодки уральской	40,0
Корень дягиля лекарственного	10,0
Корневище аира болотного	20,0
Корень девясила высокого	10,0
Ветви багульника болотного	10,0
Корень элеутерококка колючего	20,0
Корень пиона уклоняющегося	10,0
Корень пиона молочноцветкового	10,0
Корень аралии высокой	20,0
Корень родиолы розовой	20,0
Корень левзеи сафлоровидной	20,0
Ветви плюща обыкновенного	10,0
Надз. часть ортилии однобокой	10,0
Надз. часть очитка пурпурного	10,0
Плоды мордовника обыкновенного	20,0
Надз. часть мордовника обыкновенного	10,0
Надз. часть чины луговой	30,0
Надз. часть хвоща полевого	10,0
Надз. часть василька лугового	30,0
Надз. часть шикши черной	30,0
Лист вахты трехлистной	10,0
Лист крапивы двудомной	20,0
Семя крапивы двудомной	20,0
Лист кассии остролистной (сенны)	20,0
Кора крушины ломкой	20,0
Плоды жостера слабительного	10,0
Надз. часть купыря лесного	30,0

Сбор № 2

Корневище валерианы лекарственной	30,0
Надз. часть чистотела большого	20,0
Шишки хмеля обыкновенного	10,0
Почки тополя черного	10,0
Лист кипрея узколистного	30,0
Лист ослинника двухлетнего	10,0
Лист ореха грецкого	10,0
Семя кориандра посевного	10,0
Надз. часть герани луговой	30,0
Лист малины обыкновенной	30,0
Лист ежевики сизой	10,0
Лист липы сердцевидной	20,0
Лист ивы козьей	20,0
Лист шалфея лекарственного	30,0
Надз. часть череды трехраздельной	20,0
Цветки ромашки аптечной	10,0
Цветки лабазника вязолистного	20,0
Лист лабазника вязолистного	20,0
Надз. часть зверобоя продырявленного	20,0
Надз. часть зверобоя продырявленного	20,0
Надз. часть мяты луговой	10,0
Надз. часть душицы обыкновенной	10,0
Надз. часть Melissa лекарственной	10,0
Надз. часть лаванды колосковой	10,0
Лист смородины черной	10,0
Лист манжетки обыкновенной	20,0
Надз. часть сурепки обыкновенной	10,0
Надз. часть пустырника сердечного	30,0

Приготовление и применение приведены ранее.

Большинство включенных в сбор растений позволяют достичь обезболивающего и спазмолитического эффектов: валериана, чистотел (семейство Маковые), хмель, тополь, кипрей, ослинник, грецкий орех, кориандр, герань, малина (обезболивает роды), ежевика, липа, ромашка, лабазник, зверобой, мята, душица, Melissa, лаванда, манжетка, сурепка, пустырник, дягиль, аир, девясил («элениум» в средневековых источниках), багульник, пион, плющ, ортилия, очиток, купырь.

Проведенная терапия полностью устранила поли- и альгоменорею. В анальгетиках и спазмолитиках не нуждается. *Acne conglobata* отсутствуют. Сглажены симптомы психоэмоциональной неустойчивости в ПМС. Стул нормализовался, к клизмам не прибегает, нет метеоризма. Пациентка отмечает общеукрепляющий эффект фитотерапии: повышение работоспособности, отсутствие головокружений и отростатических эпизодов, отсутствие ОРВИ, нормализацию либидо.

Наблюдение 5.

Больная Д.О.Н. Родилась 25.05.1977 г. Проживает в Дубне. Находилась в 2002 г. на стационарном лечении в ИМЧ РАН, которое требовалось в связи с обострениями процесса не реже 1 раза в год. Диагноз: РС, цереброспинальная форма, вторично-прогрессирующее течение, активная фаза. После очередного курса пульс-терапии дексаметазоном, лечения вазоактивными, поливитаминными препаратами умеренно снизились двигательные расстройства (передвигается по квартире, а на улице - с посторонней помощью), но стал беспорядочным менструальный цикл: 15-60 (4-8) дней. Опуская описание неврологической, соматической симптоматики, отметим, что именно на этом, а также на выраженном, трудно купируемом болевом синдроме в ПМС и в 1-й день регул больная акцентировала внимание врача. В отдельном разговоре с матерью выяснено, что в ПМС больная чрезвычайно агрессивна, устраивает истерики, изливает на мать все свои жалобы и негодования. В повседневной жизни с больной также трудно: требовательна, капризна, самоконтроль резко снижен, кричит. Очевидны симптомы неудовлетворенного либидо. Психоэмоциональные нюансы как раз и заключались в негативизме, агрессивности, небрежении окружающими. Интеллект снижен. Помимо магистральных задач вставляли дополнительные: нормализация цикла (функций яичников), снижение или купирование болевого синдрома, модуляция настроения, снижение агрессии.

Не конкретизируя изменявшиеся составы сборов, мумие, апитерапию, которые пациентка получала регулярно в течение почти 2 лет, перечислим растения, способствовавшие достижению этих задач за год лечения: 1) нормализации менструального цикла способствовали классические фитоадаптоге-

ны, пряности семейства Имбирные, кирказон, виды полыни, пижма, ортилия однобокая, дягиль, боярышник, шиповник, анис, бадьян, ромашка, хмель, сельдерей, любисток, петрушка, солодка, горец птичий, подорожник, крапива, калина, манжетка, сурепка, спаржа, повелика, шалфей, зверобой; 2) болевой синдром был полностью купирован назначением отдельного сбора:

Соплодия хмеля обыкновенного	20,0
Побеги багульника болотного	20,0
Надземная часть чистотела большого	20,0
Надз. часть пустырника сердечного	30,0
Надз. часть герани луговой	40,0
Листо кипрея узколистного	30,0
Почки тополя черного	20,0
Плоды калины обыкновенной	20,0
Лист калины обыкновенной	10,0
Плоды рябины обыкновенной	10,0
Цветки ромашки аптечной	20,0
Лист малины обыкновенной	40,0
Лист ежевики сизой	10,0
Цветки лабазника вязолистного	30,0
Надз. часть купыря лесного	30,0
Плоды тмина обыкновенного	10,0
Плоды кмина тминового	10,0
Надз. часть мяты луговой	20,0

Приготовление: 2 столовых ложки измельченного сбора томить на малом огне в 0,5-0,7 л кипятка в течение 5-7 мин, слить все с сырьем в термос. Суточная доза. Принимать теплым за 3-4 дня до *menses* и во время них по принципу «чем чаще, тем лучше» для предупреждения спастического болевого синдрома.

Социализация пациентки, снижение агрессии достигались (что было отмечено матерью) с помощью хмеля, кипрея, бадьяна, аниса, мускатного ореха, мяты, лаванды, тимьяна, Melissa, лабазника, дербенника, зверобоя, а также растений, снижавших болевой синдром. С 2002 г. пациентка не обращалась за стационарной помощью, в течение 2 лет обострений не было (МРТ-контроль без отрицательной динамики), но уменьшить выраженность двигательных и сенсорных расстройств не удалось. С 2004 г. больная к нам не обращалась.

Наблюдение 6.

Больная М.А.В. Родилась 20.09.1979 г. в г. Тихвине. Обратилась в ИМЧ РАН в декабре 2000 г. после пульс-терапии, плазмафереза в неврологическом отделении 2-й городской больницы. В дебюте заболевания помимо диплопии и резкого снижения зрения (ретробульбарный неврит) отмечались шаткость походки, подволакивание правой ноги, зоны анестезии. При МР-томографии обнаружены очаги демиелинизации с перифокальным отеком не только перивентрикулярно и субкортикально, но и в пра-

вой ножке мозжечка. Диагностирован РС, ремиттирующее течение, активная фаза. Двигательные расстройства купированы в стационаре и до настоящего времени не появлялись. Сопутствует болезнь Жильбера (постоянно иктеричные склеры). Опуская все детали, кроме рассматриваемых нами нарушений цикла, отметим, что больная созрела в 12 лет, с 14 лет живет половой жизнью, длительное время пользовалась оральными контрацептивами. В настоящее время закончила Технологический институт, живет в Санкт-Петербурге у мужа. Провокаторами дебюта РС считает стресс. В момент обращения цикличность регул не нарушена: 28 (3-4) дня, но сильные боли в ПМС и далее заставляют принимать анальгетики и спазмолитики, что не всегда приносит облегчение. Вынуждена была пропускать занятия. В анамнезе 2 эпизода аднексита. ПМС манифестируется также сильной тошнотой, в единичных случаях рвотой, депрессией. Массированной фитотерапией эти явления были сняты. Однако, по прекращении фитотерапии через год (почувствовала себя абсолютно здоровой) они рецидивировали, присоединились задержки регул до 2-х месяцев. Фитотерапия возобновлена и продолжается до сих пор. Дисменорея, альгоменорея, аномальный ПМС купированы полностью.

В 2005 г. было обострение заболевания, которое ограничивалось сенсорными расстройствами. Тем не менее была проведена пульс-терапия дексаметазоном в областной больнице, что привело к полному нивелированию симптомов обострения. Пациентка окончила институт, работала, в 2007 г. родила здорового мальчика, к чему была специально фитотерапевтически подготовлена [6]. Послеродовой период, лактация также имели фитотерапевтическую подстраховку.

Заключение

Ранее нами отмечен высокий эффект фитотерапии настоями поликомпонентных персонально подобранных сборов и сочетаемых с нею прочих методов натуротерапии при РС [5,6]. Купирование неврологической симптоматики, стабилизация процесса, отсутствие прогрессирования заболевания, продление ремиссий вплоть до бессрочных являются основными результатами фитотерапии. Кроме того, она позволяет положительно воздействовать на функции эндокринных, в частности половых, желез больных РС. Из 149 наблюдавшихся нами девушек и женщин в детородном периоде, болеющих РС, аменорею отметили в 23 случаях (15,4%), купировать ее удалось у 20-ти. Дисменорея, опсоменорея отмечены у 38 пациенток (25,5%), купированы у 31. Альгоменорея из 47 пациенток (38,2%) купирована или смягчена у 33 (70%), а тяжелый ПМС – у 34 из 42 больных. В целом, то или иное нарушение менструального цикла или их сочетания наблюдались у 94 из 149 больных РС (63%). Положительный эффект фитотерапии отмечен у 66 больных (70%). Во всех случаях присоединяли лечение мумие (1-2 таблетки,

т.е. 0,2-0,4 г утром), поскольку положительное гонадотропное действие и ряд других лечебных эффектов его общеизвестны. Единичные больные получали также и гирудотерапию. Элементы апитерапии (мед, маточное молочко, пыльца) рассматривались как вариант диетотерапии. Таким образом, используя лекарственные растения, положительно действующие на функции яичников, удается в большинстве случаев устранить нарушения менструального цикла у больных рассеянным склерозом, добиваясь одновременно положительного

результата в отношении предупреждения сенсорных и двигательных расстройств, обеспечивая длительные, стойкие ремиссии. Именно периоды ремиссии, длительное амбулаторное лечение мы считаем наиболее подходящими для осуществления постоянной, беспрерывной фитотерапии, хотя и в период обострения, совместно с гормональной и прочей медикаментозной терапией, плазмозферезом в стационаре, фитотерапия и другие натуротерапевтические методы могут занять достойное место.

Литература

1. Барнаулов О.Д. Поиск и фармакологическое изучение фитопрепаратов, повышающих резистентность организма к повреждающим воздействиям, оптимизирующим процессы репарации и регенерации. (Докт. дисс.). Л., 1988.- 476 с.
2. Барнаулов О.Д. Женьшень и другие адаптогены. Лекции по фитотерапии. СПб., 2001.- 140с.
3. Барнаулов О.Д. Детоксикационная фитотерапия или противоядные свойства лекарственных растений. СПб., 2007. - 411с.
4. Барнаулов О.Д. Фармакологические свойства растений-церебропротекторов, перспективных для лечения больных рассеянным склерозом, род *Eupretium*. Нейроиммунология. 2008; 6 (1-2): 33-42.
5. Барнаулов О.Д., Левинсон С.В. Примеры успешной сочетанной фито- и мануальной терапии больных рассеянным склерозом. Нейроиммунология. 2007, 5 (3-4): 49-57.
6. Барнаулов О.Д., Поспелова М.Л. Фитотерапия больных рассеянным склерозом в период беременности и вскармливания. Нейроиммунология. 2006, 4 (1-2): 44-52.
7. Барнаулова С.О. Фитотерапия в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца. (Канд. дисс.). СПб., 2004.- 24 с.
8. Брехман И.И. Введение в валеологию-науку о здоровье. Л., 1987.-126 с.
9. Гриневич М.А. Информационный поиск лекарственных растений. Опыт изучения традиционной медицины стран Восточной Азии с помощью ЭВМ. Л., 1990.-140 с.
10. Долго-Сабуров Б.В., Шкляев П.Ю. – Влияние гирудотерапии на показатели иммунного статуса. Сборник материалов по гирудотерапии. СПб., 2001: 24-28.
11. Корсун В.Ф., Лахтин В.М., Корсун Е.В., Мицконол А. Фитолектины.– М., 2007.-285 с.
12. Лазарев Н.В., Люблина Е.И., Розин М.А. Состояние неспецифической сопротивляемости. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1956; 4: 16-21.
13. Нуралиев Ю., Денисенко П.П. Мумие и его лечебные свойства. Душанбе, 1977, 112 с.
14. Пастушенков Л.В., Лесиовская Е.Е. Растения-антигипоксанты. СПб., 1991.- 96с.
15. Поспелова М.Л. Экспериментальное обоснование и клиническая оценка больных дисциркуляторной энцефалопатией. (Канд. дисс.). СПб, 2000.-172 с.
16. Поспелова М.Л., Барнаулов О.Д. Антигипоксантное и антиоксидантное действие лекарственных растений как обоснование перспективности их применения при деструктивных заболеваниях мозга. Физиол. человека. 2000; 25 (1): 100-106.
17. Саито О влиянии корня женьшеня на диабет. Журнал клин. мед. 1915; Т. VIII: 822.
18. Саратиков А.С.Золотой корень (родиола розовая). Томск 1973. -156 с.
19. Фруентов Н.К. Понижение чувствительности организма к болезнетворному раздражению под влиянием женьшеня. Л., 1956.-96 с.
20. Чжуд-Ши Канон тибетской медицины. – М., 2001:- 766 с.
21. Шанин С.Н. Изменения резистентности организма при стрессе и их коррекция фитопрепаратами. (Канд. дисс.). СПб., 1996, -149 с.
22. Шурыгин Д.Я., Мищенко А.С. О применении настойки заманихи при сахарном диабете. Сов. медицина. 1969; Т. 32: 138-139.
23. Яременко К.В. Оптимальное состояние организма и адаптогены. СПб., 2008.-131 с.
24. Fraulay D. Ayurvedic healing.-Delhi, 1995: 368.
25. Hemen C.-H., Fisher T. Leitfaden Chinesische Phyotherapie.- Berlin, 2001; 706.
26. Tibetan Medical Paintings. London, 1992 - Plates, 154p. Text: 336.
27. Vaidia Bragman Dash. Tibetan Medicine - Dehly, 1985: 390.

Поступила в июне 2008 г

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕТАФЕРОНА ПРИ КЛИНИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННОМ СИНДРОМЕ

BETAFERON IN CLINICAL ISOLATED SYNDROME

07 августа 2008 года внесено важное изменение в инструкцию по применению препарата Бетаферон. Теперь российские врачи могут использовать Бетаферон при клинически изолированном синдроме (КИС) на законных основаниях. Это показание было добавлено в результате доказанной эффективности Бетаферона, показанной в исследовании BENEFIT. Раннее лечение Бетафероном позволяет замедлить переход в клинически достоверный рассеянный склероз (КДРС) у пациентов с высоким риском развития РС.

ИНСТРУКЦИЯ (информация для пациентов) по применению лекарственного препарата БЕТАФЕРОН (BETAFERON)

Регистрационный номер П N012097/01

Торговое название

Бетаферон

**Международное непатентованное название
или группировочное название**

Интерферон бета-1b

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Состав

Каждый флакон с активным компонентом содержит:

Интерферон-бета-1b (IFN-бета-1b) - 0,30 мг (соответствует 9,6 млн. МЕ)

альбумин человеческий, маннитол

В 1 мл приготовленного раствора содержится 0,25 мг (8,0 млн. МЕ) рекомбинантного интерферона бета-1b.

В 1 мл водного растворителя для приготовления раствора для инъекций содержится 5,4 мг натрия хлорида.

Описание

Лиофилизат: Лиофилизированная масса белого цвета.

Растворитель: Прозрачный практически бесцветный раствор.

Восстановленный раствор: Раствор от слегка опалесцирующего до опалесцирующего, бесцветный или светло-желтого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Цитокин.

Средство для лечения рассеянного склероза.

Код АТХ

L03AB08

Фармакологические свойства

Рассеянный склероз – заболевание центральной нервной системы (ЦНС), т.е. головного и спинного мозга. Точная причина данного заболевания неизвестна. Полагают, что важную роль в процессе повреждения ЦНС играет патологическая реакция иммунной системы.

Активное вещество Бетаферона (интерферон бета-1b) обладает способностью изменять нарушенный иммунный ответ.

Интерфероны принадлежат к семейству цитокинов, которые являются природными белками.

Как при ремиттирующем, так и при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе лечение Бетафероном снижает частоту (до 30%) и тяжесть клинических обострений болезни, число госпитализаций и потребность в лечении стероидами, а также удлиняет продолжительность ремиссии.

У больных с вторично-прогрессирующим РС лечение Бетафероном позволяет задержать дальнейшее прогрессирование заболевания и наступление инвалидности, в том числе тяжелой (т.е. когда больные становились прикованными к инвалидному креслу), сроком до 12 мес. Этот эффект наблюдался у больных как с обострениями заболевания, так и без обострений, а также с любым индексом инвалидизации (в исследовании участвовали пациенты с оценкой от 3,0 до 6,5 баллов по расширенной шкале инвалидизации EDSS).

Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ - метод, позволяющий получать изображения головного и спинного мозга) больных ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом на фоне лечения Бетафероном показали значительное положительное влияние препарата на тяжесть патологического процесса, а также значительное уменьшение образования новых активных очагов. Было доказано, что усиление тяжести заболевания по данным МРТ коррелирует с ростом инвалидизации, измеряемой по расширенной шкале инвалидизации (EDSS).

Показания к применению

- Клинически изолированный синдром (КИС) (единственный клинический эпизод демиелинизации, позволяющий предположить рассеянный склероз, при условии исключения альтернативных диагнозов) с достаточной выраженностью воспалительного процесса для назначения внутривенных кортикостероидов – для замедления перехода в клинически достоверный рассеянный склероз (КДРС) у пациентов с высоким риском развития КДРС.

Общепринятого определения высокого риска нет. По данным исследования к группе высокого риска развития КДРС относятся пациенты с моноочаговым КИС (клиническими проявлениями 1 очага в ЦНС) и ≥ 9 T2-очагами на МРТ и/или накапливающим контрастное вещество очагами. Пациенты с многоочаго-

вым КИС (клиническими проявлениями >1 очага в ЦНС) относятся к группе высокого риска развития КДРС независимо от количества очагов на МРТ.

- Ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – для уменьшения частоты и тяжести обострений у амбулаторных больных (т.е. пациентов, способных ходить без посторонней помощи) при наличии в анамнезе не менее 2-х обострений за последние 2 года с последующим полным или неполным восстановлением неврологического дефицита.

- Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с активным течением заболевания, характеризующимся обострениями или выраженным ухудшением неврологических функций в течение последних двух лет – для уменьшения частоты и степени тяжести клинических обострений болезни, а также для замедления темпов прогрессирования заболевания.

Противопоказания

- Беременность.
- Лактация.
- Реакции гиперчувствительности на природный или рекомбинантный интерферон-бета или человеческий альбумин в анамнезе.

Применение с осторожностью

Бетаферон следует применять с осторожностью у пациентов с следующими заболеваниями:

- заболевания сердца, в частности, сердечная недостаточность III-IV стадии, кардиомиопатия;
- депрессии и суицидальные мысли (в т.ч. в анамнезе), эпилептические припадки в анамнезе;
- моноклональная гаммапатия;
- анемия, тромбоцитопения, лейкопения;
- нарушение функции печени.

Сообщите лечащему врачу об этих состояниях, а также о принимаемых вами лекарственных препаратах.

В связи с отсутствием достаточного опыта применения необходима осторожность при применении у пациентов моложе 18 лет.

Беременность и лактация

- Беременность

Во время лечения Бетафероном следует предохраняться от беременности, применяя надёжные средства контрацепции. Если вы планируете беременность, требуется обсудить этот вопрос с врачом. Если во время терапии Бетафероном беременность все же наступила, лечение необходимо отменить и немедленно обратиться к врачу. Остается неизвестным, может ли Бетаферон нанести вред плоду при применении данного препарата беременными женщинами или негативно повлиять на способность к деторождению. Тем не менее, в ходе клинических исследований у пациенток с рассеянным склерозом отмечались случаи самопроизвольного аборта (выкидыши). Во

время исследований, проводимых на обезьянах, обнаружилось, что содержащиеся в Бетафероне активные вещества были вредны для плода и при более высоких дозах вызывали выкидыши.

- **Лактация**

Неизвестно, выделяется ли интерферон бета-1b с грудным молоком. Учитывая теоретическую возможность развития нежелательных реакций на Бетаферон у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, кормящим матерям следует обратиться к врачу. Врач примет решение прекратить кормление грудью или отменить препарат.

Дозировка и способ применения.

Лечение Бетафероном следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза.

В настоящее время остается нерешенным вопрос о продолжительности терапии Бетафероном. В клинических исследованиях длительность лечения у больных ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом достигала 5 и 3 лет соответственно. Длительность курса определяется врачом.

Приготовление инъекционного раствора

А. Упаковка препарата, содержащая флаконы и предварительно наполненные шприцы:

Для растворения лиофилизированного порошка интерферона бета-1b для инъекций используют прилагаемые готовый шприц с растворителем и иглу.

Б. Упаковка препарата, содержащая флаконы, предварительно наполненные шприцы, адаптер для флакона с иглой и спиртовые салфетки:

Для растворения лиофилизированного порошка интерферона бета-1b для инъекций используют прилагаемые готовый шприц с растворителем и адаптер для флакона с иглой.

Во флакон с Бетафероном вводят 1,2 мл растворителя (раствор натрия хлорида 0,54%). Порошок должен раствориться полностью без встряхивания. Перед применением следует осмотреть готовый раствор. При наличии частиц или изменении цвета раствора его нельзя применять. В 1 мл готового раствора содержится 0,25 мг (8 млн. МЕ) интерферона бета-1b.

Способ применения

Подкожно

Дозировка

Рекомендуемую дозу Бетаферона 0,25 мг (8 млн. МЕ), которая содержится в 1 мл приготовленного раствора вводят подкожно через день.

Если вы забыли сделать укол в положенное время, то вам необходимо ввести себе препарат сразу же, как только вы об этом вспомнили. Следующую инъекцию производят через 48 ч.

Побочное действие

Ниже перечислены нежелательные явления, наблюдавшиеся с частотой на 2% и выше чем в группе плацебо (неактивного препарата) у пациентов, которые в ходе клинических испытаний получали Бетаферон в дозе 0,25 мг или 0,16 мг/м² через день продолжительностью до трех лет.

- **Общие реакции**

Реакция в месте инъекции, астения (слабость), комплекс гриппоподобных симптомов, головная боль, повышение температуры тела, озноб, боль в животе, боль в груди, боль различной локализации, общее недомогание, некроз в месте инъекции.

- **Сердечно-сосудистая система**

Периферический отек, вазодилатация, заболевание периферических сосудов, гипертензия (повышенное артериальное давление), сильное сердцебиение, тахикардия.

- **Пищеварительная система**

Тошнота, запор, диарея, диспептические явления.

- **Кровь и лимфатическая система**

Снижение количества клеток крови: лимфоцитопения <1500/мм³, нейтропения < 1500/мм³, лейкопения < 3000/мм³. Лимфаденопатия (увеличение лимфатических узлов).

- **Метаболические и алиментарные нарушения**

Повышение уровня ферментов в крови: аспаратаминотрансферазы (АСТ) в 5 раз от исходного, аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 5 раз от исходного. Увеличение массы тела.

- **Опорно-двигательная система**

Миастения (мышечная слабость), артралгия (боли в суставах), миалгия (боли в мышцах), судороги в ногах.

- **Нервная система**

Гипертонус, головокружение, бессонница, нарушение координации, беспокойство, нервозность.

- **Дыхательная система**

Одышка.

- **Кожа**

Сыпь, кожные заболевания, повышенное потоотделение, алопеция (выпадение волос).

- **Мочеполовая система**

Императивные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание, у женщин - метроррагия (нерегулярные кровотечения), меноррагия (длительные менструальные кровотечения), дисменорея (болезненные месячные), у мужчин - импотенция, заболевания предстательной железы.

Представленный ниже список побочных эффектов основан на наблюдении за применением Бетаферона после выхода на рынок

Частота побочных эффектов классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 10\%$) относительно часто ($< 10\% - \geq 1\%$), нечасто ($1\% < - \geq 0,1\%$), редко ($< 0,1\% - \geq 0,01\%$) и очень редко ($< 0,01\%$).

- **Общие реакции**

Очень часто: гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб, миалгии, головная боль или потливость)*. Частота этих симптомов со временем снижается.

Редко: общее недомогание, боли в груди, снижение массы тела.

- **Местные реакции**

Очень часто: реакции в месте инъекции (гиперемия, локальный отек)*, воспаление*, боль*. Нечасто: некроз кожи*.

Со временем при продолжении лечения частота реакций в месте введения препарата обычно снижается.

- **Кровь и лимфатическая система**

Нечасто: снижение количества клеток крови (анемия, тромбоцитопения, лейкопения).

Редко: лимфаденопатия (увеличение лимфатических узлов).

- **Эндокринные нарушения**

Редко: нарушения функции щитовидной железы, гипертиреоз, гипотиреоз.

- **Метаболические нарушения**

Редко: повышение уровня триглицеридов в крови.

- **Нервная система**

Нечасто: мышечный гипертонус, депрессия.

Редко: судороги, спутанность сознания, возбуждение, эмоциональная лабильность, суицидальные попытки, анорексия (выраженное снижение аппетита, ведущее к снижению веса).

- **Сердечно-сосудистая система**

Нечасто: артериальная гипертензия (повышение артериального давления).

Редко: кардиомиопатия, тахикардия, сердцебиение.

- **Органы дыхания**

Редко: одышка, бронхоспазм.

- **Желудочно-кишечный тракт**

Нечасто: тошнота и рвота.

Редко: панкреатит

- **Печень и желчевыводящие пути**

Нечасто: повышение активности ферментов печени АСТ и АЛТ.

Редко: повышение активности γ -ГТ (фермента печени - гамма-глутаминтрансферазы), уровня билирубина, гепатит.

- **Кожа и подкожная клетчатка**

Нечасто: алопеция (выпадение волос), крапивница, зуд кожи, кожные высыпания.

Редко: изменение цвета кожи, повышенная потливость.

- **Скелетная мускулатура**

Нечасто: миалгии (боли в мышцах).

- **Женская репродуктивная система**

Редко: нарушения менструального цикла.

- **Аллергические реакции**

Редко: анафилактические реакции.

Передозировка

Введение Бетаферона в дозе многократно превышающую рекомендованную не вызывало угрожающие жизни реакции. Тем не менее при случайной передозировке или непреднамеренном введении препарата слишком часто (например каждый день) следует обратиться к врачу.

Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

На фоне применения Бетаферона кортикостероиды и АКТГ, назначаемые на срок до 28 дней при лечении обострений, переносятся хорошо. Применение Бетаферона одновременно с другими иммуномодуляторами, помимо кортикостероидов или АКТГ, не изучалось.

Необходимо соблюдать осторожность при использовании интерферона бета-1b в сочетании с другими препаратами, метаболизм которых осуществляется определенными ферментами печени (система цитохрома P450). К этой группе относятся некоторые широко применяемые жаропонижающие и болеутоляющие средства, антидепрессанты, противосудорожные препараты. Необходимо также соблюдать осторожность при одновременном применении любых препаратов, влияющих на систему кроветворения.

Если вам необходимо в течение длительного периода принимать дополнительно какие-либо препараты, обратитесь к лечащему врачу.

Особые указания

Данный препарат содержит человеческий альбумин (белок), и по этой причине существует весьма незначительный риск передачи вирусных заболеваний. Теоретический риск передачи болезни Якоба-Крейтцфельда также считается крайне маловероятным

Лабораторные показатели

Кроме стандартных лабораторных анализов, назначаемых при ведении пациентов с рассеянным склерозом, Ваш лечащий врач, как правило, предписывает вам дополнительно сделать некоторые анализы крови, например,

- развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов,

- биохимический анализ крови, включая анализы функции печени (например, определение содержания в крови ферментов печени, известных как АСТ, АЛТ и γ -ГТ)

через регулярные интервалы до начала терапии Бетафероном, а затем периодически во время лечения.

* частота указана на основании данных клинических исследований

При анемии, низком уровне тромбоцитов или лейкоцитов может потребоваться более тщательный и частый контроль данных компонентов крови.

Нарушения функции печени и желчевыводящих путей

Клинические исследования показали, что терапия Бетафероном часто может приводить к бессимптомному повышению показателей функции печени, которое в большинстве случаев выражено незначительно и носит преходящий характер. Как и при лечении другими бета-интерферонами, тяжелые поражения печени (включая печеночную недостаточность) при применении Бетаферона наблюдаются редко. Симптомами нарушения функции печени могут являться потеря аппетита, тошнота, повторная рвота, зуд всего тела, пожелтение кожи и склер, а также появление кровоподтеков даже при незначительных ушибах. Если вы заметили у себя подобные симптомы, сообщите о них врачу.

При значительном повышении активности печеночных ферментов или при сочетании данного повышения с клиническими симптомами, такими как желтуха, врач может отменить Бетаферон. При отсутствии клинических признаков повреждения печени после нормализации уровня печеночных ферментов возможно возобновление лечения с наблюдением за функцией печени.

Желудочно-кишечные нарушения

Если вам известно, что у вас повышенное содержание некоторых жиров в крови (триглицеридов), или если вы страдали панкреатитом, сообщите об этом врачу.

Эндокринные нарушения

Пациентам с дисфункцией щитовидной железы рекомендуется проверять функцию щитовидной железы регулярно, а в остальных случаях – по показаниям. Если у вас были проблемы с щитовидной железой, сообщите об этом своему лечащему врачу.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Если вы перенесли какое-либо заболевание сердца, необходимо сообщить об этом вашему лечащему врачу.

При лечении Бетафероном наблюдались редкие случаи развития кардиомиопатии (заболевания сердечной мышцы). При появлении перебоев в работе сердца, отеков ног или одышки необходимо немедленно обратиться к врачу.

Если на фоне лечения Бетафероном развивается кардиомиопатия и предполагается, что это связано с применением препарата, врач может отменить лечение Бетафероном.

Расстройства нервной системы

На фоне терапии Бетафероном некоторые пациенты отмечали появление депрессии и суицидальных мыслей. В двух клинических исследованиях с участием пациентов с вторично-прогрессирующим РС не было выявлено достоверных различий частоты

развития депрессии и суицидальных мыслей между группой больных, получавших Бетаферон, и больными его не получавшими.

Тем не менее, поскольку у отдельных пациентов нельзя полностью исключить возможную связь между развитием депрессии и суицидальных мыслей, и терапией Бетафероном, немедленно обратитесь к врачу, если вы почувствуете себя гораздо несчастнее, чем до лечения, или если у вас появятся мысли о самоубийстве.

Общие нарушения и состояние места инъекции

При появлении серьезной реакции гиперчувствительности (симптомами которой могут являться, например, зуд по всему телу, отек лица, языка или сильная одышка) необходимо немедленно обратиться к врачу, поскольку такая реакция может представлять угрозу для жизни. Лечение Бетафероном следует прекратить.

У пациентов, получавших Бетаферон, описаны случаи некроза (т.е. омертвения кожи и разрушение подкожных тканей) в месте инъекции препарата (см. раздел «Побочное действие»). Область некроза может быть обширной и затрагивать мышечные фасции, а также жировую прослойку, что ведет к образованию шрамов. Иногда необходимы удаление омертвевших участков и, реже, пересадка кожи. Процесс заживления может продолжаться до 6 месяцев.

Если вы заметили на коже какое-либо отклонение, которое может сопровождаться опуханием или истечением жидкости из места инъекции, прежде чем продолжить лечение Бетафероном посоветуйтесь с врачом.

При наличии множественных очагов некроза Бетаферон следует отменить до полного заживления поврежденных участков кожи. При наличии одного очага лечение Бетафероном можно продолжать, если некроз не слишком обширен, поскольку у некоторых пациентов даже на фоне терапии Бетафероном наблюдалось заживление пораженных некрозом участков в месте инъекции.

Чтобы свести к минимуму риск развития реакции и некроза в месте инъекции, следует:

- проводить инъекции в стерильных условиях;
- каждый раз менять место инъекции;
- вводить препарат строго подкожно.

Врач должен периодически контролировать правильность выполнения самостоятельных инъекций, особенно при появлении реакций в местах введения препарата.

Нейтрализующие антитела

При лечении Бетафероном в организме могут вырабатываться так называемые нейтрализующие антитела к действующему компоненту Бетаферона. Не было доказано, что наличие нейтрализующих антител сколько-нибудь значительно влияет на клинические результаты, включая данные МРТ. С развитием ней-

трализирующей активности не связывалось появление каких-либо побочных реакций.

Решение о продолжении терапии Бетафероном основывается на клинической активности заболевания, а не на наличии антител.

Иммунные нарушения

Применение цитокинов, к которым относится Бетаферон, у больных с моноклональной гаммапатией (редким заболеванием иммунной системы, характеризующимся появлением патологических белков в крови) повреждением мелких кровеносных сосудов, что приводило к развитию шока и, в некоторых случаях, к смерти.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

Специальные исследования не проводились. Нежелательные явления со стороны ЦНС могут влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения по 9,6 млн. МЕ препарата во флаконе из стекла типа I (Евр.Фарм.) с пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком, с отщелкивающейся крышечкой бирюзового цвета.

1) Растворитель (раствор натрия хлорида 0,54 %) по 1,2 мл в шприце из стекла типа I (Евр.Фарм.) в ячейковой упаковке ПВХ/бумага (блистер).

5 флаконов в пластиковом поддоне и 5 шприцев (каждый в блистере) вместе с инструкцией по применению в картонной коробке или

15 флаконов в пластиковом поддоне и 15 шприцев (каждый в блистере) вместе с инструкцией по применению в картонной коробке

2) Растворитель (раствор натрия хлорида 0,54 %) по 1,2 мл в шприце из стекла типа I (Евр.Фарм.).

1 флакон, 1 шприц, 1 адаптер с иглой для флакона и 2 спиртовые салфетки помещают в разовую картонную упаковку, имеющую картонную вклейку.

По 5 или по 15 разовых упаковок вместе с инструкцией по применению в картонную коробку.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности.

Лиофилизат - 2 года. Растворитель – 3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Schering AG

D-13342 Berlin, Germany,

Шеринг АГ

D-13342 Берлин, Германия

Московское Представительство фирмы

Шеринг АГ, Германия:

109012 Москва, а/я 29.

ЗАО «АО Шеринг»:

115477 Москва, ул. Кантемировская, 58

www.schering.ru

ТЕХНИКА САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ

В приводимых ниже инструкциях объясняется, как приготовить раствор Бетаферона для инъекции и как самостоятельно сделать укол. Пожалуйста, внимательно прочитайте инструкции и выполняйте их поэтапно. Врач или медсестра ознакомят вас с процедурой и техникой самостоятельных инъекций и помогут вам в обучении. Не пытайтесь самостоятельно делать уколы до тех пор, пока вы не будете уверены в том, что правильно поняли требования по приготовлению раствора, а также технику самостоятельных инъекций.

I. ПОДГОТОВКА К ИНЪЕКЦИИ.

A. УПАКОВКА ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩАЯ ФЛАКОНЫ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНО НАПОЛНЕННЫЕ ШПРИЦЫ:

- Подготовка к инъекции.
- Введение необходимого объема растворителя (1,2 мл) во флакон с Бетафероном.
- Набор необходимого объема раствора для инъекции (1,0 мл) в шприц.

Подготовка к инъекции.

1. Перед тем как сделать укол, соберите все необходимое для инъекции.

Для этого вам потребуются:

- заполненный шприц с растворителем Бетаферона (0,54% раствор натрия хлорида)
- флакон Бетаферона
- игла 21G
- игла 30G
- спиртовые салфетки
- контейнер для использованных шприцов и игл

2. Тщательно вымойте руки с мылом.

3. Снимите защитный колпачок с флакона с Бетафероном.

4. Протрите спиртовой салфеткой крышку флакона с Бетафероном (протирайте в одном направлении и используйте одну салфетку).

ПРИМЕЧАНИЕ: оставьте спиртовую салфетку на крышке флакона и не снимайте ее до тех пор, пока не будете готовы использовать флакон.

Введение необходимого объема растворителя (1,2 мл) во флакон с Бетафероном

ПРИМЕЧАНИЕ: возьмите флакон с Бетафероном и выбросьте находящуюся сверху спиртовую салфетку.

1. Держа руки на устойчивой поверхности, выньте шприц с растворителем из упаковки. Потянув за крышку, снимите ее с основания шприца. Не дотрагивайтесь до открытого кончика шприца. Не надавливайте на поршень.

2. Выньте иглу 21G из упаковки и плотно насадите ее на кончик шприца; Снимите с иглы защитный колпачок. Не дотрагивайтесь до иглы.

3. Установив флакон с Бетафероном на устойчивой поверхности, медленно введите иглу шприца (содержащего 1,2 мл растворителя) до конца через пробку флакона.

4. Медленно надавливайте на поршень. Игла должна быть направлена в сторону так, чтобы жидкость стекала по стенке флакона (если ввести растворитель прямо в порошок, то образуется много пены).

5. Следите за тем, чтобы игла не соприкасалась с порошком или образующимся раствором.

6. Когда вы введете все содержимое шприца во флакон с Бетафероном, удерживайте флакон между большим, указательным и средним пальцами так, чтобы игла и шприц находились на руке.

7. Осторожно повертите флакон в руке для полного растворения порошка Бетаферона. **НЕ ВСТРЯХИВАЙТЕ!**

8. Внимательно осмотрите раствор (он должен быть прозрачным).

ПРИМЕЧАНИЕ: если смесь содержит частицы или поменяла цвет, вылейте ее и начните всю процедуру с начала.

Набор необходимого объема раствора для инъекций (1,0 мл) в шприц

ПРИМЕЧАНИЕ: перед набором приготовленного раствора полностью выжмите поршень шприца, чтобы удалить воздух, который, возможно, остался внутри шприца.

1. Слегка наклоните флакон с раствором Бетаферона и установите кончик иглы в самой нижней точке флакона.

ПРИМЕЧАНИЕ: следите за тем, чтобы кончик иглы все время находился в растворе.

2. Потяните поршень и наберите в шприц 1,0 мл жидкости до метки.
 3. Переверните флакон вверх дном и держите шприц иглой вверх.
 4. Осторожно постучите по шприцу, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть цилиндра.
 5. Осторожно надавите на поршень, чтобы из шприца вышел ТОЛЬКО ВОЗДУХ.
 6. Отделите шприц от иглы. Иглу оставьте во флаконе.
 7. Положите шприц (без иглы) на ровную поверхность. Следите за тем, чтобы кончик шприца не касался поверхности.
 8. Возьмите иглу 30G, выньте ее из упаковки и плотно насадите на кончик шприца.
 9. Флакон с остатками раствора и иглой выбросьте.
- ПРИМЕЧАНИЕ: Препарат следует вводить подкожно сразу после приготовления раствора. Если инъекция откладывается, то раствор следует хранить в холодильнике и использовать в течение 3 ч. Раствор нельзя замораживать.*
- Теперь Вы готовы сделать инъекцию.

Б. УПАКОВКА ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩАЯ ФЛАКОНЫ, ПРЕДВАРИТЕЛЬНО НАПОЛНЕННЫЕ ШПРИЦЫ, АДАПТЕР ДЛЯ ФЛАКОНА С ИГЛОЙ И СПИРТОВЫЕ САЛФЕТКИ:

ПОЭТАПНЫЙ ПРОЦЕСС ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА

1 - Перед началом процедуры тщательно вымойте руки с мылом.

2 - Откройте флакон с «Бетафероном» - лучше не ногтем, поскольку он может сломаться, а большим пальцем - и поставьте на стол.

3 - Протрите спиртовой салфеткой крышку флакона. Передвигайте салфетку только в одном направлении, а затем оставьте ее на крышке флакона.



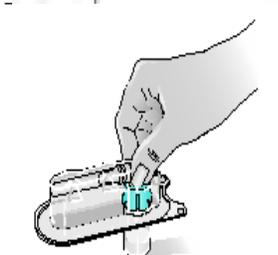
4 – Откройте блистерную упаковку, в которой находится адаптер для флакона, но адаптер оставьте внутри.

Не вынимайте адаптер для флакона из блистерной упаковки. Кроме того, следите за тем, чтобы не прикасаться к адаптеру для флакона. Важно, чтобы он оставался стерильным.

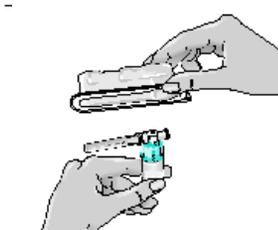


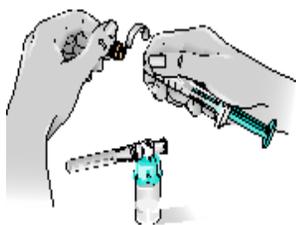
5 – В процессе присоединения адаптера держите флакон на ровной поверхности.

6 - Снимите спиртовую салфетку с крышки флакона «Бетаферона». Поместите на крышку флакона блистерную упаковку, в которой содержится приспособление для переноса раствора с адаптером для флакона. Надавите на блистер большим и указательным пальцами или ладонью до щелчка.

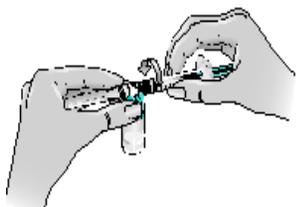


7 - Взяв за края блистерной упаковки, снимите ее с адаптера флакона. Теперь Вы готовы к тому, чтобы присоединить предварительно заполненный шприц с растворителем к приспособлению для переноса раствора.

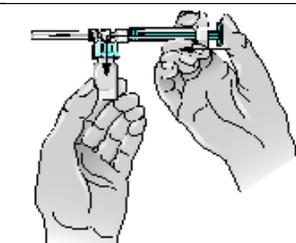




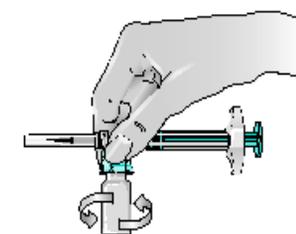
8 - Возьмите шприц. Перекрутите оранжевый колпачок на кончике шприца и, потянув за него, снимите со шприца. Выбросьте колпачок.



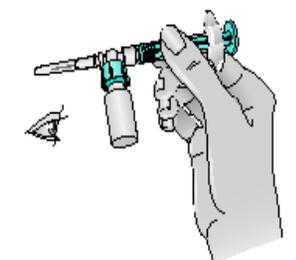
9 - Присоедините шприц к отверстию на боковой стороне адаптера, введя в него кончик шприца и осторожно закрепив путем нажатия с одновременным поворотом по часовой стрелке (как показано стрелкой), чтобы получилась сборная конструкция со шприцем.



10 - Удерживайте конструкцию со шприцем за дно флакона. Медленно надавите до отказа на поршень шприца, чтобы переместить весь растворитель во флакон. Отпустите поршень. При этом поршень может вернуться в свое первоначальное положение.

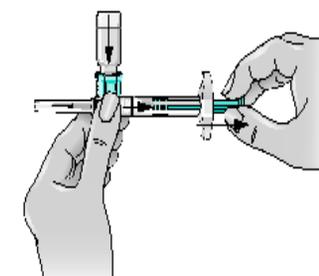


11 - Сделайте несколько осторожных вращательных движений флаконом, чтобы сухой порошок «Бетаферона» полностью растворился. При этом конструкция со шприцем остается все еще присоединенной к флакону.
Не встряхивайте флакон.



12 - Внимательно осмотрите раствор. Он должен быть прозрачным и не содержать никаких частиц. Если раствор поменял цвет или содержит частицы, вылейте его и начните всю процедуру с начала, взяв новую упаковку принадлежностей. Если появилась пена – что может случиться, если флакон встряхивать или слишком сильно вращать – дайте флакону постоять, пока пена не осядет.

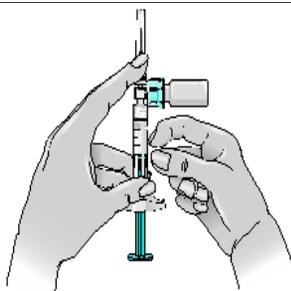
ПОДГОТОВКА ШПРИЦА



13 - Если поршень вернулся в свое первоначальное положение, снова протолкните его внутрь и зафиксируйте. Для подготовки инъекции переверните конструкцию, так чтобы флакон находился сверху, а крышка флакона была направлена вниз. Это позволит раствору стечь в шприц.

Держите шприц горизонтально.

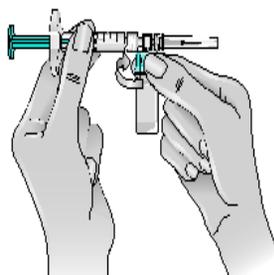
Медленно оттяните поршень, чтобы набрать весь раствор из флакона в шприц.



14 - Поверните конструкцию со шприцем таким образом, чтобы игла была направлена вверх. Это заставит пузырьки воздуха подняться к поверхности раствора.

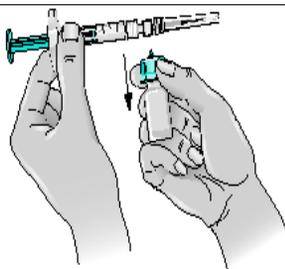
15 - Удалите пузырьки воздуха, осторожно постучав по шприцу и переместив поршень к отметке 1 мл или того объема, который был назначен врачом. Если вместе с пузырьками воздуха во флакон было вытеснено слишком много раствора, немного оттяните поршень назад, чтобы вновь набрать раствор из флакона обратно в шприц. Делайте это до тех пор, пока весь воздух не будет удален, и в шприце не будет содержаться 1 мл приготовленного раствора.

Важное замечание: Набирая раствор повторно, верните конструкцию со шприцем в горизонтальное положение, при котором флакон находится сверху.



16 - После этого возьмитесь за синий адаптер флакона вместе с присоединенным к нему флаконом, поверните адаптер на себя, а затем отделите его от шприца.

Отделяя адаптер с флаконом от шприца, беритесь только за синий пластиковый адаптер. Держите шприц в горизонтальном положении; флакон должен находиться под шприцем.



17 - В результате отсоединения флакона и адаптера от шприца обеспечивается вытекание раствора из иглы во время инъекции.

18 - Теперь Вы готовы сделать инъекцию.

Если по каким-либо причинам Вы не можете ввести «Бетаферон» немедленно, перед использованием разрешается поместить шприц с приготовленным раствором в холодильник не более чем на 3 часа. Не замораживайте раствор и не ждите более 3 часов, прежде чем ввести его. Если прошло более 3 часов, выбросьте лекарство и приготовьте новый шприц. Перед инъекцией шприц лучше согреть в ладонях, чтобы избежать болезненных ощущений.

19 - Флакон и оставшийся неиспользованный раствор выбросьте в контейнер для отходов.

КРАТКИЙ ОБЗОР ПРОЦЕССА

1. Достаньте содержимое из упаковки.
2. Прикрепите к флакону адаптер для флакона.
3. Присоедините шприц к адаптеру флакона.
4. Надавите на поршень, чтобы переместить растворитель во флакон.
5. Переверните сборную конструкцию со шприцем, затем оттяните поршень.
6. Отделите флакон от шприца – теперь Вы готовы сделать инъекцию.

ПРИМЕЧАНИЕ: Инъекцию следует делать немедленно после смешивания компонентов (если инъекция откладывается, поместите раствор в холодильник и введите не позднее чем через 3 часа). Не замораживайте.

II. ВЫБОР И ПОДГОТОВКА МЕСТА ДЛЯ ИНЪЕКЦИИ И ВВЕДЕНИЕ РАСТВОРА БЕТАФЕРОНА (1,0 МЛ) ПОДКОЖНО

• Выбор места инъекции

Бетаферон (интерферон бета-1b) следует вводить подкожно. Для этого лучше всего подходят мягкие места, расположенные вдали от суставов и нервов.

Места инъекции можно выбирать с помощью рисунка. Лучше всего сначала определить место инъекции, а затем готовить шприц.

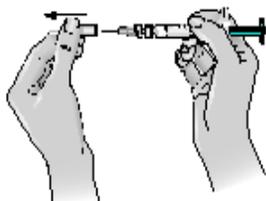
Если вам трудно дотянуться какого-либо места, попросите помощи у человека, который умеет делать уколы.

1 - Выберите место инъекции (см. рисунки в конце приложения) и отметьте его в карточке учета инъекций.

***ВАЖНОЕ ПРИМЕЧАНИЕ:** Не делайте инъекцию в те места, где присутствуют бугорки, припухлости, твердые узлы, или болезненные ощущения. Кроме того, не следует вводить раствор в те участки, где имеются изменения цвета кожи, углубления, корочки, или нарушена целостность кожи. Если Вы обнаружите у себя эти или другие необычные состояния, обратитесь к своему лечащему врачу.*

2 - Протрите кожу в месте инъекции спиртовой салфеткой и дождитесь, пока кожа высохнет под воздействием воздуха. Выбросьте салфетку. Для дезинфекции кожи используйте подходящее дезинфицирующее средство.

3 - Снимите с иглы защитный колпачок. Потяните за колпачок, а не перекручивайте его.



4 - Осторожно защипните кожу вокруг продезинфицированного участка (чтобы немного приподнять ее).

5 - Резким уверенным движением вонзите иглу прямо в кожу под углом 90°. Держите шприц как карандаш или дротик.

6 - Медленно введите раствор, плавно и непрерывно надавливая на поршень. (Надавливайте на поршень до упора, пока шприц не опустеет).



7- Выбросьте шприц в контейнер для отходов.

• Чередование мест инъекции

Каждый раз необходимо выбирать новое место для инъекции, так как чередование мест инъекции позволяет коже восстановиться, а также помогает предотвратить попадание инфекции. Лучше заранее выбирать место инъекции и только затем готовить шприц. Схема, приведенная на рисунке, поможет Вам правильно чередовать места инъекции. Например, если первую инъекцию Вы сделали в правую половину живота, то вторую сделайте в левую половину, третью – в правое бедро и т.д. в соответствии со схемой до тех пор, пока Вы не используете все возможные участки для инъекций. Записывайте, куда и когда Вы сделали последнюю инъекцию. Для этого можно использовать прилагаемую карточку.

Следуя предложенной схеме, после 8 инъекций (через 16 дней) Вы вновь вернетесь к месту первой инъекции (например, правой половине живота). Это называется «циклом чередования». В схеме, приводимой нами в качестве примера, каждая зона в свою очередь разделена на 6 участков для инъекций (что в целом составляет 48 участков для инъекций): левая и правая, верхняя, центральная и нижняя части соответствующей зоны. Когда после одного цикла чередования Вы вернетесь к одной из зон, выбирайте как можно более отдаленный участок для инъекции в этой зоне. Если какая-либо зона стала болезненной, то обсудите с врачом другие возможные места инъекций.

Схема чередования:

С целью помочь себе правильно чередовать места инъекций, рекомендуется записывать, когда и в какой участок была сделана инъекция. Для этого Вы можете использовать следующую схему чередования.

1-й цикл чередования Первые 8 инъекций делают последовательно с 1-ой зоны по 8-ю зону, используя только верхний левый сегмент каждой зоны.

2-й цикл чередования Следующие 8 инъекций начинают снова с 1-ой зоны, но делать их нужно в нижний правый сегмент каждой зоны.

3-й цикл чередования Следующие 8 инъекций в этом цикле начинают с 1-ой зоны и выполняют по очереди в центральные левые сегменты каждой зоны.

При соблюдении этой последовательности у каждой зоны будет возможность полностью восстановиться перед следующей инъекцией.

Регистрация выполненных инъекций

Инструкции по учету мест и дат выполненных инъекций

Начните с первой инъекции (или с последней инъекции, если Вы уже пользовались «Бетафероном»).

Выберите место инъекции. Если Вы уже пользуетесь «Бетафероном», то начните с той зоны, которая не использовалась в течение последнего цикла чередования, т.е. в течение последних 16 дней.

Сделав инъекцию, укажите использованный участок и дату в таблице на карточке учета инъекций. (см. пример: Учет мест и дат выполненных инъекций).

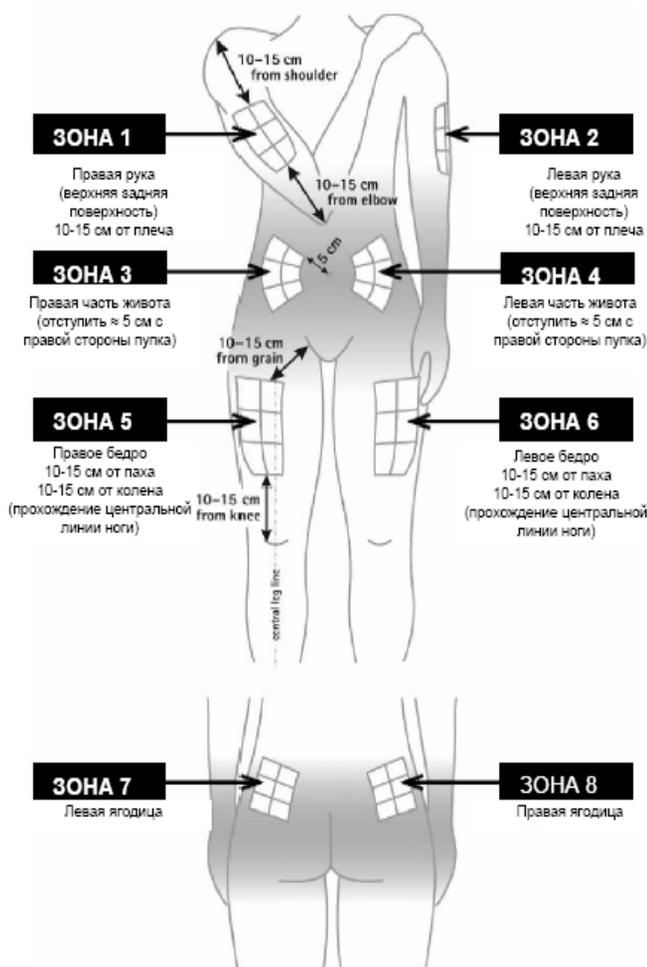
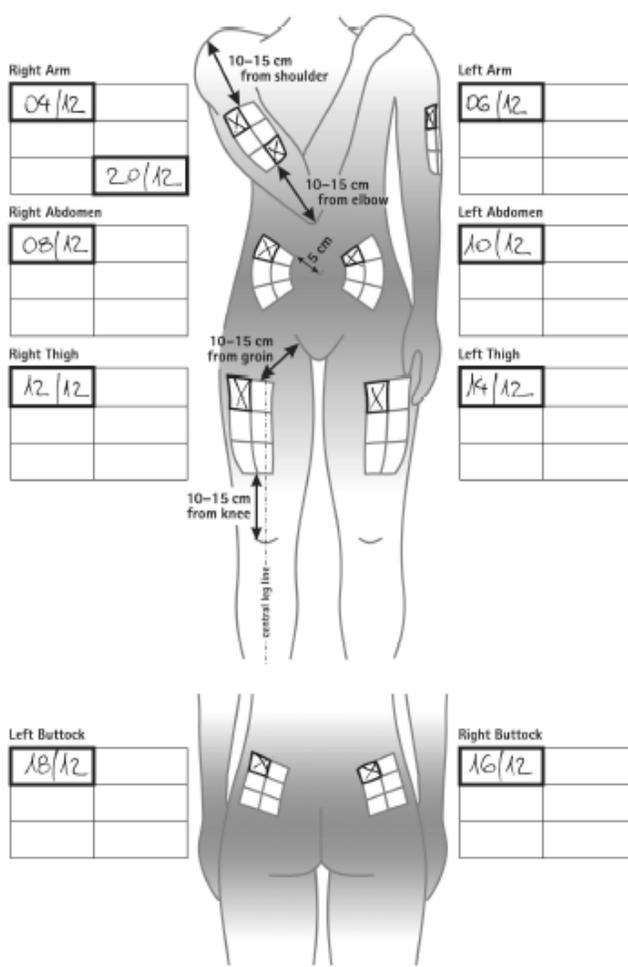


Схема чередования



Пример регистрации выполненных инъекций

**5-Я РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО НЕЙРОИММУНОПАТОЛОГИИ**

Москва, 29-30 мая 2008 года

**THE 5TH RUSSIAN CONFERENCE
ON NEUROIMMUNOPATHOLOGY**

Moscow, May 29-30, 2008

29-30 мая 2008 г. в Москве на базе ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН состоялась 5-я Российская конференция по нейроиммунопатологии с международным участием. Конференция была организована Российской академией медицинских наук, Министерством здравоохранения и социального развития РФ, ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Российским научным обществом патофизиологов, Межведомственным научным советом по общей патологии и патофизиологии, проблемной комиссией "Нейроиммунопатология". Председателями конференции были академик РАМН Г.Н.Крыжановский и академик РАМН А.А.Кубатиев. В состав оргкомитета вошли академик РАМН И.Г.Акмаев, д.м.н. Т.В.Давыдова, профессор, д.м.н. В.А.Евсеев, академик РАМН Е.А.Корнева, д.б.н. С.В.Магаева, чл.-корр. РАМН С.Г.Морозов, д.м.н. З.Н.Сергеева, профессор, д.м.н. И.Д.Столяров, академик РАН и РАМН В.А.Черешнев, академик РАМН В.П.Чехонин.

Конференция была посвящена обсуждению последних исследований молекулярно-клеточных и системных механизмов взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем в норме и патологии.

В работе конференции участвовало 235 ученых из разных регионов России от Москвы до Владивостока, а также из Азербайджана, Швеции и Великобритании. В работе конференции приняли участие 45 научных, лечебных и учебных учреждений из России и 3 учреждения из зарубежных стран. В работе конференции активно участвовали следующие институты: ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Институт мозга РАН (Санкт-Петербург), Институт физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка), ГУ нормальной физиологии РАМН им. П.К.Анохина, ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск), ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.Н.Мечникова РАМН, ГУ Научный центр психического здоровья РАМН, ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН (Санкт-Петербург), ГУ НИИ физиологии СО РАМН (Новосибирск), ГУ неврологии РАМН, ГУ РОНЦ им. Н.И.Блохина РАМН, ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, ГУ ННЦ наркологии Росздрава РФ, ГУ СПбНИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе и др. Из учебных учреждений активное участие в работе конференции приняли Московская медицинская академия им.

И.М.Сеченова, Государственный Владивостокский медицинский университет Росздрава, Государственный Российский медицинский университет, Башкирский государственный медицинский университет, Самарский государственный медицинский университет. Из зарубежных университетов участвовали Университет г. Уме (Швеция) и Университет г. Кардифф (Великобритания). В работе конференции приняли участие 1 академик РАН, 1 чл.-корр. РАН, 9 академиков РАМН, 3 чл.-корр. РАМН, 45 докторов наук и 129 кандидатов наук. В работе конференции приняли участие также свыше 40 молодых ученых.

На конференции были представлены 2 лекции, 5 пленарных докладов, 34 секционных и 13 стендовых докладов, подготовленных 165 авторами. Лекции были прочитаны чл.-корр. РАН А.Г.Габибовым (Москва) - "Каталитические антитела" и академиком РАМН В.А.Козловым (Новосибирск) - "Регуляторные влияния иммунной системы на поведенческие реакции". Пленарные доклады были посвящены узловым проблемам нейроиммунопатологии: Г.Н.Крыжановский, И.Г.Акмаев, С.В.Магаева, С.Г.Морозов - "Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии", В.А.Евсеев - "Антитела к нейромедиаторам - посредники и модуляторы механизмов нейроиммунопатологии", С.Г.Морозов и соавт. - "Влияние изменений содержания аутоантител к

антигенам нервной ткани на развитие нервной системы плода в эксперименте и клинике”, И.Д.Столяров и соавт. - “Рассеянный склероз: нейроиммунология, направления исследований”, Г.В.Идова - “Психонейроиммуномодуляция: интегративный анализ взаимоотношений серотонинергической системы мозга и иммунологической реактивности”.

Г.Н.Крыжановским с соавт. был представлен обобщающий доклад по нейроиммуноэндокринным взаимодействиям в организме в норме и патологии. В докладе была сформулирована новая концепция формирования нейроиммунопатологии, в основе которой лежит дисрегуляция нейроиммуноэндокринных взаимодействий. В докладе В.А.Евсеева были обобщены материалы собственных исследований и данные литературы, посвященные анализу роли антител к нейромедиаторам в механизмах развития нейроиммунопатологии, в частности, в механизмах развития наркомании, алкоголизма, эпилепсии и нейропатической боли. С.Г.Морозовым и соавт. были рассмотрены вопросы образования аутоантител к нейроантигенам у беременных женщин и их значение в развитии перинатальных поражений нервной системы. Доклад И.Д.Столярова и соавт. был посвящен нейроиммунопатологии рассеянного склероза, анализу различных современных методов исследования нервной и иммунной систем при этом заболевании, позволяющим лучше понимать механизмы развития этого тяжелого недуга. Г.В.Идова в своем докладе подвела итоги многолетней работы лаборатории механизмов нейрохимической модуляции ГУ НИИ физиологии СО РАМН по изучению роли серотонинергической системы в нейроиммуномодуляции и вкладе в нее рецепторных механизмов.

Секционные и стендовые доклады были посвящены изучению роли нейроантител, в частности, антител к глутамату, в механизмах развития нейродегенеративных повреждений ЦНС при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и очаговой ишемии мозга, а также при хронической эпилептизации

мозга и при стрессе. Показано, что антитела к глутамату обладают протективными свойствами при этих патологических состояниях. Большой интерес участников конференции вызвал доклад М.А.Грудень, представляющий исследования последних лет международного коллектива ученых из России, Швеции и Великобритании, который был посвящен развитию аутоиммунных реакций в условиях выявленных нарушений фолдинга белков при нейродегенеративных заболеваниях. Большое внимание на конференции было уделено вопросам нейроиммунных взаимодействий в механизмах формирования наркоманий и алкогольной зависимости. В докладе Л.Ф.Панченко и соавт. была обсуждена гипотеза об участии ренин-ангиотензиновой системы и дифференцированном включении ее пептидных компонентов в аутоиммунные механизмы развития, реализации и стабилизации алкогольной зависимости. Доклад А.В.Котова и соавт. был посвящен обсуждению нейроиммунных механизмов участия эндогенных белково-пептидных комплексов в регуляции поведения в норме и при формировании зависимости. Во многих работах, представленных на конференции, рассматривались вопросы дисрегуляции нейроиммунных взаимоотношений, ведущих к развитию нейроиммунопатологии. Следует отметить, что многие из представленных работ, выполнялись при активной поддержке РФФИ.

В рамках конференции работала Проблемная комиссия “Нейроиммунопатология”. Были обсуждены итоги работы комиссии, определены перспективные направления развития нейроиммунопатологии, связанные с изучением молекулярно-клеточных и системных основ нейроиммуноэндокринных взаимодействий в механизмах развития патологии ЦНС и анализом нейроиммунных реакций в саногенезе психоневрологических расстройств.

Материалы трудов конференции опубликованы в журнале “Патогенез”, 2008, N2, 63 с.: Пятая Российская конференция “Нейроиммунопатология” 29-30 мая 2008 года, тезисы докладов.

Т.В.Давыдова

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
« НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ »
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

Редакция журнала «Нейроиммунология» предъявляет к авторам требования, соответствующие международным правилам построения публикаций:

1. Журнал «Нейроиммунология» публикует материалы по всем разделам нейроиммунологии и смежных областей, отражающие их фундаментальные основы и прикладные клинические аспекты. Публикации могут быть представлены в форме научно-методологических статей, обзоров литературы, оригинальных исследований, дискуссионных статей, кратких сообщений, рецензий, кратких отчетов о конгрессах, конференциях, съездах и симпозиумах. **Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются.** Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

2. Статья должна сопровождаться **официальным направлением** от учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу руководителя на первом экземпляре рукописи.

3. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, не принимаются. В исключительных случаях воспроизведение опубликованных материалов возможно только с разрешения соответствующего издания.

4. Направляемый для публикации материал должен быть напечатан на лазерном или струйном принтере персонального компьютера (с разрешением не менее 300 dpi) на белой бумаге формата А4 (плотностью не менее 80 г/см³) на одной стороне листа, ширина всех полей 3 см, через 2 интервала, число строк на листе не более 30, нумерация страниц обязательна (в правом нижнем углу, за исключением титульной).

В редакцию направляются **2 экземпляра рукописи и электронный вариант** (на дискете 3,5»-1,4 Мб или по электронной почте в формате Word for Windows (1998 год и ниже, версии 6.0 – 8.0), шрифт Times New Roman, размер символов 12 pt).

Не следует использовать сложные способы форматирования текста и расставлять переносы слов вручную.

На дискете титульный лист, текст статьи, каждый из рисунков, каждая из таблиц, резюме на русском языке и резюме на английском языке, список литературы и т.д. должны быть расположены в отдельных файлах.

Материалы рекомендуем отправлять по электронной почте в виде вложенных файлов (attachments). **Посылка рукописи по электронной почте не ис-**

ключает необходимости присылать текст статьи обычной почтой.

Электронный и печатный варианты должны быть полностью идентичны как по содержанию, так и по оформлению.

Один из печатных экземпляров должен быть подписан всеми авторами работы.

5. **Титульная страница должна содержать:** название статьи; фамилии и инициалы авторов; название учреждения, в котором работают авторы, фамилию и инициалы руководителя (института, кафедры, клиники или лаборатории и т.п.); город; страну (для иностранных авторов); полный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты одного из авторов.

Редакция осуществляет переписку с авторами по электронной почте.

6. **Объем** (включая иллюстративный материал) оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц машинописного текста, обзорных статей и лекций – до 20 страниц, кратких сообщений – до 5 страниц, отчетов и рецензий – до 4 страниц.

7. **Изложение материала в статье строится в определенном порядке:** краткое введение, методика, результаты исследований и их обсуждение, выводы (или заключение), список литературы. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов. Необходима максимальная последовательность подачи материала с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации. Все **цитаты** визируются автором на полях статьи и должны иметь ссылку на первоисточник.

Для сложных терминов или названий, часто используемых в тексте и не имеющих общепринятых сокращений, допускается введение **сокращений** (не более 3-5). Полный термин, после которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте.

Общепринятые международные сокращения используются в соответствующей транскрипции (например, интерлейкин – IL, а не ИЛ; CD – а не СД и т.п.) **В статьях должна быть использована система единиц СИ.**

К статье необходимо приложить **резюме на русском и английском языках** (не более 0.5 машинописной страницы), содержащее название статьи,

авторов, название учреждения, цель исследования, результаты и выводы, а также 3-5 ключевых слов. В резюме должны быть выделены новые и важные аспекты исследований или наблюдений.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

8. Таблицы (не более 3) должны иметь название, быть наглядными, легко читаемыми, заголовки граф - четко соответствовать их содержанию. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. Для создания таблиц необходимо использовать стандартные средства Microsoft Word. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице и пронумерована в порядке общей нумерации в соответствии с первым упоминанием ее в тексте. В тексте должно быть указано место таблицы и ее порядковый номер (арабскими цифрами). **Одновременное использование таблиц и графиков (или рисунков) для изложения одних и тех же результатов работы не допускается.**

9. Иллюстрации (не более 5, черно-белые) размещаются на отдельных страницах. Фотографии должны быть контрастными, а рисунки – четкими. Графики и рисунки предоставляются в электронном виде в графических форматах TIF, JPG, BMP, PSD (с разрешением не менее 300 dpi), CDR, AI, FH. Все буквы, цифры и символы должны быть четкими и иметь достаточные размеры. Микрофотографии и электрофизиологические кривые обязательно снабжаются метками внутреннего масштаба. На обороте каждой иллюстрации ставятся номер рисунка, фамилия автора и пометка «верх» и «низ». В тексте на полях необходимо указать место рисунка и его порядковый номер в соответствии с первым упоминанием его в тексте.

Подписи к иллюстрациям даются на отдельном листе с указанием номера рисунка. В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. В подписях к микрофотографиям укажите степень увеличения и способ окраски.

10. Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе через два интервала, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке к оригинальным статьям не следует указывать более 15-20 источников литературы, в обзоре литературы – не более 50 (в основном за последние 5-7 лет). В списке **в алфавитном порядке** (сначала работы на русском языке) перечисляются все авторы, ссылки на труды которых приводятся в тексте. Библиографические ссылки **в тексте** статьи даются в квадратных скобках номерами (арабскими цифрами) **в соответствии со списком литературы.**

Для журнальных статей указываются фамилии и инициалы авторов (если их несколько, то указываются 3 фамилии, а далее *и соавт.* (в иностранной литературе – *et al.*), название статьи, журнала (или сборника), год, том, выпуск, номер, страницы.

Для монографий и сборников указываются фамилии и инициалы авторов, название книги, место и год издания, страницы.

Упомянутые в статьях фамилии иностранных авторов должны быть приведены в оригинальной транскрипции с инициалами.

Примеры:

1. Кулаков В.В., Демина Т.Л., Бойко А.Н. с соавт. Изучение функциональной активности хелперных клеток при рассеянном склерозе. Иммунология 1993; 3: 41-44.

2. Адо А.Д. Общая аллергология. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1978. – 464 с.

3. Sipe JC, Romine JS, Koziol JA et al. Cladribine in the treatment of the chronic progressive multiple sclerosis. Lancet 1994; 344: 9-13.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.

10. В случае возвращения статьи авторам для переработки и исправления согласно отзыву рецензента статья должна быть возвращена в течение 15 дней по электронной почте и в течение 1 месяца в виде перепечатанного в 2-х экземплярах (с приложением первоначального) и электронного доработанного варианта и ответа авторов. **Статьи, поступившие с доработки позднее указанных сроков, рассматриваются как вновь поступившие.**

11. Публикация статей в журнале «Нейроиммунология» является **бесплатной** для авторов и учреждений, где они работают.

Редакция журнала по запросу авторского коллектива бесплатно предоставляет статью только в формате PDF по электронной почте.

12. Материалы следует направлять по адресу: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 9; редакция журнала «Нейроиммунология». **Телефоны редакции:** (812) 234-68-30. **Факс** (812) 234-32-47, 234-95-18. **E-mail:** journal@ihb.spb.ru



ИНСТИТУТ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Директор Института -
член-корреспондент РАН
Святослав Всеволодович Медведев

**В Институте работают лауреаты Государственных премий,
профессора, доктора и кандидаты наук**

Клиника неврологического и нейрохирургического профиля
Консультации и лечение жителей Петербурга, России, СНГ и зарубежных государств
Институт мозга человека РАН
является центром по диагностике и лечению рассеянного склероза

- алкоголизм
- астения
- атрофии зрительного нерва
- вторичные иммунодефициты
- головные боли
- дезадаптация школьная
- наркомания
- нейросенсорная тугоухость
- опухоли головного и спинного мозга
- паркинсонизм
- последствия воспалительных заболеваний мозга и его оболочек
- различные проявления дисциркуляторной энцефалопатии
- радикулопатии
- рассеянный склероз и другие нейроиммунологические и нейродегенеративные заболевания
- синдром дефицита внимания с гиперактивностью
- синдром хронической усталости
- стресс острый и хронический
- сосудистые заболевания ЦНС, в т.ч. последствия церебральных и спинальных инсультов
- травмы черепа, головного и спинного мозга и их последствия
- шизофрения
- эпилепсия и эпилептические синдромы

**Позитронно-эмиссионная томография
Электроэнцефалография, омегаметрия, вызванные потенциалы,
миография, рентгенодиагностика.
Диагностика и коррекция состояния иммунной системы**

**Институт мозга человека РАН
Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. академика Павлова, 9 и 12а**

Справки по телефонам:

(812) 234 1390 дирекция

(812) 234 6673 приемный покой, медрегистратор

(812) 234 9242 лаборатория нейроиммунологии

Факс: (812) 234 3247

E-mail: office@ihb.spb.ru

Сайт в Интернете: www.ihb.spb.ru