

НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ

NeuroImmunology

Исследования. Клиника. Диагностика. Лечение.

*Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал*

Том VII, № 2, 2009

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

Заведующая редакцией

М.В.Вотинцева

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)

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 15.06.2009
 Формат 60X88 1/8, бумага офсетная,
 печать офсетная, усл. печ. л. 9, тираж 500 экз.

Адрес редакции и издательства:

Институт мозга человека им.Н.П.Бехтеревой 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

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ КОМПЕНСАЦИИ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ МОЗГА

Т.Н.Соллертинская

THE EVOLUTIONARY PECULIARITIES OF NEUROCHEMICAL COMPENSATION OF DISTURBANCED BRAIN FUNCTIONS

T.N.Sollertinskaja.....4

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА

А.А.Скоромец, С.А.Дамбинова, М.М.Дьяконов, О.К.Гранстрем, О.А.Седова, А.П.Скоромец, Т.А.Скоромец, В.А.Сорокоумов, Д.Г.Смолко, М.В.Шумилина, Г.А.Хунтеев

NEW BIOMARKERS OF BRAIN DAMAGES

A.A.Skoromets, S.A.Dambinova, M.M.Dyakov, O.K.Granstrem, O.A.Sedova, A.P.Skoromets, T.A.Skoromets, V.A.Sorokoumov, D.G.Smolko, M.V.Shumilina, G.A.Khounteev.....18

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

Н.В.Скрипченко, В.В.Карасев, М.В.Савина, Е.А.Мурина, Н.В.Моргацкий, Г.П.Иванова, М.В.Иванова, Н.Ф.Пульман, А.А.Вильниц, Е.Ю.Горелик

ETHIOPATHOGENETIC THERAPY OF SEROUS MENINGITIDES IN CHILDREN

N.V.Skripchenko, V.V.Karasev, M.V.Savina, E.A.Murina, N.B.Morgatskiy, G.P.Ivanova, M.V.Ivanova, N.F.Pulman, A.A.Vilnitz, E.Y.Gorelik.....24

АНТИТРЕОИДНЫЕ АНТИТЕЛА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Н.Н.Спирин, Ю.К.Александров, Е.Л.Касаткина, Т.Ю.Никанорова

HIGH LEVEL OF ANTITHYROID ANTIBODIES IS THE RISK DEVELOPMENT OF SEVERE NEUROLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

N.N.Spirin, U.K.Aleksandrov, E.L.Kasatkina, T.U.Nikanorova.....32

НЕЙРОГЕННЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

А.Н.Белова, В.Н.Крупин, И.А.Соколова

NEUROGENIC BLADDER IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

A.Belova, V.Krupin, I.Sokolova.....38

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CLINICAL OBSERVATIONS

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РАСТЕНИЙ-ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
СЕМЕЙСТВО РОЗОЦВЕТНЫЕ ROSACEAE, РОД ЛАБАЗНИК FILIPENDULA**

О.Д.Барнаулов

THE COMPARATIVE ESTIMATION OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF CEREBROPROTECTIVE PLANTS WHICH HAVE PERSPECTIVE IN TREATING OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS FAMILY ROSACEAE, GENUS FILIPENDULA

O.D.Barnaulov.....50

**ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ
ORGANIZATION OF MEDICAL-SOCIAL ASSISTANCE**

**КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
В УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ**

*Ф.А.Хабиров, Я.В.Власов, Р.Г.Есин, О.С. Кочергина, Н.Н.Бабичева,
А.В.Захаров, В.М.Кацнельсон, Т.И. Хайбуллин*

THE COMPLEX REHABILITATION OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN MEDICAL-
PROPHYLACTIC INSTITUTIONS

*F.A.Habirov, Ya.V.Vlasov, R.G.Esin, O.S.Kochergina, N.N.Babicheva,
A.V.Zaharov, V.M.Katsnelson, T.I.Haibullin*

62

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ
РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ**

И.Е.Повереннова, Я.В.Власов, В.М.Кацнельсон, Е.К.Тореева

THE ESTIMATION OF THE QUALITY OF MEDICAL HELP FOR PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS:
NEW ASPECTS OF THE OLD PROBLEM

I.E.Poverennova, Ya.V.Vlasov, V.M.Katsnelson, E.K.Toreeva

68

**НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ
NEWS OF MEDICINE**

ТИЗАБРИ® (НАТАЛИЗУМАБ)

И.Д.Столяров, О.И.Столярова

TYSABRI®

I.D.Stolyarov, O.I.Stolyarova

75

**КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ
CONFERENCES, SYMPOSIUMS**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ РЕГИОНАЛЬНОГО
СИМПОЗИУМА ПО БЕТАФЕРОНУ)**

И.Д.Столяров

MODERN MULTIPLE SCLEROSIS MANAGEMENT IN CLINICAL PRACTICE
(DATA FROM REGIONAL BETAFERON SYMPOSIUM)

I.D.Stolyarov

77

**ЮБИЛЕИ
JUBILEES**

К ЮБИЛЕЮ СВЯТОСЛАВА ВСЕВОЛОДОВИЧА МЕДВЕДЕВА..... 78

К ЮБИЛЕЮ ЕВГЕНИЯ ИВАНОВИЧА ГУСЕВА..... 80

К ЮБИЛЕЮ ТАТЬЯНЫ ЛЕОНИДОВНЫ ДЕМИНОЙ..... 82

**НОВЫЕ КНИГИ
NEW BOOKS**

82

**ИНФОРМАЦИЯ RUCTRIMS
INFORMATION OF RUCTRIMS**

83

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ КОМПЕНСАЦИИ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ МОЗГА

Т.Н.Соллертинская

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург

THE EVOLUTIONARY PECULIARITIES OF NEUROCHEMICAL COMPENSATION OF DISTURBANCED BRAIN FUNCTIONS

T.N.Sollertinskaja

Sechenov' Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St.-Petersburg

В статье представлены результаты изучения роли биологически активных веществ пептидной природы: Семакса, Селанка и Кортиксина в компенсации нарушенных функций мозга при функциональной (невротические состояния) и органической (деструкция гиппокампа) патологии в восходящем ряду млекопитающих (насекомоядные, грызуны, приматы). Получены данные о том, что на начальном уровне млекопитающих (ежи) компенсаторные эффекты препаратов при функциональной патологии проявляются преимущественно в восстановлении врожденных форм нервной деятельности. Роль препаратов в компенсации нарушенных высших нервных функций неотчетлива и кратковременна. При органической патологии компенсаторные эффекты Кортиксина и Селанка более выражены и длительны, в особенности при введении препаратов на ранних этапах деструкции. Обнаружено, что у грызунов по сравнению с насекомоядными возрастает роль Кортиксина и Селанка в компенсации нарушенных функций мозга при функциональной патологии. Антиамнестические эффекты препаратов более длительны. При органической патологии препараты проявляли выраженное компенсаторное влияние на все изученные показатели следовых условных реакций (СУР): моторные, вегетативные. Показано, что в отличие от насекомоядных у грызунов компенсаторные эффекты Кортиксина, Семакса и Селанка на нарушенные функции мозга при функциональной патологии возрастают по выраженности и длительности, приобретая черты специфичности. Установлены новые закономерности: у приматов компенсаторные эффекты Кортиксина более отчетливо выражены при тормозном типе невроза, Семакса – при возбуждательном, Селанка при всех типах невротических нарушений и носят особенно длительный характер. Полученные данные обсуждены и интерпретированы с точки зрения нейрофизиологических и иммуногистохимических механизмов влияния.

Ключевые слова: функциональная компенсация, органическая компенсация, деструкция гиппокампа, амнезия, невроз.

The present work is devoted to the study of the polipeptide bioregulators Semax, Selank and Cortixin in the compensation of disturbed brain functions in functional and organic pathology in the ascending row of mammals: insectivores, rodents and primats.

Key words: functional compensation, organic compensation, destruction of hippocampus, amnesia, neurosis.

Введение

Проблема компенсации нарушенных функций мозга, в особенности высших нервных функций, мнестических и когнитивных процессов является одной из наиболее актуальных проблем нейрофизиологии и медицины. Однако, несмотря на большое количество как

отечественных [1, 2, 8, 28, 30], так и зарубежных данных в эволюционном плане, она изучена недостаточно. Проблема пластичности нервной системы, механизмов развития компенсаторной деятельности центральной нервной системы в филогенезе позвоночных

была в центре пристального внимания А.И.Карамяна в ранний период его научной деятельности [11]. При изучении компенсаторных механизмов деятельности центральной нервной системы А.И.Карамян выделил 2 формы компенсации: органическую и функциональную. Органической компенсацией он называл те формы компенсаторной деятельности, когда восстановление нарушенных функций наступает за счет уцелевших нервных клеток. Вторая форма компенсаторной деятельности – функциональная – связана со сложной проблемой внутрицентральных отношений различных отделов нервной системы. При этой форме компенсации нарушенные функции восстанавливаются за счет активации других мозговых центров. На основании анализа полученных сравнительно-физиологических данных в 50-е годы А.И.Карамяном была сформулирована гипотеза об эволюции компенсаторной деятельности мозга, имеющая не только теоретическое, но и важное практическое значение. Согласно этой гипотезе у низших позвоночных возможности компенсаторной деятельности центральной нервной системы ограничены, причем органическая компенсация является основной формой, а функциональная же – находится на низком уровне развития. У высокоорганизованных животных эти соотношения меняются в противоположном направлении. По мере развития нервной системы, возникновения и формирования новой коры и установления новых внутрицентральных связей возможности функциональной компенсации расширяются.

Известно, что одной из актуальных проблем современной физиологии является поиск и исследование новых нейротропных средств, стимулирующих когнитивные функции мозга и способные оказывать нейропротекторное действие в условиях различной патологии центральной нервной системы. Это определяется увеличением стрессорной нагрузки, длительным психическим напряжением, сопровождающим многие сферы деятельности человека, ростом различных неврологических заболеваний. В настоящее время показано, что вещества пептидной природы являются регуляторами многих важных физиологических процессов в организме, в том числе и регуляции функций центральной нервной системы [3-5].

К биологически активным веществам пептидной природы последнего поколения относят Кортексин, созданный в 1986 г. на базе ВМА (Санкт-Петербург), а также Семакс и Селанк, синтезированные в Институте молекулярной генетики РАН (Москва). В клинических работах установлено, что Кортексин, Семакс и Селанк обладают антиамнестическими и нейропротективными свойствами [22, 25]. Показана их высокая терапевтическая эффективность при сосудистых поражениях мозга и в комплексной терапии при черепно-мозговых травмах. Экспериментальные исследования по изучению Селанка на функции мозга единичны и выполнены преимущественно в пла-

не изучения его противотревожного действия [15]. Данные по Семаксу многочисленны, они посвящены в основном изучению его роли в регуляции различных форм поведения и взаимодействия пептида с различными системами мозга [16, 21]; по Кортексину – в доступной нам литературе практически отсутствуют. Традиционно гиппокамп млекопитающих связывают с регуляцией процессов памяти [7]. Однако экспериментальные работы и клинические наблюдения об антиамнестических эффектах Семакса, Селанка и Кортексина в условиях деструкции гиппокампа в литературе отсутствуют. С учетом вышеизложенного настоящее сообщение посвящено сравнительному изучению роли Кортексина, Семакса и Селанка в компенсации нарушенных высших нервных функций при функциональной и органической патологии в восходящем ряду млекопитающих.

Материал и методика.

Опыты выполнены на насекомоядных (ежи), грызунах (крысы, кролики) и приматах (обезьяны). Использована модель пищевого поведения. Опыты проведены в условиях свободного поведения с одновременной регистрацией ЭЭГ, вегетативных и моторных показателей ВНД (насекомоядные и грызуны) и в приматологическом кресле (приматы) с регистрацией этих же показателей ВНД. Помимо положительных условных рефлексов и некоторых видов внутреннего торможения (угасательное, дифференцировочное) изучены следующие виды памяти: условно рефлекторная (следовые условные реакции, СУР), кратковременная (перерывы в работе 6-10 дней), долговременная (перерывы в работе до 1 месяца), образная (тест Хантера-Керра), оперативная (выбор стороны подкрепления). Функциональные (невротические) нарушения у насекомоядных и грызунов вызывались путем повышенной нагрузки на аналитико-синтетическую деятельность мозга (выработкой тонких дифференцировок, СУР с большим временем отставления – до 25 с). У крыс применялся также метод жесткой фиксации в специальном иммобилизационном станке (45 мин). У обезьян – путем создания для них экстремальных условий, предъявляя им в течение 45 мин сверхгромкие и сверхсильные звуковые и световые раздражители в неизбежном положении – в приматологическом кресле, помещенном в звукоизолированную камеру. Модель органической патологии изучалась путем деструкции полей гиппокампа. Учитывая данные [19], что у насекомоядных поле CA1 дорзального гиппокампа является стратегически наиболее важным для интегративной деятельности мозга, у насекомоядных и грызунов осуществлялась деструкция именно этого поля. Разрушение гиппокампальных образований проводилась путем подачи через стереотаксически имплантированные (у ежей – по атласу Штарка 1970 г. с поправками, разработанными для этих животных в лаборатории А.И.Карамяна; для крыс и кроликов – по

атласу Буреша 1967) в эти структуры никхромовые биполярные электроды с межэлектродным расстоянием 0.3-0.5 мм постоянного тока силой 5 мА в течение 15-30 с. По окончании опытов проводился морфологический контроль очагов деструкции на срезах мозга толщиной 90-120 мкм с использованием метода Ниссля. Изучение электрографических коррелятов СУР осуществлялось посредством имплантации монополярных электродов с серебряными шаровидными (диаметром 0,5-1 мм) кончиками в переднюю, заднюю лимбические области и соматомоторную кору (Lende P.A., Sadler R.M. 1977). Индифферентный (нулевой) электрод помещался в область лобной пазухи. Для исключения электрических помех и фильтрации актов движения при регистрации вегетативных показателей в установке использовался специально разработанный для этого усилитель с настроенными режекторными (исключающими или гасящими эти помехи) фильтрами. Регистрация двигательного компонента осуществлялась при помощи автоматического универсального электронного таймера-хронометра с аналого-цифровым преобразователем и датчиками, который позволяет объективно оценить латентные периоды (ЛП) моторных реакций и их изменение с точностью до 0.01 с. Для измерения и регистрации вегетативных показателей у экспериментальных животных были использованы специально изготовленные электроусилители, датчики, электроды и манжетки. По пневмограмме (ПГ) и электрокардиограмме (ЭКГ) измеряли частоту дыхательных движений (ЧДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), наличие или отсутствие в них патологических изменений. Для сердечных и дыхательных компонентов СУР определяли выраженность реакции (величину изменений ЧДД и ЧСС после предъявления условного стимула по сравнению с фоном в %-м соотношении), знак реакции и паттерн ответа. Эксперименты на обезьянах проведены в условиях как свободного поведения, так и в приматологическом кресле с мультипараметрической регистрацией вегетативных, моторных и ЭЭГ показателей различных зон новой коры (передняя и задняя префронтальные, теменные, моторные, затылочные области и вентральный гиппокамп). Запись ЭКГ у обезьян осуществляли с помощью закрепленных на грудной клетке (в области 5 межреберья по среднеключичной линии) и на нижней правой конечности отводящих электродов, подключенных к регистрирующему прибору. Регистрацию пневмограммы проводили посредством помещенного на грудной клетке датчика из силиконовой ниппельной трубки, заполненной графитовым порошком и соединенным с пневмографом. На пневмограмме исследовали частоту дыхательных движений (ЧДД), амплитуду и равномерность дыхательных волн. На электрокардиограмме изучали ЧСС по зубцам R, наличие или отсутствие нарушений ритма сердца по расстоянию между зубцами R. Погружение электродов в гиппо-

кампальные структуры и зоны новой коры у обезьян осуществляли стереотаксически по координатам стереотаксического атласа для приматов (Snider a. Lee 1961). Регистрацию электрической активности коры и гиппокампальных образований при изучении различных видов памяти производили на 16-ти канальном электроэнцефалографе Sanei-Apparatus, в части опытов с одновременной компьютерной обработкой и видеозаписью поведенческих изменений. Результаты исследований обрабатывали статистическими методами. Оценивалась средняя составляющая изучаемых показателей по каждому компоненту и среднеквадратичное отклонение. Сравнение этих величин проводилось с помощью критерия Стьюдента. Для определения достоверности использовался уровень значимости $p < 0.05$. Окончательная статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы Micro Call Original 7.0. Биологически активные вещества пептидной природы всем животным вводили внутримышечно (Кортексин) и интраназально (Семакс и Селанк) в дозах: Кортексин – 1 мг/кг (обезьяны), 0.1мг/животное (насекомоядные и грызуны), Семакс – 0.1-5 мкг/кг, Селанк – 30-100 мкг/кг. При проведении исследований особое внимание было уделено компенсаторным эффектам исследуемых препаратов на нарушенные функции мозга, их различным влияниям на разные стадии («каскады») и типы невротических нарушений у обезьян, корреляцию нормализующих эффектов между ЭЭГ, вегетативными и клиническими (поведенческими) изменениями. Для более точного анализа установленных закономерностей в работе была оценена динамика коэффициентов межсистемных взаимоотношений ЧСС и ЧДД – Q условные единицы (у.е.) и кросс-корреляции в процессе опытов и после введения препаратов по методу, предложенному К.В.Судаковым, О.П.Таракановым и Н.А.Фудиным (1994).

Результаты

Особенности компенсаторных эффектов пептидных препаратов у насекомоядных.

Установлено, что у ежей формирование следовых условных реакций (СУР) возможно лишь при коротком времени отсрочки не более 10-15 с. Типичной формой СУР по моторным и вегетативным компонентам является налично-следовой ответ [19]. По ЭЭГ-коррелятам условные реакции (УР) регистрируются преимущественно в наличную фазу; в следовую они неотчетливы по паттернам и выраженности. Установлено, что при попытке выработать СУР с большим временем отставления (до 25 с) или же абсолютное дифференцировочное торможение у ежей развивались невротические нарушения.

Следует отметить, что развитие патологических нарушений у ежей носит типологически-зависимый характер. У животных с преобладанием возбудительного процесса регистрируются наличие парадоксаль-

ных и ультрапарадоксальных отношений, повышение межсигнальной активности. У ежей с преобладанием тормозного процесса наблюдается полное торможение условных и безусловных реакций.

Было установлено, что Кортексин, Семакс и Селанк оказывают однонаправленное компенсаторное влияние у невротизированных ежей преимущественно на врожденные формы нервной деятельности, которые восстанавливаются и усиливаются: хаотичные маневренные и отряхивательные реакции исчезают, пищевая мотивация восстанавливается. При неоднократном (3-4х-кратном) введении препаратов восстанавливаются простые формы ВНД, пищедобывательные УР и фоновые вегетативные показатели. Однако латентные периоды времени выхода непостоянны, в пределах 1-5 с. Время возвращения в стартовый отсек нарушено. Паттерны УР флюктуируют по знаку. Восстановления СУР у ежей не было выявлено. Следует отметить, что в целом компенсаторное влияние препаратов более выражено на начальных этапах развития невроза. Дифференциация в компенсаторных эффектах Кортексина, Семакса и Селанка у ежей незначительна и проявляется как тенденция. Последнее заключается в том, что компенсаторные эффекты Кортексина более выражены у ежей с тормозным типом невроза: на фоне препарата все формы врожденного поведения усиливаются. Компенсаторные эффекты Селанка на простые УР, особенно на врожденные формы поведения, более длительны (до 7 дней). На фоне Селанка регистрируется кратковременное (1 день) восстановление СУР, но критерий их осуществления низок (45-50%). Правильные ответы преобладают в наличную фазу: по сердечному компоненту – 15%; по дыхательному – до 40%. Паттерны вегетативных реакций непостоянны по знаку. Компенсаторное влияние Семакса выражено преимущественно у ежей с возбуждательным типом невротических нарушений. Оно также заключается в нормализации преимущественно врожденных форм нервной деятельности – хаотичные и маневренные реакции исчезают, уменьшается количество вертикальных стоек.

Изучение компенсаторных эффектов Кортексина и Селанка в условиях органической патологии выполнено в 2 сериях опытов. В первой серии изучены эффекты деструкции гиппокампа на упроченные УР и СУР. Во второй серии исследованы эффекты его разрушения на начальных этапах обучения – на те же формы ВНД. Установлено, что у ежей с выработанными УР разрушение поля СА1 не вызывает их отчетливых изменений. Более значительные нарушения имеют место со стороны фоновых вегетативных показателей, особенно – дыхательных. Дыхание учащается, становится непостоянным по амплитуде. Латентные периоды моторных компонентов УР удлиняются до 3-3.5 с (при норме 1.5-2.5 с). Более значительные изменения ВНД имеют место после деструкции поля СА1 на начальных этапах обучения.

Обнаружено, что на фоне разрушения гиппокампа наблюдалось снижение критерия правильно осуществленных реакций: по дыхательному компоненту УР до 40%, моторному – до 60%, сердечному – до 30% (при норме 80%, 70% и 40% соответственно); латентные периоды моторных УР увеличивались до 6-7 с. Фоновое дыхание становилось нестабильным по частоте и амплитуде. Дыхательные УР флюктуировали по выраженности и знаку (реакции урежения сменялись реакциями учащения или отсутствовали). Изменения сердечной деятельности менее значительны. Наиболее выраженные нарушения имели место со стороны ЭЭГ-показателей. Обнаружено, что ЭЭГ УР тета-ритма, регистрируемые в соматомоторной и лимбической коре у интактных ежей после разрушения гиппокампа трансформировались в реакции типа десинхронизации.

Эффекты разрушения гиппокампа особенно значительны для СУР. Последние редуцировались в наличные ответы и не восстанавливались до 3 недель после разрушения. Установлено, что в отличие от ежей с функциональными нарушениями ВНД у животных с органической патологией Кортексин и Селанк осуществляют выраженный компенсаторный эффект как на простые формы ВНД, так и на СУР. Церебропротективные эффекты Кортексина и Селанка имели место и у гиппокампоэктомированных ежей на начальных этапах выработки УР, и у животных с упроченными УР. Они, в целом, однонаправлены. Однако, характерной особенностью компенсаторного влияния препаратов был тот факт, что на начальных этапах органической патологии (3 день после деструкции) оно более значительно. На 7-9 дни после деструкции компенсаторные эффекты препаратов мало выражены, в особенности на СУР.

Введение Кортексина способствовало восстановлению УР, особенно по вегетативным компонентам и после неоднократного (3-4х-кратного) введения препарата. Так, через 10-20 мин. после его введения наблюдалось увеличение моторных УР до 70 %, дыхательных до 80% по критерию правильного их осуществления (рис. 1). Латентный период (ЛП) двигательной УР укорачивался до 3-4 с. На фоне Кортексина наблюдалось увеличение двигательной активности и ориентировочно исследовательской деятельности. Компенсаторные эффекты Кортексина на фоновые и условные показатели дыхания особенно значительны. Фоновая ЧДД нормализовалась и стабилизировалась. Амплитуда и частота дыхательных волн возрастали (до 55 ± 1.2 дых. дв/мин). ЧСС проявляла тенденцию к урежению. Интересной закономерностью являлся тот факт, что на фоне Кортексина паттерны дыхательных УР становились постоянными по знаку (реакции урежения) и увеличивались по выраженности. Компенсаторное влияние Кортексина на сердечный компонент неотчетливо и вариабильно: паттерны сердечных реакций флюктуируют по знаку.

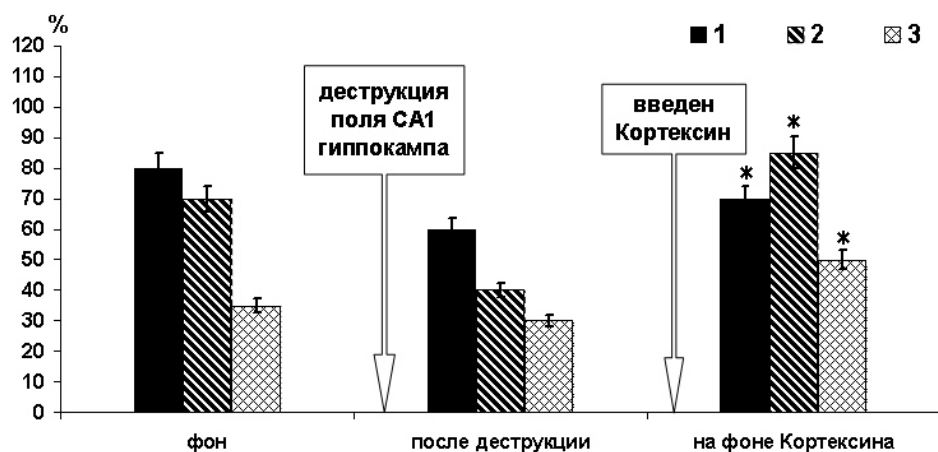


Рис. 1. Влияние Кортикостерона на различные показатели условных реакций у ежей с деструкцией поля СА1 гиппокампа.

По оси абсцисс– опытные дни; по оси ординат– критерий правильно осуществленных реакций (%) по: 1 – моторному, 2 – дыхательному, 3 – сердечному компонентам. Стрелки– моменты деструкции поля СА1 гиппокампа и введения Кортикостерона.

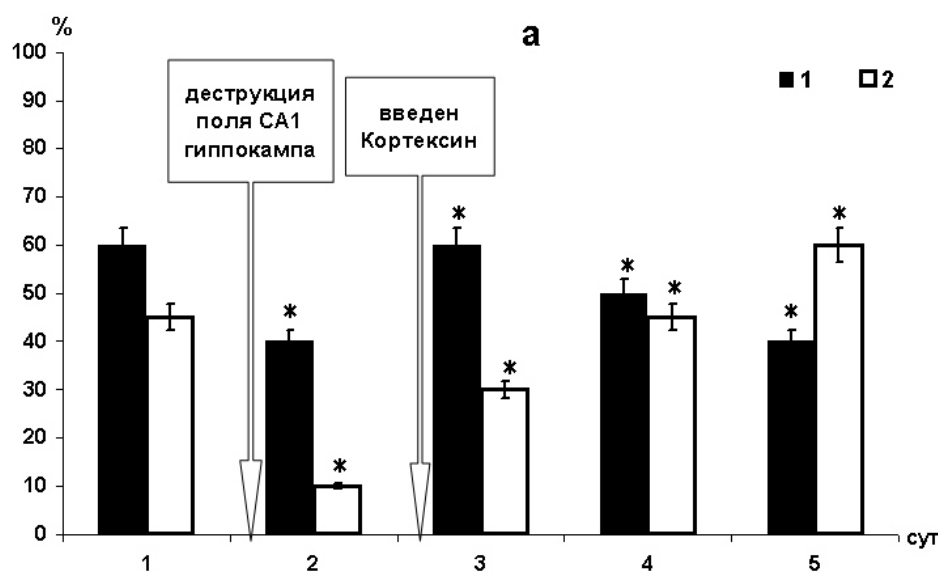


Рис. 2. Влияние Кортикостерона на различные показатели следовых условных реакций (СУР) у ежей с деструкцией поля СА1 гиппокампа.

а - по дыхательному, б - по сердечному компонентам

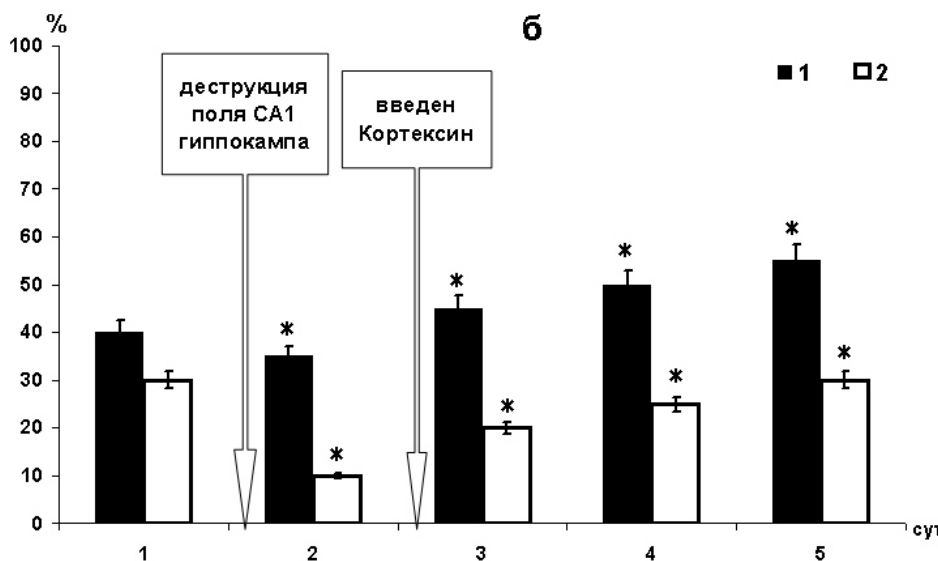
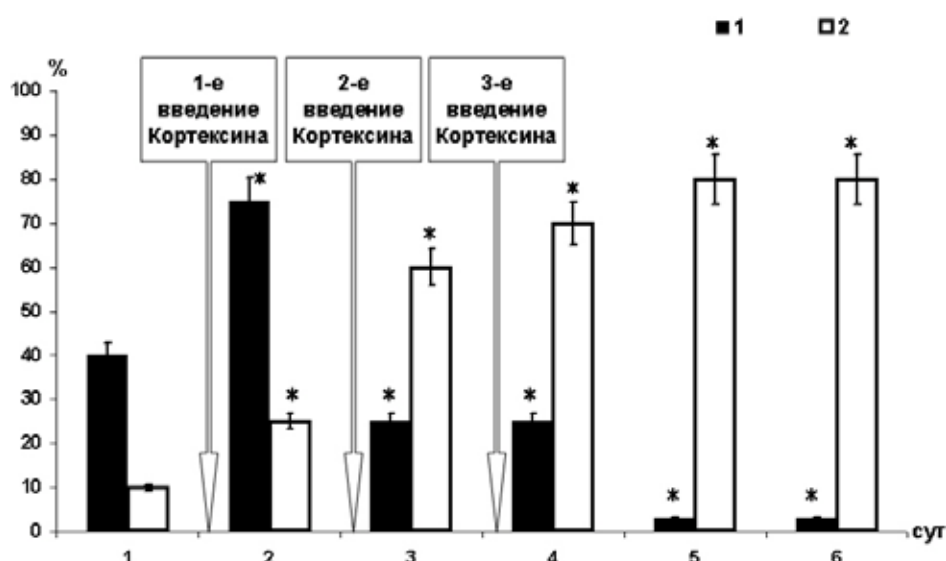


Рис. 3. Компенсаторное влияние двукратного введения Кортиксина на восстановление следовых условных реакций (СУР) у невротизированных крыс.

По оси абсцисс – опытные дни с цифрами отставления в секундах (1-3 – 10 с, 4-5 – 15 с, 6 – 20 с); по оси ординат – критерий правильно осуществленных реакций (%): 1 – наличная, 2 – следовая фазы СУР. Стрелки – момент введения препарата.



Особенности компенсаторных эффектов пептидных препаратов у грызунов.

Компенсаторные эффекты Кортиксина на СУР, в общем, усиливающего характера, но менее значительны: наличные реакции преобладают над следовыми, хотя время отсрочки несколько увеличивается – до 15 с (при норме 10 с) (рис 2). Обнаружено, что у гиппокамэктомированных ежей Кортиксин оказывал усиливающее влияние на процессы кратковременной памяти: СУР сохранялись после перерывов в работе в течение 6-7 дней.

По сравнению с Кортиксином влияние Селанка у гиппокамэктомированных ежей более значительно и длительно (до 25 дней после введения). На восстановление СУР оно более выражено и имеет свои характерные особенности. Так, по мере увеличения числа сочетаний не только восстанавливаются вегетативные компоненты СУР, но и на 9-10 сочетаниях наблюдается увеличение правильных ответов в следовую фазу, в особенности по дыхательному компоненту. Паттерны дыхательных УР становятся стабильными по знаку.

Таким образом, компенсаторные эффекты биологически активных веществ пептидной природы Кортиксина и Селанка у насекомых при функциональной патологии кратковременны, выражены преимущественно в отношении безусловных реакций и простых форм нервной деятельности. Восстановление нарушенных процессов памяти не выявляется. При функциональной патологии дифференциация в компенсаторных эффектах Кортиксина, Семакса и Селанка проявляется как тенденция. В условиях органической патологии компенсаторные эффекты препаратов на нарушенные функции мозга более значительны и длительны. Церебропротективные эффекты Селанка по сравнению с Кортиксином более выражены, хотя дифференциация и носит ограниченный характер.

Обнаружено, что по сравнению с насекомоядными у грызунов возрастает компенсаторная роль Кортиксина, Семакса и Селанка в восстановлении нарушенных функций мозга при функциональной патологии. При невротических нарушениях ВНД высшие нервные функции страдают в первую очередь. При возбуждательном типе невроза СУР полностью растормаживаются и регистрируются в форме наличных УР. Критерий правильно осуществленных реакций в следовую фазу низок (до 15-20%) и УР регистрируются преимущественно по моторному компоненту. По вегетативным УР непостоянны по знаку и выраженности. Дифференцированное торможение расторможено. У животных наблюдается большое количество вертикальных стоек, усиление ориентировочно исследовательской деятельности, груминг. При тормозном типе нарушений ВНД все изученные формы процессов памяти (СУР, оперативная) полностью подавлены. УР находятся на низком уровне своего осуществления, ЛП удлинены. Характерной особенностью влияния пептидных препаратов на этом уровне эволюции млекопитающих является тот факт, что на простые формы нервной деятельности (пищедобывательные УР, угасательное торможение) их эффекты однонаправлены и имеют усиливающий характер. На фоне изученных препаратов нарушенные УР восстанавливаются до 100% своего критерия осуществления, ЛП укорачиваются, угасательное торможение формируется быстрее. В компенсаторных эффектах Кортиксина, Семакса и Селанка на нарушенные высшие нервные функции прослеживается четкая тенденция к дифференциации. Это заключается в том, что влияние Кортиксина наиболее выражено в отношении нарушенных СУР. Эффекты особенно значительны при неоднократном (3-х-кратном) введении препарата.

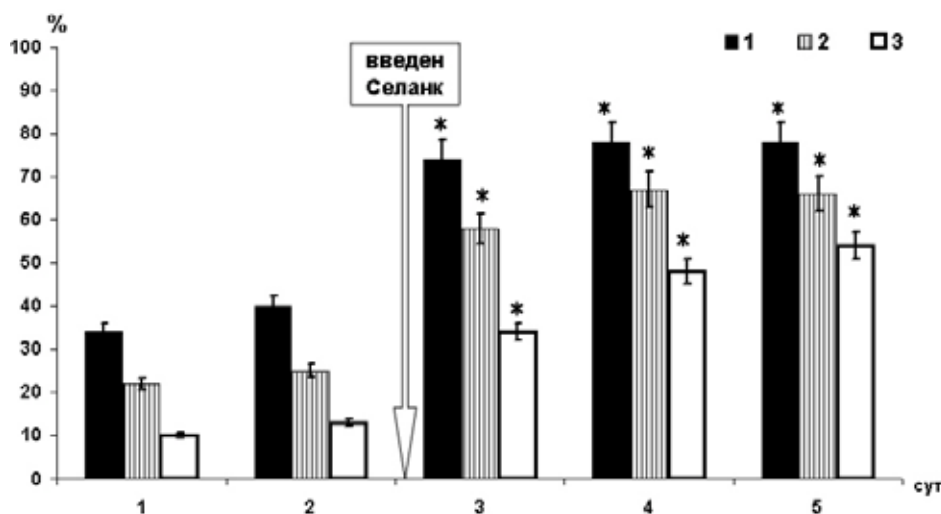


Рис. 4. Влияние Селанка (50 мкг/кг) на нарушенные моторные и вегетативные показатели ВНД у невротизированного кролика.

По оси абсцисс – опытные дни; по оси ординат – критерий правильно осуществленных реакций (%) по: 1 – моторному, 2 – дыхательному, 3 – сердечному компонентам. Стрелка – момент введения Селанка.

Восстановление нарушенных СУР у крыс имеет определенную динамику. Вначале они восстанавливаются в виде налично-следовых реакций (рис. 3). Затем после последующих введений препарата регистрируются чисто следовые УР и наблюдается увеличение времени отсрочки до 20 с (при норме 10 с). Однако компенсаторные эффекты Кортексина на нарушенные процессы памяти кратковременны и регистрируются в течение 8-9 дней после неоднократного введения препарата. По сравнению с насекомоядными у грызунов возрастает компенсаторная роль Селанка в восстановлении нарушенных функций мозга при функциональной патологии (невротических расстройствах) (рис. 4). Эта закономерность имеет место как у крыс, так и у кроликов. У кроликов по сравнению с ежами возрастает уровень сердечных показателей СУР до 50-60%, выявляется определенный паттерн ответа. В подавляющем большинстве случаев – это реакции урежения. Однако сердечные показатели СУР носят двухфазный характер и проявляются как в наличную, так и в следовую фазы. При невротических нарушениях снижение правильно осуществленных реакций по вегетативным компонентам особенно значительно. Время отсрочки также увеличивается до 25 с.

Рисунок 4 иллюстрирует компенсаторное влияние Селанка на различные показатели ВНД невротизированного кролика. У грызунов компенсаторные эффекты Селанка выявляются при различных стрессовых нарушениях. Установлено, что длительная жесткая фиксация крыс в иммобилизационном станке сопровождается изменениями врожденных и приобретенных форм нервной деятельности. У крыс наблюдались снижение агрессивных реакций, саливация и вегетативные нарушения. У одной группы животных ЧСС возрастала до 450 серд. уд./мин, у другой – снижалась до 220 серд. уд./мин. ЧДД возрастала до 120 дых. движ./мин. Дыхание становилось неравномерным по частоте и амплитуде. На фоне иммобилизаци-

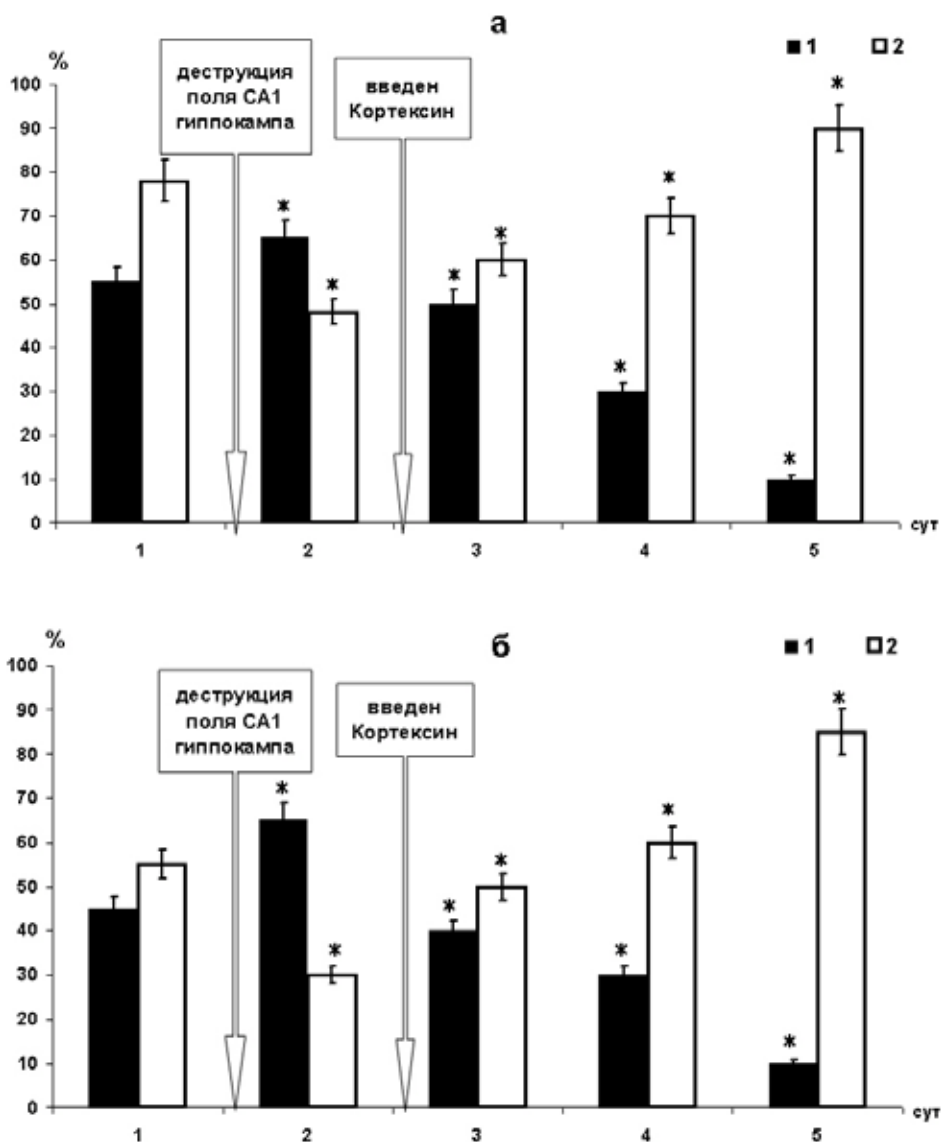
онного стресса у крыс СУР полностью отсутствуют, УР находятся на низком (не более 20%) уровне своего осуществления, пищевая мотивация полностью подавлена. Изучение церебропротективных свойств Селанка проведено в двух сериях опытов: после иммобилизационного стресса и перед помещением животного в условия жесткой фиксации. Было установлено, что наиболее выраженные компенсаторные эффекты имеют место при предварительном введении препарата. Предварительно введенный Селанк предотвращал развитие выраженных нарушений врожденных и приобретенных форм нервной деятельности. На фоне препарата наблюдалась нормализация фоновых вегетативных показателей. Компенсаторные эффекты наиболее выражены при малых (30 мкг/кг) дозах Селанка и интраназальном способе его введения. Положительные УР восстанавливались через 30 мин после иммобилизационного стресса. Однако восстановление СУР имело место только на 2-е сут после иммобилизации. Компенсаторные эффекты Селанка на последствия иммобилизационного стресса у крыс кратковременны и регистрируются в течение 3-х сут после его введения.

Изучение эффектов Кортексина и Селанка на нарушенные высшие нервные функции (СУР) у кроликов при органической патологии (деструкция поля СА1 дорсального гиппокампа) выявило их отчетливый компенсаторный эффект. По сравнению с ежами, во-первых, в компенсаторные эффекты включаются все вегетативные показатели СУР. Во-вторых, на фоне препаратов по мере увеличения числа сочетаний у кроликов регистрировались «чисто» следовые УР по всем регистрируемым вегетативным компонентам (рис 5). Характерной особенностью компенсаторных эффектов пептидных препаратов является их тонический тип влияния. На их фоне наблюдалось расширение спектра ориентировочных реакций при предъявлении различных звуковых раздражителей.

Рис. 5. Влияние Кортексина у кроликов с деструкцией поля СА1 гиппокампа на вегетативные компоненты следовых условных реакций (СУР).

а – по оси абсцисс – опытные дни; По оси ординат – критерий правильно осуществленных дыхательных условных реакций (%), стрелки – моменты разрушения поля СА1 гиппокампа и введения Кортексина.

б – по оси абсцисс – опытные дни; По оси ординат – критерий правильно осуществленных сердечных условных реакций (%), стрелки – моменты разрушения поля СА1 гиппокампа и введения Кортексина. 1 – наличная, 2 – следовая фазы СУР.



Особенности компенсаторных эффектов пептидных препаратов у приматов.

Однако, в отличие от интактных животных, они приобретали длительный тонический характер, особенно по сердечному компоненту. Компенсаторные эффекты Кортексина и Селанка при органической патологии в целом однонаправлены, но при введении последнего более выражены и длительны (до 12-14 дней).

Следует отметить, что церебропротективные эффекты препаратов более выражены при их введении на начальных этапах деструкции гиппокампа (3-е сут после разрушения) при интраназальном (Селанк) способе введения, в малых (30 мкг/кг) дозах, на начальных этапах обучения. Таким образом, у грызунов возрастает роль пептидных препаратов в компенсации высших нервных функций в условиях функциональной патологии. Однако дифференциация в церебропротективных эффектах Кортексина и Селанка еще неотчетлива, а компенсаторные эффекты кратковременны.

Изучение роли биологически активных веществ в компенсации нарушенных высших нервных и висцеральных функций у приматов особенно важно, т.к. морфофункциональная организация мозга этих животных и клиника их невротических нарушений в целом аналогична таковым у человека. Учитывая дороговизну и сложность объекта (обезьяна) изучение компенсаторных эффектов пептидных препаратов проведено лишь в условиях функциональной патологии ВНД. Обнаружено, что невротические расстройства у обезьян развивались по двум типам: возбудительному и тормозному. При возбудительном типе невроза имели место агрессия, большое количество межсигнальных реакций, отсутствие дифференцировок, растормаживание всех изученных видов памяти. При тормозном типе отмечено подавление всех положительных УР, депрессивное состояние. В отличие от насекомоядных и грызунов у приматов

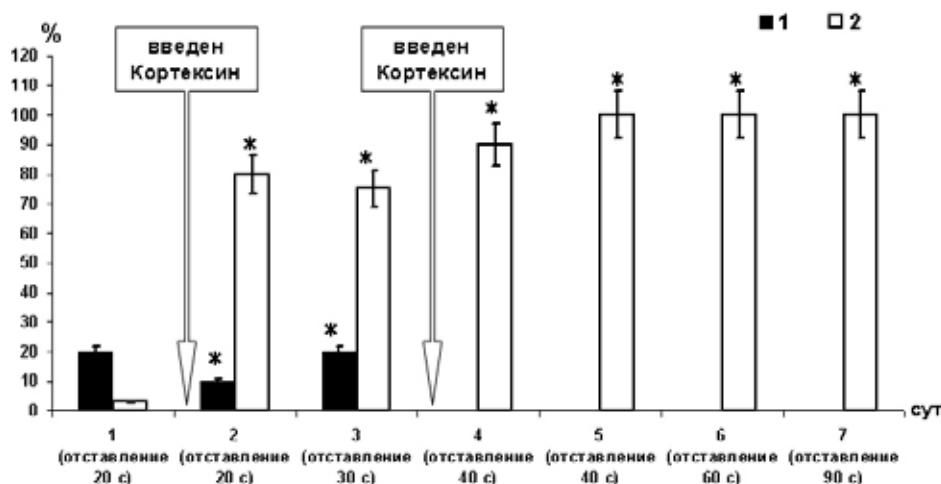


Рис. 6. Влияние Кортикостерона на восстановление следовых условных реакций (СУР) у невротизированных обезьян.

По оси абсцисс – опытные сут (под цифрами – число отставлений в секундах).

По оси ординат – критерий правильно осуществленных реакций (%), стрелки – моменты введения Кортикостерона. 1 – наличная, 2 – следовая фазы СУР.

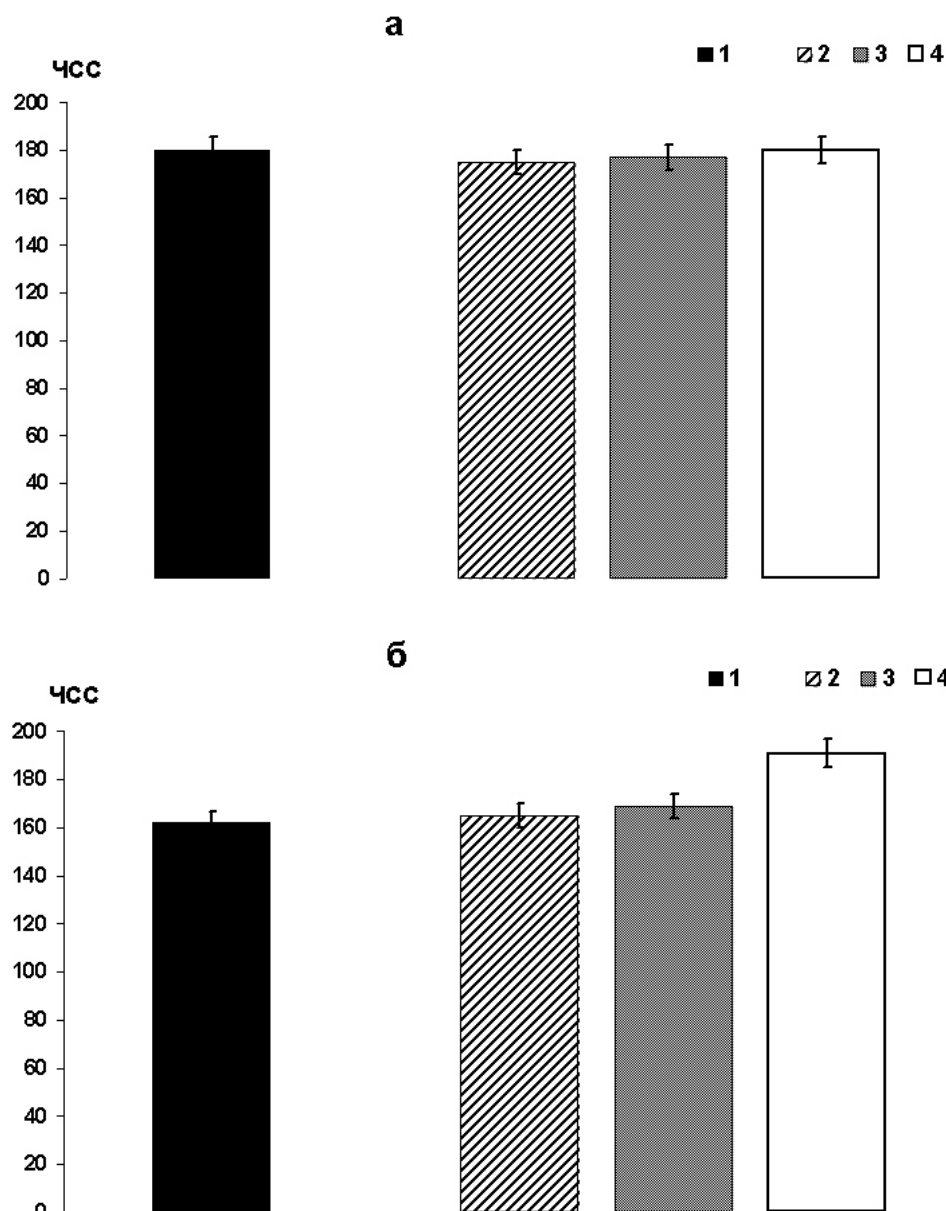


Рис. 7. Изменение вегетативных следовых условных реакций по сердечному компоненту у обезьян после интраназального введения Семакса (3мкг/кг)

а – до введения;

б – после введения; По оси абсцисс – опытные сут. По оси ординат – частота сердечных сокращений (ЧСС). 1 – фоновые показатели, 2 – условная реакция в наличную фазу, 3-4 – СУР по 20 с каждая.

компенсаторные эффекты Кортексина, Семакса и Селанка на нарушенные высшие нервные функции носят специализированный характер на различные виды памяти и их разные показатели, дифференцированно проявляются при разных типах невроза. Показано, что Кортексин усиливал ориентировочную и двигательную активность у обезьян, повышал их эмоциональность, улучшал формирование СУР с увеличением времени задержки. Эффекты Кортексина наиболее выражены при тормозном типе невроза и при проведении курса лечения (10 инъекций). В этом случае СУР восстанавливаются до 1,5 месяцев (рис. 6). Процессы образной памяти восстанавливаются до 15 дней. При возбужденном типе невроза у обезьян имеет место противоположный эффект: усиление гиперактивности, появление некоординированных двигательных актов, элементы агрессии.

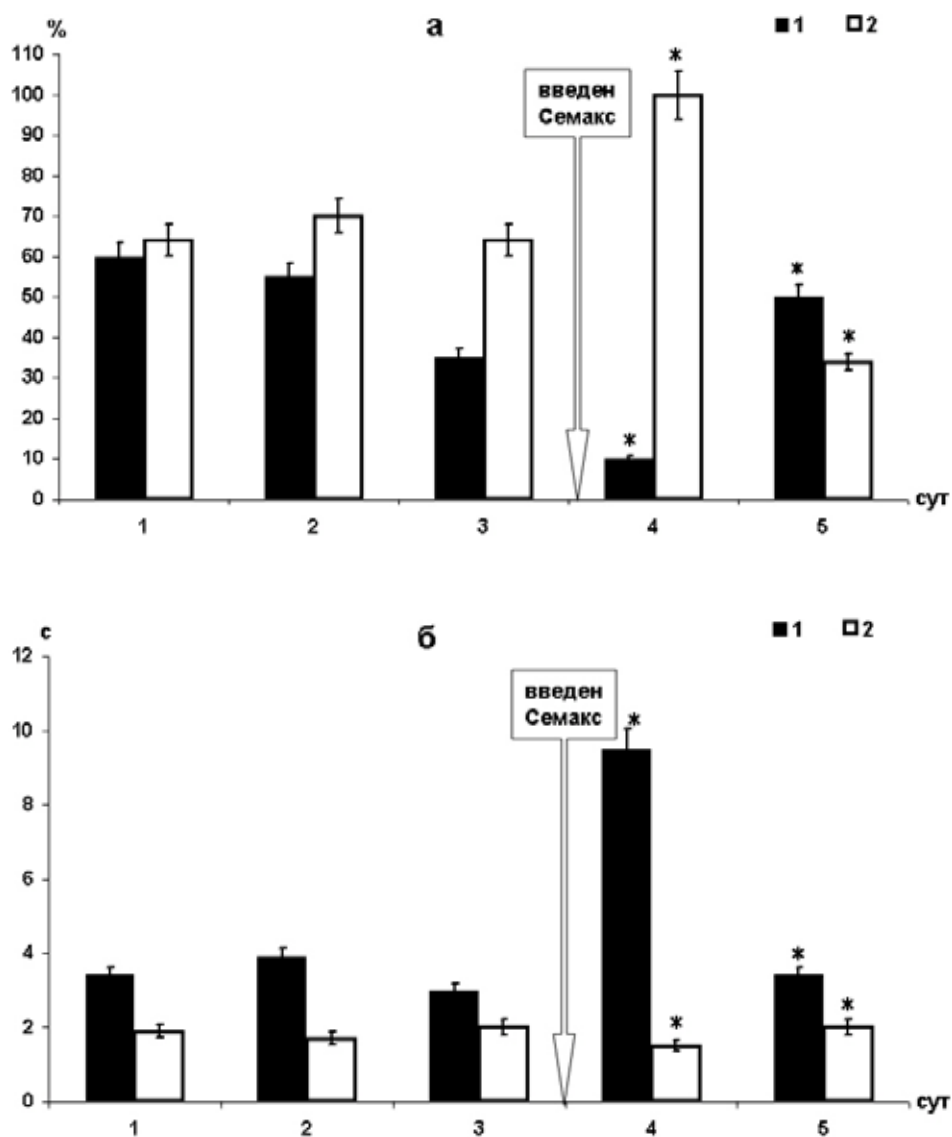
Компенсаторные эффекты Семакса наиболее значительны при возбужденном типе невротических нарушений, при введении малых (0,5-0,3 мкг/кг) препарата, на начальных «каскадах» невротических нарушений. На фоне Семакса ЭЭГ-показатели СУР фронтальной, префронтальной, теменной и височной ассоциативных зон новой коры нормализовались. Церебропротективное влияние Семакса на ЭЭГ показатели СУР кратковременны (10 дней после введения). Получены новые данные, что Семакс у обезьян разнонаправленно изменяет длительность и выраженность ЭЭГ-показателей СУР в правом и левом полушарии. Изменения ЭЭГ-показателей в правом полушарии по длительности и выраженности более значительны. Семакс вызывал нормализующий эффект на вегетативные показатели СУР (рис. 7). Эти компенсаторные эффекты более длительны. Как упоминалось выше

Рис. 8. Влияние Семакса (5 мкг/кг) у обезьяны на реакции выбора стороны подкрепления.

а – по критерию осуществления;

б – по латентным периодам.

По оси абсцисс – опытные сут. По оси ординат – критерий правильно осуществленных условных реакций (%); 1 – левая, 2 – правая стороны.



(см. гл. Материал и методика) в работе была оценена динамика коэффициентов межсистемных взаимоотношений ЧСС и ЧДД – Q условные единицы (у.е.) и кросс-корреляции. Оценивая средние групповые данные, отмечено возрастание ЧСС в контрольной группе. Анализируя характер межсистемных отношений Q, который у интактных животных составляет 4-4.2 у.е. при предъявлении условного стимула отмечено его возрастание (при норме 2.8-3.4 у.е.). Это свидетельствует о том, что у обезьян в приматологическом кресле при выполнении условных задач имелось расогласование механизмов, обеспечивающих функционирование кардиореспираторной системы. На фоне Семакса наблюдалось достоверное уменьшение Q до 3-3.5 усл.ед. по сравнению с интактной группой. Это свидетельствует о более согласованном функционировании сердечной и дыхательной систем обезьян после введения препарата.

Изучение влияния Семакса на оперативную память (реакции выбора стороны подкрепления) установило его дозозависимый характер. При введении препарата в дозе 5 мкг/кг наблюдалось кратковременное (1 день) реакций выбора на доминирующую сторону (рис. 8). ЛП на доминирующую сторону удлинялись, на противоположную – укорачивались. При введении препарата в дозе 0.3 мкг/кг регистрировалось восстановление реакций выбора на обе стороны подкрепления и укорочение ЛП (рис. 9). Компенсаторные эффекты не длительны (7 дней). При интраназальном введении ультрамалых (0.1мкг/кг) доз Семакса у обезьян регистрировались седативные эффекты. Реакции агрессии, страха снижались, handling-реакции облегчались, коммуникационные и зоосоциальные отношения расширялись, процессы памяти восстанавливались.

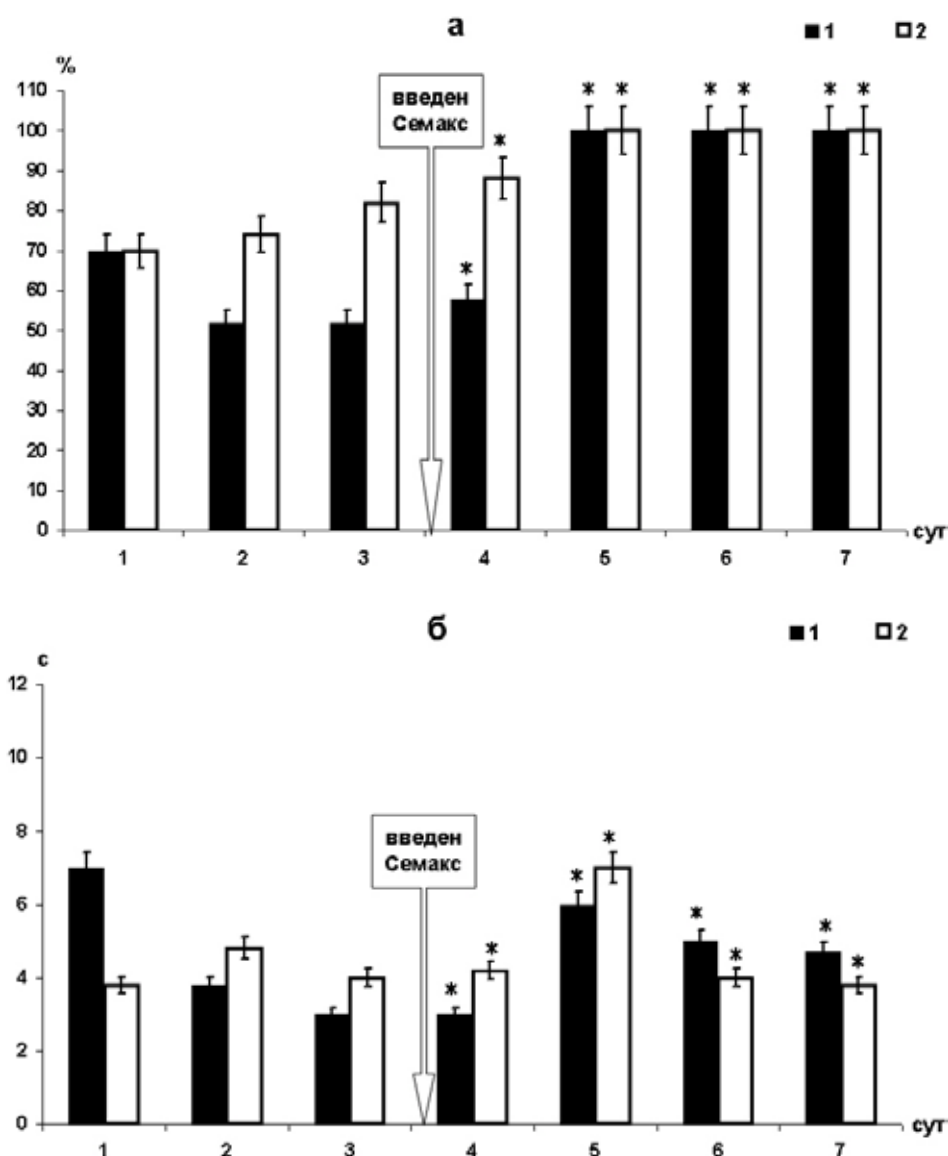


Рис. 9 Изменение реакций выбора стороны подкрепления у обезьян после введения малых (0,3 мкг/кг) доз Семакса.

а– по критерию осуществления;

б– по латентным периодам.

По оси абсцисс – опытные сут. По оси ординат – на а– критерий правильно осуществленных условных реакций (%) на б– время в секундах; 1– левая, 2– правая стороны.

Компенсаторные и антиамнестические эффекты Селанка особенно значительны и длительны (до 6 мес). Они имеют место при всех типах невротических нарушений – при возбужденном и тормозном, легких и тяжелых формах невроза. В последних случаях они различаются по динамике восстановления нарушенных функций мозга и длительности компенсаторных эффектов. При тяжелых формах невротических расстройств восстанавливались вначале врожденные формы нервной деятельности, простые пищеводобывательные УР, фоновые вегетативные показатели. Восстановление процессов памяти происходило позже всего. Церебропротективные эффекты Селанка выявлялись по всем изученным показателям ВНД: ЭЭГ, вегетативным и моторным. Компенсаторные эффекты особенно ярки при введении препарата на ранних «каскадах» невротических расстройств, при интраназальном введении и применении малых (30-50 мкг/кг) доз препарата. Получены новые данные, что предвительно введенный интраназально Селанк снимает тормозные эффекты стимуляции гиппокампа на УР.

Обсуждение

Таким образом, изложенные данные свидетельствуют о том, что на начальном этапе эволюции млекопитающих (насекомоядные) компенсаторное влияние биологически активных веществ – Кортиксина, Семакса и Селанка в условиях функциональной патологии более выражено на врожденные и простые формы нервной деятельности: они восстанавливаются и усиливаются. На нарушенные высшие нервные функции компенсаторные эффекты препаратов незначительны, кратковременны (Селанк). Дифференциация в компенсаторных эффектах различных пептидных препаратов не отчетлива, в основном проявляется на врожденные формы поведения. В условиях же органической патологии (деструкция поля СА1 гиппокампа) компенсаторные эффекты Кортиксина и Селанка отчетливо выражены, особенно при введении их на начальных этапах разрушения. При этом одной из интересных закономерностей является постепенное, по мере увеличения числа сочетаний, возрастание следовой фазы СУР. Можно предположить, что в этом случае под влиянием препаратов происходит облегчение («проторение») нервных путей и образование СУР по типу Bahnung-рефлексов [11]. Таким образом, у насекомоядных возможности нейрхимической компенсации нарушенных функций мозга при функциональной патологии ограничены, при органической – они отчетливо выражены. Однако дифференциация в компенсаторных эффектах различных пептидных препаратов проявляется как тенденция.

У грызунов роль Кортиксина и Селанка в компенсации нарушенных функций мозга при функциональных (невротических) нарушениях возрастает и проявляется более четко очерченная тенденция к дифференциации в их эффектах при различных ее формах. Так, на фоне Кортиксина у крыс выявляет-

ся восстановление СУР. Это особенно выражено при тормозном типе невротических нарушений. На фоне Селанка наблюдается восстановление функций мозга по всем изученным показателям ВНД. Эти церебропротективные эффекты особенно выражены при тяжелых невротических нарушениях (жесткая фиксация). Однако, компенсаторные эффекты Кортиксина и Селанка при функциональных нарушениях не длительны (до 10 дней). По сравнению с насекомоядными у грызунов компенсаторное влияние пептидных препаратов в условиях органической патологии более выражено. На их фоне регистрируется появление «чистых» следовых реакций не только по дыхательному, но и сердечному компонентам.

Анализ полученных данных на грызунах в целом свидетельствует о том, что на этом уровне эволюции млекопитающих возможно сосуществование двух форм нейрхимической компенсации: при функциональной и органической патологии. Однако церебропротективные эффекты пептидных препаратов при органической патологии более значительны. В отличие от двух предыдущих представителей млекопитающих у приматов на фоне Семакса, Селанка и Кортиксина выявляется четкая специфичность в их компенсаторных эффектах, зависящих от типа невротических нарушений, от изучаемого вида памяти. Ультрамалые дозы Семакса (0.1 мкг/кг) у обезьян вызывают седативные эффекты: снятие агрессии и страха, возникновение вокализации, расширение коммуникационных и зоосоциальных отношений. Церебропротективные и анксиолитические эффекты Селанка особенно значительны и длительны (до 6 мес). Таким образом, по мере эволюции возрастает компенсаторная роль биологически активных веществ пептидной природы при функциональной патологии, которая на уровне приматов достигает высокой степени специфичности в церебропротективных и антиамнестических эффектах. Анализируя полученные в 80-е годы данные о более значительном и длительном снятии невротических состояний у приматов по сравнению с насекомоядными и хищниками А.И.Карамян (1987) связывал эти закономерности с развитием и деятельностью новой коры [12]. Известно, что одним из главных показателей эволюционного прогресса в восходящем ряду млекопитающих является развитие неокортекса. В морфофизиологических работах были установлены факты, свидетельствующие о том, что в восходящем ряду млекопитающих с увеличением плотности новой коры отмечается тенденция к более узкой и четкой локализации моторных, сенсорных, зрительных и слуховых функций. Согласно И.Н.Филимонову [23], у разных представителей млекопитающих по разному представлен неокортекс: у ежа он составляет 32% поверхности коры, у кролика – 56%, у собаки – 84%, у человека – 96%. По данным Стефана и Эйди [31], в ряду млекопитающих от насекомоядных до приматов наблюдается усложнение внутренней структуры неокортекса. Так, у низших млекопитающих шестислойная струк-

тура коры слабо развита или вовсе отсутствует. По данным Бишопа, Пейпеца, Г.И.Полякова и Саркисова [18, 20, 26, 29], в процессе филогенетической эволюции коры головного мозга отмечается возрастающее усовершенствование ее ассоциативных полей, дифференцировка нейронной организации, связанная с появлением в ней разнообразных форм нейронов, с увеличением их количества, изменением типа синаптических контактов, развитием шипикового аппарата. По мнению Рамон и Кахалы [10] два анатомических признака характеризуют филогенетическое значение структуры коры головного мозга всех млекопитающих – радиальное направление отростков нейронов, разветвления аксонов в плексиморфном слое и способ их соединения с отростками других нейронов. Эти пирамидные нейроны некоторые авторы называют «психическими клетками» и приходят к заключению, что память, представления, ассоциации, сознание и т.д. зависят от структуры клетки, химического состава ее протоплазмы, а также от качества действующих на нее раздражителей [10, 18]. Эти взгляды нашли подтверждение в трудах И.С.Бериташвили [6], С.А.Саркисова [20] и других авторов, которые, основываясь на фактах нарастания звездчатых нейронов с короткими аксонами, считали, что соответственно этому развивается психонервная деятельность животных и сформулировали положение о том, что звездчатые клетки являются носителями памяти, хранителями следовых процессов. Наибольшей степени дифференциации эти клетки достигают на уровне приматов. В целом эти положения созвучны с поведенческими наблюдениями Л.А.Фирсова [24] о наличии у обезьян психической деятельности. Акцентируя внимание на филогенетических особенностях морфофункциональной организации новой коры при анализе особенностей нейропептидной компенсации нарушенных функций мозга, не следует забывать и о биохимических механизмах, лежащих в основе наблюдаемых эффектов. Обнаружено влияние АКТГ на нейромедиаторы мозга. У интактных крыс АКТГ увеличивает оборот норадреналина в гипоталамусе, коре головного мозга и других отделах мозга [14, 27]. Индуцированный АКТГ (грумминг) является проявлением дофаминергических компонентов и может влиять и на ГАМК-ергические рецепторы [14]. В настоящее время показана способность нейротрофических факторов влиять на рост и дифференцировку нервных клеток, а также стимулировать синтез различных физиологически активных веществ. Постулируется адаптивная роль нейротрофинов в формировании пластичности мозга и определении его отношений с окружающей средой. Нейротрофические факторы участвуют в регуляции состояний, связанных со стрессом, тревожностью, страхом и депрессией. По мнению Н.Г.Левицкой [21], в основе анксиолитического и антидепрессивного действия Семакса лежат регулирующие влияния нейротрофинов. Важную роль играет и система аминов, которая значительно влияет на процессы обучения и памяти. Показано, что Семакс

приводит к увеличению содержания серотонина и его метаболитов в мозге [21]. Возможно, анксиолитическое и антидепрессивное действие Семакса связано с изменением активности этой системы.

В настоящем сообщении мы не касаемся вопросов эволюционных особенностей нейрохимической компенсации нарушенных функций мозга при органической патологии (деструкция гиппокампа), поскольку у нас нет собственных данных в этом аспекте на приматах. Это вопрос будущих исследований. Клинические данные по деструкции гиппокампа противоречивы.

В нашей работе показано преимущественное компенсаторное влияние Кортексина при тормозном типе невротических нарушений. В настоящее время в основе механизмов ряда неврологических (депрессивные состояния) заболеваний придается изменениям в балансе нейромедиаторов, в частности подавлению серотонин- и катехоламинергической медиаторных систем [17]. У ряда больных состояние депрессии обусловлено, прежде всего, недостатком серотонина. По мнению М.Е.Иоффе [9] у животных с различным уровнем устойчивости к стрессу существуют различия в распределении нейромедиаторов в мозге. Очевидно, и при разных видах стресса распределение нейромедиаторов в мозге различно. Оценивая высокую терапевтическую эффективность Кортексина, клиницисты объясняют механизм его действия с двух точек зрения [22, 25]. Одна из них, с позиции теории И.П.Ашмарина - о регуляторном пептидном каскаде [4]. Согласно последней, каждый нейропептид имеет спектр биологической активности, определяемой, во-первых, его непосредственным действием, во-вторых, его способностью индуцировать выход эндогенных регуляторов, в том числе и других регуляторных пептидов. Особое значение, по его мнению, для нормального функционирования памяти и устойчивого внимания имеют процессы свободно радикального окисления и антиоксидантной защиты. Основываясь на иммунохимических данных на крысах, В.Н.Цыган предполагает, что Кортексин снижает интенсивность свободнорадикального окисления в гомогенате коры головного мозга здоровых животных и оказывает антиоксидантное воздействие на нервную ткань [25]. В последние годы выдвинуто положение, что истощение нейромедиаторов в мозге не является основным критерием снижения устойчивости организма к стрессу. Наиболее важное значение для компенсации выживаемости животных имеет соотношение между нейромедиаторами [13]. Однако каковы бы ни были нейрохимические механизмы, лежащие в основе компенсаторного действия Кортексина, Семакса и Селанка у приматов при функциональной патологии, несомненно одно - что они являются нейропротекторными препаратами с мощными антиоксидантными, стресспротекторными, антидепрессивными и антиамнестическими свойствами, обеспечивающими защиту от гибели нервных клеток при стрессе.

Анализируя в целом изложенные в настоящем сообщении данные, можно прийти к заключению, что в процессе эволюции млекопитающих возрастает роль нейрхимической компенсации нарушенных функций мозга при функциональных нарушениях и приобретает отчетливую специфичность. Можно предположить, что в основе возрастания роли нейрхимической компенсации нарушенных функций мозга, специфичности компенсаторных эффектов при

различных стрессах лежит увеличение пластических свойств новой коры, большее взаимодействие между этими системами интеграции, увеличение их взаимодействия с ассоциативными зонами новой коры, с классическими медиаторными системами, а возможно, с увеличением специфических рецепторов в этих зонах новой коры.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 08-04-00896-а

Литература

1. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М., 1980.
2. Асратян Э.А. Проблема компенсаторных приспособлений. М., 1960.
3. Ашмарин И.П., Еропкин М.Ю., Ковалева П.А., Рожанец В.В. Олигопептиды мозга— аналептики, стимуляторы памяти и сна/ Ж. Молек. биол. 1978; 12 (5): 965-979.
4. Ашмарин И.П., Каменская М.А. Нейропептиды в синаптической передаче. Ж. Итоги науки и техн. (Серия Физиол. чел. и жив.) 1988; 34: 180.
5. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П. Нейропептиды. СПб, 1999: 232-260.
6. Бериташвили И.С. Память позвоночных животных, ее характеристика и происхождение. Тбилиси, 1968.
7. Виноградова О.С. Гиппокамп и память. М., 1975.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Ж. Нервн. бол. 2002; 2: 3-7.
9. Иоффе М.Е., Плетнева Е.В., Сташкевич И.С. Природа функциональной моторной асимметрии у животных. М., 2004: 80-97.
10. Карамян А.И. Функциональная эволюция мозга позвоночных. Л., 1970.
11. Карамян А.И. Эволюция функций мозжечка и больших полушарий головного мозга. М., 1956.
12. Карамян А.И., Соллертинская Т.Н. Влияние опиоидных нейропептидов и их дериватов в регуляции поведенческой деятельности в восходящем ряду млекопитающих. В кн.: Олигопептиды как регуляторы функций мозга. М, 1987: 43-65.
13. Ким Т.К. Пептидная регуляция нейромедиаторного баланса у молодых и старых крыс при ишемическом повреждении головного мозга: Автореф. канд. диссерт., 2007.
14. Клуша В.Е. Пептиды— регуляторы функций мозга. Рига, 1984.
15. Козловская М.М., Козловский И.И., Вальдман Е.А., Середенин С.Б. Селанк и короткие пептиды семейства тафцина в регуляции адаптивного поведения при стрессе. Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова 2002; 88 (4): 264-268.
16. Левицкая Н.Г. Физиологические эффекты синтетических аналогов меланокортинов: структурно-функциональное исследование: Автореф. докт. диссерт. 2007.
17. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб, 1996.
18. Поляков Г.И. Проблемы происхождения рефлекторных механизмов мозга. М., 1964.
19. Посникова Т.Ю. Сравнительное исследование регуляции вегетативных компонентов следовых условных реакций ежей и кроликов: Авторев. кандидат. дисс., 2005.
20. Саркисов С.А. Очерки по структуре и функции мозга. М., 1964.
21. Скворцова В.И., Журавлева Е.Ю., Андреева Л.А. Нейропептид Семакс— лекарство 21-го века. М., 2003: 1-5.
22. Скоромец А.А., Дьяконов М.М. И.П. Павлов... мозг и Кортексин. Вестн. Рос. Воен. Мед. Акад. 2004; 2 (12): 29-30.
23. Филимонов И.Н. Сравнительная анатомия большого мозга млекопитающих. М., 1949.
24. Фирсов Л.А. Эволюция интеллекта. СПб, 2004.
25. Цыган В.Н. Память, внимание, сон... и Кортексин (коррекция нарушений интегративных функций мозга). В кн.: Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб, 2005: 185-197.
26. Bishop G.H. The organization of cortex with respect to its afferent supply. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1961; 94: 559-607.
27. Frasure-Smith N. et al. Depression and 18 month prognosis after myocardial infarction. J. Circulation. 1995; 91: 999-1005.
28. Gazzaley A., Cooney F.W., Rissman F., Esposito M.D. Top-down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. J. Nat. Neurosci. 2005; 10: 1298-1300.
29. Papez F.W. Comparative neurology (a manual and text for the study of the nervous system of vertebrates). New York, 1961.
30. Schoenfeldt A., Hopf M., Vielhaber S., Heinze H. Neural reorganization versus functional compensation following brain lesions. J. Clin. Neurophysiol. 2004; 35 (10): 1055.
31. Stephan H.O., Andy F. Quantitative comparison of brain structures from insectivores to primates. J. Americ. Zool. 1964; 4: 59-67.

Поступила в январе 2009 г.

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА

**А.А.Скоромец, С.А.Дамбинова, М.М.Дьяконов, О.К.Гранстрем,
О.А.Седова, А.П.Скоромец, Т.А.Скоромец, В.А.Сорокоумов,
Д.Г.Смолко, М.В.Шумилина, Г.А.Хунтеев**

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
академическая группа академика РАМН А.А.Скоромца, Санкт-Петербург

NEW BIOMARKERS OF BRAIN DAMAGES

**A.A.Skoromets, S.A.Dambinova, M.M.Dyakov, O.K.Granstrem,
O.A.Sedova, A.P.Skoromets, T.A.Skoromets, V.A.Sorokoumov,
D.G.Smolko, M.V.Shumilina, G.A.Khounteev**

St.-Petersburg acad. Pavlov's State Medical University,
The academician group of acad. RAMS A.A.Skoromets, Saint-Petersburg

Анализируются результаты исследования различных биомаркеров у 60 больных с мозговыми инсультами, у 50 больных с дисциркуляторной энцефалопатией вследствие атеросклероза каротидных артерий, у 40 пациентов с эпилептическими синдромами, у 10 детей, рожденных матерями-наркоманками. Делается заключение о большой клинической значимости таких биомаркеров, как: GluR1 AMPA-рецептора, аутоантитела к глутаматным рецепторам NMDA, антитела (aAbs) к опиатным и глутаматным рецепторам, NR1, NR-2A-NR2D и NR3A, PARK7 и nucleoside diphosphate kinase A, S-100b, Acetylpolymine oxidase [АсРАО], С-реактивный белок. Исследование концентрации таких антител помогает ранней диагностике патологического процесса, его степени выраженности и динамики под влиянием терапевтических мероприятий. Рекомендуется широкое внедрение в клиническую практику биомаркеров: NR1, NR-2A-NR2D и NR3A, GluR1 AMPA-рецептора и др.

Ключевые слова: биомаркеры ишемии мозга, эпилепсии, наркомании матери и плода.

The data of biomarkers' research in patients with brain ischemia, dyscirculatory encephalopathy, epilepsy and in newborn children with drug addiction' mothers are discussed. Some of these biomarkers have the great consequence in the early diagnostics of the pathology process, its heaviness and therapy.

Key words: biomarkers of brain ischemia, epilepsy, drug addiction of mother and foetus.

Хорошо известна важность ранней диагностики различных патологических процессов в головном и спинном мозге. Это требуется в целях своевременного назначения и проведения патогенетически обоснованной интенсивной терапии для лучшего исхода болезни. Исследования биомаркеров патологии мозга являются одним из наиболее перспективных направлений в неврологии [1-10]. Биомаркер должен отличаться норму от соответствующего заболевания, быть чувствительным и высокоспецифичным. В качестве биомаркеров выступают белки (в т.ч. ферменты и аутоантитела) и пептиды.

Сейчас нет сомнения, в том, что функции иммунной системы много шире, чем представлялось

раньше. Еще Илья Мечников высказал идею, что клетки иммунной системы не только “жандармы”, но и регуляторы. Сегодня выяснено, что одни аутоантитела служат “мусорщиками”, отправляя старые или негодные клетки на переработку, другие, напротив, “телохранителями”, в частности, для гормонов, третьи регулируют биохимические реакции в клетке. Тему аутоантител, поднятую учеными три десятилетия тому назад, затмили геномные исследования и масштабный проект “Геном человека”. Когда к 2003 году был расшифрован геном человека, мировая пресса пестрела заголовками о расшифровке книги жизни и новой эре в биологии и медицине. Предполагалось, что будут найдены пути ко многим неизлечимым за-

болеваниям. Однако уровень “генетической разочарованности” оказался довольно высоким, все оказалось сложнее, ведь для развития большинства генетических заболеваний необходимо взаимодействие целого комплекса генов и предрасполагающих внешних и внутренних факторов. Даже наличие мутации в каком-либо гене не означает обязательного развития болезни.

Вместе с тем, исследования в области иммунологии вывели ее на новый уровень. Признано положение о том, что иммунная система является не только “жандармом” для вирусов и бактерий, но и регулирующей системой, а ее элементы, в частности аутоантитела, способны “говорить” о состоянии организма. Стало ясно, что широкое изучение аутоантител поможет прогнозированию различных заболеваний.

Нами исследованы биомаркеры при различной патологии нервной системы.

Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

Нами исследовано 60 больных в острой стадии нарушения мозгового кровообращения (у 15 пациентов были транзиторные ишемические атаки, у 45 – ишемические инсульты). Возраст больных был от 42 до 76 лет. Мужчин было 31, женщин 29. Ещё у 50 других пациентов была диагностирована хроническая сосудисто-мозговая недостаточность вследствие атеросклероза каротидных артерий, что было подтверждено при транскраниальной доплерографии и МР-ангиографии.

Диагностика сосудистого поражения головного мозга основывалась как на анализе анамнестических данных, развития клинической картины, так и данных нейровизуализационных исследований. Известно, что не всегда возможно сделать компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ), особенно в тех случаях, когда пациент находится на ИВЛ, либо лечебное учреждение не оборудовано такой техникой, либо очаг начинает визуализироваться на КТ/МРТ исследовании спустя 3-6 часов, либо затруднена оценка очага в задней черепной ямке (при МРТ исследовании). Более информативным может оказаться биомаркер остро возникшей ишемии головного мозга, который сможет обнаруживаться в первые минуты–часы. Вместе с тем, методика измерения биомаркера технически должна быть доступна, «проста» (как глюкозный тест - по одной капле крови) и недорогой.

В последние годы несколько иммунохимических методик были предложены и опробованы для клинического использования в неврологии. В настоящее время Тромбоген-5 и -2 теста Thrombix (Athena Diagnostics) доступны для использования при диагностике инсульта/тромбоза. Эти тесты чувствительны как к венозным тромбозам, так и к состояниям, ассоциированным с гиперкоагуляцией, и

указывают на необходимость антикоагулянтной терапии. Используются тесты для определения маркеров коагуляции: анти-тромбин-3, протеин-С, фактор 9 и антикардиолипиновые антитела (IgG, IgM, и IgA). 20-ти минутный латекс-тест для определения D-димеров обладает достаточной чувствительностью (89-95%), однако, к сожалению, его повышение также происходит и при других состояниях, таких как черепно-мозговая травма, кровотечение, хирургическая операция, злокачественная опухоль, беременность.

Уже изучены и другие биомаркеры и их возможность использования при ТИА/инсульт:

S-100b (Са-связывающий протеин, маркер активации астроцитов) – его количество возрастает в биологических жидкостях при повреждении головного мозга, вызванного различными причинами (ишемия и геморрагия), коррелирует с размером повреждения, может указывать на злокачественное течение повреждения [24].

PARK7 и **nucleoside diphosphate kinase A** (из цереброспинальной жидкости, количество которых возрастает при остром обширном инфаркте мозга, в том числе, и в плазме крови) - не отражают зависимости количества маркера и размера зоны ишемии; скорее всего косвенным образом отражают процессы, происходящие при ишемии [7, 23].

Acetylpolymine oxidase [AcPAO] - возможный биомаркер для инсульта. Он коррелирует с размером ишемии, однако, не специфичен только для нервной ткани, не специфичен для определенного вида повреждения, ложно-негативные результаты до 25% при лакунарных инфарктах [18].

С-реактивный белок - как предиктор увеличения риска повторного инсульта (неспецифичен).

Понимание экспрессии генов глутаматных нейрорецепторов и работы множественного нейрoхимического каскада, участвующего в интегративных свойствах нейрона, имеет значение как для обоснования теоретических принципов регуляции сложных поведенческих реакций у высших организмов, так и для практического применения в медицине. Широкая распространенность семейства глутаматных рецепторов в корковых и подкорковых структурах, а также спинном мозге, позволяет им участвовать в многочисленных взаимодействиях между нейронами и в разных звеньях системы обеспечения высших функций мозга.

Глутаматные рецепторы делятся на две основные группы: ионотропные и метаботропные. Ионотропные нейрорецепторы подразделяются на NMDA (80% от количества всех возбуждающих синапсов), AMPA, кайнатные и L-AP4.

В настоящее время идентифицированы три класса NMDA-рецепторов. Первый (NR-1), по всей видимости, представлен одиночным геном, а другие (NR-2A-NR2D и NR3A) - множественными генами, кодирующими синтез белков, состоящих примерно из 900 и 1450 аминокислот. NMDA-рецепторный комплекс может из-

меняться при ишемии. Результатом этого является нарушение ионной проницаемости и/или селективности. Немедленные последствия этих процессов заключаются в повышении проницаемости клеточной мембраны для ионов натрия и ее набухании. Однако наиболее разрушительным фактором считается дальнейшее повышение концентрации Ca²⁺.

В лаборатории С.А.Дамбиновой разработаны 2 теста, в основе которых лежит определение уровня пептида NR2 или аутоантител к нему [11-17].

Тест определения уровня пептида NR2 в крови (часть NMDA-рецептора, отщепляемого в результате глутамат-кальциевого каскада, развивающегося во время острого нарушения мозгового кровообращения). Пептидные частицы проникают через гематоэнцефалический барьер в общий кровоток – высокоспецифичен для ишемического инсульта и высокочувствителен, появляется в первые минуты после ОНМК, достигая максимума на 1-3 сутки, затем также быстро его концентрация в крови уменьшается, возможно коррелирует с объемом ишемии.

Тест определения уровня аутоантител к NR2-пептиду. В результате ОНМК в кровь выбрасывается большое количество субъединиц разрушенного NMDA-рецептора (NR2A, NR2B), к ним начинают вырабатываться аутоантитела. аAbs постепенно элиминируют субъединицы NMDA-рецептора из крови с максимумом на 3-5-7 день. Данные антитела являются регуляторными и в небольшом количестве присутствуют и у здорового человека. При нарастании хронической недостаточности мозгового кровообращения содержание аAbs соответственно увеличивается в крови, в связи с этим они могут быть использованы как предикторы риска развития надвигающейся «ишемической катастрофы» [23].

Поставлена задача (С.А.Дамбиновой) определить специфический биомаркер ишемии спинного мозга, что будет иметь важное значение для оценки «сосудистого фактора» в патогенезе поражения спинного мозга при патологии позвоночника (при травме, грыжах межпозвоночного диска, дегенеративных заболеваниях позвоночника и т.п.).

Эпилепсия и эпилептические синдромы

По данным разных авторов [5,16] у 8-12% взрослых больных эпилепсия возникла еще в детском возрасте. Приступы почти у трети больных резистентны к проводимой терапии. В детском возрасте, помимо эпилепсии, часто встречаются такие пароксизмальные состояния, как аффективно-респираторные приступы, мигрень, псевдоэпилептические или конверсивные пароксизмы, парасомнии и др., а также синкопе кардиального сосудистого генеза. Наибольшие трудности возникают в постановке диагноза у детей раннего возраста в результате несформированного нейроэлектrogenеза, а также полиморфизма судорожных пароксизмов.

Нами проанализирована клиническая картина и динамика биомаркеров у 40 пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами в возрасте от 1 года до 45 лет. Среди них мужчин было 14, женщин – 26.

Одна из главных вспомогательных методик при исследовании пациента с судорогами в анамнезе остается ЭЭГ. Вместе с тем, не всегда возможно выполнить это исследование (особенно, у недоношенных). Обычно ЭЭГ снимается вне приступа и не имеет патологических изменений. Воспользовавшись биомаркером, возможно предсказать развитие эпилепсии у данного конкретного больного, а также судить о тяжести заболевания. Наиболее распространенной точкой зрения на механизм развития эпилепсии является гипотеза о нарушении баланса в метаболизме медиаторов головного мозга (тормозной медиатор - ГАМК и возбуждающий - глутамат) в сторону увеличения глутамата. В настоящее время получены данные о ведущей роли повреждения AMPA-глутаматных рецепторов в патогенезе эпилепсии. В ответ на деструкцию неNMDA-рецепторов усиливается продукция антител к ним. Этот фрагмент был идентифицирован как GluR1 AMPA-рецептора. У пациентов с продолжительным течением заболевания и высокой толерантностью к терапии было обнаружено уменьшение количества AMPA-рецепторов. Это может происходить вследствие дегградации их внеклеточных доменов под воздействием специфических протеолитических ферментов (калпаин), активизирующихся при пароксизмальной активности мозга. Иммуноактивные компоненты способны проникать через нарушенный ГЭБ в кровь и вызывать иммунный ответ. Таким образом, GluR1 аутоантитела могут быть показателем гипервозбудимости ЦНС при устойчивых судорожных состояниях мозга и выступать как один из значимых факторов в патогенезе.

С.А.Дамбиновой разработаны 2 теста в этом направлении:

1) определение уровня пептида GluR1 в плазме, обнаруживаемого у людей с судорожным синдромом в анамнезе (при эпилепсии уровень значительно выше, чем при судорожном синдроме при гипогликемии или других состояниях, сопровождающихся судорогами). Тест весьма чувствителен и высоко специфичен;

2) определение уровня аутоантител к GluR1 в сыворотке крови. Отражает готовность нервной системы ответить судорожной активностью при соответствующих факторах (травме, интоксикации, дисциркуляторной ишемии мозга). Тест возможен как предиктор.

Абстинентный синдром

Известно, что потребление морфия и других наркотиков приводит к определенным изменениям уровня в крови аутоантител (аAbs) к опиатным и глутаматным рецепторам (типа AMPA и глутаматным рецепторам NMDA). Такие исследования проводились в Институте Мозга Человека РАН в Санкт-Петербурге у

взрослых людей с наркозависимостью (под руководством академика Н.П.Бехтеревой, лаборатория проф. С.А.Дамбиновой). Уровень аAbs определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Эти исследования показали раннее и достоверное увеличение уровня аAbs у данной категории пациентов. Это объясняется наступающими структурными дефектами глутамат- и опиатных рецепторов нейронов, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера с выбросом антигенов (структурных белковых осколков пострадавших рецепторов) в кровь и последующей выработкой аутоантител к собственным нейрональным глутамат- и опиатным рецепторам.

В 2003-2004 году на базе Детской городской больницы №1 (Санкт-Петербург) совместно с лабораторией С.А.Дамбиновой проводились исследования здоровых новорожденных и 15 детей, рожденных от матерей-наркоманок. Трудность трактовки данных исследования заключалась в том, что выявляемые антитела, относящиеся к классу IgG, легко могут проникать через плацентарный барьер от матери к ребенку. Поэтому уровень антител в крови младенца желательнее сравнивать с материнским, однако забор крови у матери-наркоманки в сложившихся условиях оказывается мало осуществимым (женщины, как правило, сбегают и бросают своих детей в роддоме, или травмированные подкожные вены наркоманок затрудняют взятие у них крови). Вместе с тем, даже материнские антитела к рецепторам нейронов могут блокировать такие рецепторы у плода. Известно, что данные аутоантитела выявляются и у здоровых людей (в нашем исследовании у здоровых новорожденных), однако в низких титрах. То есть, они вырабатываются и в норме, являются ауторегуляторными факторами, позволяющими, вероятно, контролировать активность рецепторов нейронов.

Была установлена прямая зависимость между выраженностью абстинентного синдрома и уровнем аAbs, а также выявлено достоверное различие уровня аAbs сыворотки крови у здоровых младенцев и у детей, родившихся от женщин, страдающих наркоманией (рис.1-3).

В литературе имеются указания на поиск специфических нейрпатологических, биохимических и генетических биомаркеров нейродегенеративных заболеваний (включая болезнь Альцгеймера и Паркинсона) с целью постановки диагноза на ранней стадии болезни. Нейрпатологический диагноз является «золотым стандартом», однако он обычно устанавливается при аутопсии пациента. Поэтому очень важен поиск биомаркеров, характерных для ранней стадии заболевания, когда имеется возможность получать раннее лечение с целью притормозить прогрессирование болезни. Биомаркеры могут предсказать не только риск заболевания, но и показать степень прогрессирования болезни или выраженность ответа на лечение [25-27].



Рис.1. Уровень GluR1-аутоантител в сыворотке крови при абстинентном синдроме и без него.



Рис.2. Уровень NMDA-аутоантител в сыворотке крови при абстинентном синдроме и без него

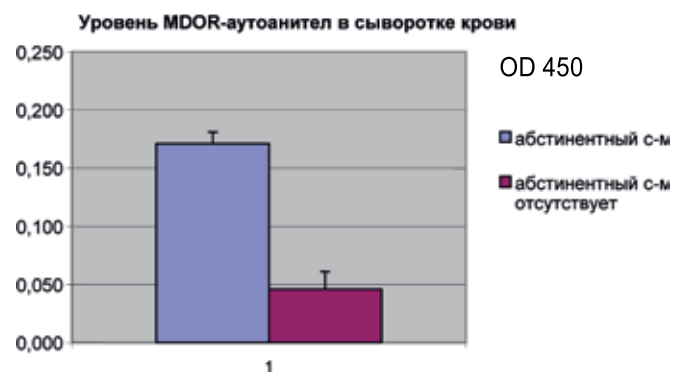


Рис.3. Уровень MDOR-антител в сыворотке крови при абстинентном синдроме и без него.

Заключение

Ранняя и своевременная диагностика заболеваний нервной системы необходима для улучшения качества медицинской помощи таким больным и повышения эффективности терапии. Современные методы лабораторной диагностики позволяют с высокой степенью достоверности определять наличие васкулярно-церебральной патологии, эпилептического

синдрома, алкоголизма и наркомании, дегенеративных поражений нервной системы (включая болезнь Альцгеймера и Паркинсона), повысить точность их диагностики, оценивать последствия или предсказывать возможные исходы заболевания, мониторировать эффективность проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий.

Лабораторные тесты, определяющие в крови биомаркеры мозга, такие как NR2 пептид и NR2 антитела, могут стать ключевыми компонентами ус-

пешной стратегии лечения и мониторинга исходов заболевания. Технологические достижения в области аналитических методов диагностики позволяют создавать эффективные, в том числе с экономической точки зрения, системы экспресс-диагностики, которые способны выявлять пациентов с высоким риском сосудистомозговых кризов, пароксизмальных нарушений сознания, наследуемых дегенеративных поражений нервной системы и других нуждающихся в помощи специалиста-невролога.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2001. – 327 с.
2. Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Громова Л.Г., Илюхина А.Ю. Уровень аутоантител к фрагменту глутаматного рецептора NMDA-типа у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. *Нейрохимия* 1998; 14 (4): 420-422.
3. Илюхина А.Ю. Динамика накопления аутоантител к глутаматным рецепторам NMDA-типа в крови больных в остром периоде церебрального инсульта. Автореферат канд. диссерт. СПб. 1998. – 23 с.
4. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Илюхина А.Ю., Сорокоумов В.А. Аутоантитела к глутаматным рецепторам NMDA-типа в крови пациентов с острым ишемическим и геморрагическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* 1997; 97 (6): 53-58.
5. Скоромец А.П. Инфекционные поражения нервной системы у новорожденных. Автореф. доктор. диссерт. СПб. 2001. – 70 с.
6. Скоромец Т.А. Вторичная ишемия головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы. Автореф. доктор. диссерт. СПб. 2002. – 42 с.
7. Allard L, Burkhard P.R, Lescuyer P. et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin Chem* 2005; 51: 2043-2051.
8. Albers G.W., Caplan L.R., Easton J.D. et al. Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347(21): 1713-1716.
9. Bokesch P.M., Izykenova G.A., Justice J.B., Easley K.A., Dambinova S.A. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients. *Stroke* 2006; 37: 1432-1436.
10. Brightwell R.E., Sherwood R.A., Athanasiou T., Hamady M., Cheshire N.J.W. The neurological morbidity of carotid revascularisation: using markers of cellular brain injury to compare CEA and CAS. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 552-560.
11. Dambinova S.A., Izykenova G., Gappoeva M., Wang Y., Hoffer B. NMDA receptors expression and immunoreactivity in experimental cerebral ischemia and hemorrhage. *J Neurochem* 2003; 87:144.
12. Gingrich M.D., Traynelis S.F. Serine proteases and brain damage—is there a link? *Trends Neurosci* 2000; 23: 399-407.
13. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Izykenova G.A., Zavolokov I.G., Ilyukhina A.Y., Skoromets A.A. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-d-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin Chem* 2003; 49: 1752-1762.
14. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Skoromets A.A. Multiple panel of markers for TIA/stroke evaluation [Letter]. *Stroke* 2002; 33: 1181-1182.
15. Dambinova S.A. Brain Biomarkers for Cerebral Ischemia: NMDA Receptor Degradation and Blood Assay Development. AACC Press. Forthcoming.
16. Dambinova S.A., Brightwell R.E., Khunteev G.A., Cheshire N.J. NR2 peptide correlates with acute cerebrovascular events after carotid revascularization. Submitted to *Stroke*.
17. Dambinova S.A., Khunteev G.A., Olson D.A., Izykenova G.A., Heath R., Fedanov A.V., Weissman J.D. NR2 peptide indicates transient ischemic attack and acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2008; 3: 153-154. Abstract PO01-246.
18. Hideyuki Tomitori, Teruyoshi Usui, Naokatsu Saeki, Shiro Ueda, Hiroshi Kase, Kazuhiro Nishimura, Keiko Kashiwagi, Kazuei Igarashi. Polyamine Oxidase and Acrolein as Novel Biochemical Markers for Diagnosis of Cerebral Stroke. *Stroke*. 2005; 36: 2609.
19. Hill M.D., Yiannakoulis N., Jeerakathil T. et al. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population based study. *Neurology* 2004; 62: 2015-2020.

20. Glynn T., Tews M., Izykenova G., Hughes M., Khunteev G., Dambinova S. The clinical utility of serum NR2 peptide assay in the diagnosis of patients presenting to the emergency department with acute cerebrovascular ischemic events. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 35. Abstract 107.
21. Gorelick P.B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke. *Am J Cardiol* 2008; 101(12A): 34F-40F.
22. Mackay J., Mensah G. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. World Health Organization. 2004: 50-51.
23. Mario Di Napoli, Francesca Papa Vittorio Bocola. C-Reactive Protein in Ischemic Stroke An Independent Prognostic Factor. *Stroke* 2001; 32: 917.
24. Pilar Delgado, Jose Alvarez Sabin, Esteban Santamarina et al. Plasma S100B Level After Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 2837.
25. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H. et al. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. *BMC Neurosci* 2003; 4: 28.
26. Weissman J.D., Khunteev G.A., Olson D., Izykenova G., Dambinova S. NR2 peptide levels correlate with acute cortical stroke volume and may detect reversible ischemia. *Stroke* 2007; 38: 494. Abstract P39.
27. Whiteley W., Tseng M.C., Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke. A systematic review. *Stroke* 2008; 39: 2902-2909.

Поступила в апреле 2009 г.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

Н.В.Скрипченко, В.В.Карасев, М.В.Савина, Е.А.Мурина,
Н.В.Моргацкий, Г.П.Иванова, М.В.Иванова, Н.Ф.Пульман,
А.А.Вильниц, Е.Ю.Горелик

ФГУ «НИИ детских инфекций Росздрав», Санкт-Петербург

ETHIOPATHOGENETIC THERAPY OF SEROUS MENINGITIDES IN CHILDREN

N.V.Skripchenko, V.V.Karasev., M.V.Savina, E.A.Murina,
N.B.Morgatskiy, G.P.Ivanova, M.V.Ivanova, N.F.Pulman,
A.A.Vilnitz, E.Y.Gorelik

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

В статье представлена эффективность усовершенствованной тактики лечения серозных менингитов энтеровирусной этиологии у 60 детей в возрасте 5-17 лет. Предлагаемая схема лечения включает сочетанное применение в острый период заболевания амиксина и гипоксена. Выявлен ближайший эффект комплексной терапии в основной группе, который проявлялся достоверным сокращением длительности общемозговых и менингеальных симптомов, санацией ликвора к 14-у дню в 85% случаев (в группе сравнения - в 25%), что сочеталось с нормализацией ЭЭГ в 58%, в 38% вызванные потенциалы соответствовали норме (в группе сравнения нормализации к выписке не отмечено). Отдаленный эффект характеризовался отсутствием резидуальных проявлений через 3 мес в основной группе в 75% случаев (в группе сравнения -35%).

Ключевые слова: дети, серозные менингиты, энтеровирусы, лечение

In the article efficiency of advanced tactics of serous meningitides of enteroviral ethiology treatment in 60 children in the age of 5-17 years is submitted. The offered theme of the treatment includes combination of application Amixine and Hypoxen in the sharp period of the disease. The nearest effect of the complex therapy in the basic group which was shown by authentic reduction of duration of cerebral and meningeal symptoms is revealed, sanitation cerebrospinal liquid by 14 day in 85 % of cases (in group of comparison - in 25 %), that was combined with normalization EEG in 58%, in 38 % the caused potentials met to norm (in group of comparison normalization to a discharge is not marked). The remote effect was characterized by absence rezidual displays through 3 months in the basic group in 75 % of cases (in group of comparison of-35 %).

Key words: children, serous meningitides, enteroviruses, treatment.

Среди инфекционных заболеваний нервной системы у детей серозные менингиты (СМ) занимают второе место, составляя 22-26% [3,4]. Многолетние исследования в России проблемы СМ свидетельствуют о том, что почти в 75% случаев заболевание вызывается различными вирусами, преимущественно (до 80%) энтеровирусами. Это явилось основанием для регистрации в России с 2006 года СМ энтеровирусной этиологии среди инфекционных и паразитарных заболеваний. Конеевым К.И. (2004) доказано, что клинические особенности, характер течения и исходы СМ

зависят от этиологии [1]. Именно патогенные факторы возбудителя являются триггером воспалительного процесса, степень выраженности которого определяется массивностью инфицирующей дозы и продолжительностью воздействия. Однако, как показывают длительные наблюдения, в рутинной практике по диагностике СМ придается ключевое значение выявлению воспалительных изменений в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с помощью люмбальной пункции, а этиологической верификации заболевания уделяется недостаточно внимания и не всегда это

проводится. Нельзя исключить, что отсутствие этиотропной терапии при СМ является одним из важных факторов высокой частоты резидуальных проявлений при СМ. Собственное катамнестическое наблюдение за 251 пациентом, перенесшим серозный менингит, показало, что к моменту выписки только 33% детей были здоровы, а у остальных наблюдался астеноневротический (31%) и гипертензионный (14,7%) синдромы, дизэнцефальная дисфункция (15,9%), в 4,4% случаев определялась очаговая микросимптоматика. Концептуальная схема развития СМ была представлена авторами в 2004 году в следующем виде: инфекционный возбудитель, проникая через ГЭБ, с одной стороны, приводит к раздражению сосудистых сплетений, обуславливая гиперсекрецию ликвора. С другой, воздействуя на эндотелий, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , и с помощью активации фосфолипаз приводит к метаболизму арахидоновой кислоты в клеточных мембранах, что способствует запуску медиаторов воспаления, в том числе простагландинов. Гиперсекреция ЦСЖ и активация воспалительных процессов, индуцированная цитокинами, способствуют как нарушению венозного оттока, так и усугублению нейрометаболических процессов, что в совокупности обуславливает недостаточность кровоснабжения головного мозга. Повышение ликворного давления и нарушение регуляции мозгового кровотока (миогенной, нейрогенной, феномена ауторегуляции и др.) в конечном итоге приводят к гипоксии головного мозга. При уменьшении воспалительных изменений и санации ликвора восстановление механизмов регуляции мозгового кровотока происходит не сразу, а постепенно – в течение 3-5 недель. Отсутствие реабилитационного лечения при диспансерном мониторинге является фактором, усугубляющим ишемию головного мозга.

Исследования последних лет показали, что на течение и исход нейроинфекций, в том числе и СМ, влияют не только степень микробной инвазии, особенности клеточного и гуморального иммунитета организма, но и состояние мозгового кровообращения, степень дисциркуляторных расстройств и интратекальной ишемии. Известно, что при ишемических и гипоксических поражениях мозга происходят комплексные функционально-метаболические нарушения, в которых ведущую роль играет снижение уровня макроэргов - аденозинтрифосфата и креатинфосфата [2,6,7]. Изменение функций дыхательной цепи митохондрий начинается на субстратном участке, где происходит сначала усиление, а затем резкое снижение функциональной активности НАД-Н-зависимого пути окисления, приводящее к нарушению переноса электронов на участке НАД-Н-коэнзим-Q и сопряженного с ним процесса окислительного фосфорилирования. Несмотря на нарушение активности НАД-зависимого окисления, на ранней стадии внутриклеточная концентрация макроэргов снижается незначительно,

поскольку активируются альтернативные компенсаторные метаболические потоки, главным образом, сукцинатоксидазный путь окисления. В более жестких условиях гипоксии блокируется терминальный цитохромный участок дыхательной цепи митохондрий. Таким образом, изменение метаболических потоков является одним из наиболее ранних признаков ишемии и гипоксии мозга. Изменения в содержании макроэргов коррелируют со значительными нарушениями параметров жизнедеятельности клеток, например, способности окислять энергетические субстраты даже при наличии их в среде. В процессе ишемии отмечаются изменения и в гликолитическом пути образования АТФ. Усиление гликолиза является альтернативным окислительному фосфорилированию компенсаторным процессом. Вначале происходит активация гликолиза и накопление молочной кислоты. Однако, даже когда гликолиз поставляет до 80% всей образующейся энергии, он удовлетворяет потребности обмена клеток лишь на одну треть; если причины ишемии не устраняются, то наступает торможение гликолиза. Повреждение системы транспорта АТФ часто опережает нарушение его образования, вызывая разобщение синтеза и утилизации АТФ, объясняя возможность возникновения необратимых повреждений клеток мозга на фоне довольно высокого уровня АТФ. Наряду с угнетением синтеза АТФ при ишемии нарушается транспорт и утилизация этого макроэрга, что является ранним и тяжелым симптомом ишемии, поскольку значительная часть АТФ, синтезированного в митохондриях, утилизируется энергозависимыми системами, расположенными вне митохондрий. В то же время потребление энергии снижается по времени позднее, чем активность систем, продуцирующих АТФ. Такое превалирование расхода энергии над генерацией богатых энергией соединений приводит при ишемии к раннему снижению запаса депонированного АТФ в клетках и позднему восстановлению в постишемическом периоде. Энергодефицит является причиной подавления синтетических восстановительных процессов. Другим фактором, имеющим особое значение при ишемии и вторичной церебральной гипоксии, являются продукты свободнорадикальных реакций. Увеличение степени восстановления переносчиков дыхательной цепи и наличие высоких концентраций кислорода в окружающей среде создают особо благоприятные условия для их образования. Источником генерации радикальных частиц служат либо митохондриальные ферменты, либо НАД-Н-оксидаза наружной митохондриальной мембраны, не связанная с дыхательной цепью. Под воздействием окислительного стресса резко возрастает проницаемость мембранных структур митохондрий, саркоплазматического ретикулула и лизосом путем изменения свойств липидов. Кроме того, в норме окислительная система служит целям дезинтоксикации экзогенных и эндогенных токсинов, а в условиях ишемии акти-

вазия антиоксидантной системы ведет к нарастанию выраженности эндотоксикоза со вторичным повреждением мембран и постишемического отека мозга. В процессе ишемии вследствие энергодифицита снижается активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, связанной с восстановлением кислорода до перекиси водорода, каталазы (восстановление перекиси водорода до воды) и глутатионпероксидазы (нерадикальное разложение перекиси водорода и органических перекисей). Одновременно уменьшается количество почти всех водо- и жирорастворимых антиоксидантов. Головной мозг очень чувствителен к гиперпродукции свободных радикалов, к так называемому “окислительному стрессу”, так как все факторы, ему препятствующие, находятся в крови и в условиях ишемии не достигают нейрональных структур, в которых на фоне значительного энергопотребления обнаруживается наиболее высокое во всем организме содержание фосфолипидов - главного субстрата перекисного окисления, активирующегося при ишемии, олеиновой кислоты, железа, низкое содержание витамина А, отсутствие каталазы и церулоплазмينا. В силу этих причин, именно окислительный стресс, ведущий к гиперпродукции свободных радикалов и деструкции мембран, в результате активации фосфолипазного гидролиза, играет в патогенезе ишемии мозга особенно значимую роль [Дубинина Е.Е., 2006]. Так, основным фактором, повреждающим митохондриальные, плазматические и микросомальные мембраны, является высокоактивный гидроксильный радикал ОН. Повышенная продукция свободных радикалов, инициируемая арахидоновой кислотой при ишемии мозга, является одной из причин длительного спазма сосудов и срыва церебральной ауторегуляции, а также прогрессирования постишемического отека и набухания за счет дезинтеграции нейронов и повреждения мембранных насосов

В этой связи, становится очевидным, что обработка эффективных средств и методов преодоления гипоксии и блокирования избыточной перекисидации является важнейшим компонентом терапии различных инфекционных заболеваний нервной системы, в том числе и СМ. Развивающаяся при этом гипоксия, в зависимости от стадии развития и тяжести процесса, может носить гипоксемический, а впоследствии - метаболический характер. В этой связи, применение гипоксена в комплексной терапии СМ оправдано как с клинической, так и с патогенетической точек зрения. Все вышесказанное послужило основанием для совершенствования лечения СМ путем включения в лечение средств этиотропной и патогенетической терапии.

Цель исследования: оценить эффективность включения в лечение СМ в острый период заболевания противовирусного препарата амиксин в сочетании с препаратом комплексного патогенетического воздействия гипоксен.

Материалы и методы.

В августе-сентябре 2007 года в Санкт-Петербурге имела место вспышка СМ. В НИИ детских инфекций поступило 128 детей, больных СМ. Детальное вирусологическое обследование детей (фекалии, кровь, ЦСЖ) проводилось в вирусологической лаборатории НИИ детских инфекций (руководитель – д.б.н. Е.А.Мурина). Обследование проводилось методами м-РСК (модифицированная реакция связывания комплемента (Аксенов О.А., 1986)), ИФА (иммуноферментный анализ), РТГА (реакция торможения гемагглютинации). С целью выявления нарушений функции ЦНС всем больным проводилось комплексное нейрофизиологическое исследование, включающее электроэнцефалографию (ЭЭГ), ультразвуковую доплерографию, акустические стволовые (АСВП) и соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) мозга. Запись ЭЭГ проводилась с использованием комплекса аппаратно-программного электроэнцефалографического «Мицар-ЭЭГ-05/70-201» (Россия). Для оценки афферентных систем головного мозга и выявления субклинических нарушений функции ЦНС проводилось исследование АСВП и ССВП на стимуляцию большеберцового (ССВП n.tibialis) на 4-х канальном элекронейромиографе «Нейро-МВП» фирмы «Нейрософт» (Россия). Для анализа АСВП учитывались основные пики I, III, V, рассчитывались межпиковые интервалы I-V, I-III и III-V, амплитуда III и V пиков. При оценке ССВП n.tibialis учитывались потенциал поясничного утолщения N22, шейного утолщения N30, корковый потенциал P37, рассчитывался межпиковый интервал N22-P37, показывающий время центрального афферентного проведения, межпиковый интервал N22-N30 и N30-P37. Результаты вызванных потенциалов анализировались с учетом возрастных нормативных показателей. Группу контроля составили 30 здоровых детей аналогичного возраста. Для оценки церебрального кровотока и выявления нарушений венозного оттока проводилась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) экстра- и интракраниальных сосудов мозга. УЗДГ проводилась на аппаратно-программном комплексе анализа сигналов кровотока «СПЕКТРА-01-СПб». Исследование ЭЭГ, УЗДГ и вызванных потенциалов мозга всем пациентам проводилось при поступлении (до начала терапии) и в динамике: через 3 недели (при выписке) и через 1-3 месяца, по показаниям через 6 месяцев после выписки (руководитель – Савина М.В.).

С учетом цели в исследование было включено 60 детей в возрасте от 5-и до 17 лет, больных СМ энтеровирусной этиологии. 20 пациентов (группа срав-

нения) получали традиционную терапию (пираретам, диакарб, трентал, нейромультивит). 40 пациентов (основная группа) получали противовирусные препараты (амиксин), препарат гипоксен, нейромультивит. Дети двух групп были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести болезни. Амиксин, оказывающий прямое противовирусное действие на РНК – и ДНК-овые вирусы, назначался перорально в дозе детям 7-12 лет – 0,06 г 1 раз/сут, старше 12 лет – 0,125 г 1 раз/сут в течение 5 дней ежедневно, затем через день до 2 недель, нейромультивит, содержащий витамины группы В (В1-100 мг, В2-200 мг, В12-200 мкг) и оказывающий ремиелинизирующее, иммунокорригирующее, нейротрофическое действие – в дозе 1 табл. 3 раза в день в течение 4 недель, гипоксен, оказывающий антигипоксическое, антиоксидантное, ангиолитическое действие, снижающий порог пароксизмальной активности, связывающий токсичные соединения, угнетающий процессы первичной фиксации вируса на мембране клетки, стимулирующий противовирусную активность моноцитов, назначался в дозе детям до 13 лет по 0,25 г и до 17 лет – по 0,5 г 3 раза в день в течение 3-х недель, препарат назначался внутрь до или во время еды, с небольшим количеством жидкости [5].

Результаты и обсуждение.

Среди наблюдаемых 128 пациентов преобладали дети 8-12 лет (50,8%), до 8 лет было 33,6% детей, 13-17 лет – лишь 15,6%. В ходе исследования этиологического агента у 128 больных СМ установлено, что в 52% случаев имело место обнаружение энтеровирусов, в 19,4% – вирусов герпеса 1 типа (Ig G – 93%), реже других вирусов (вирус герпеса 2 типа – 1,7% (Ig G – 100%), вирусов герпеса 6 типа – 7,8% (Ig G – 100%), цитомегаловирусов – 12,4% (Ig G – 86%), вирусов Эпштейна-Барр – 19,4% (Ig G – 92%), вируса клещевого энцефалита – 0,1 % (Ig G – 100%), респираторных вирусов – 0,8%. В 3,7% случаев была диагностирована боррелиозная этиология заболевания (Ig G – 94%). Среди энтеровирусов до 45% составили ЕСНО-30, до 48% – ЕСНО-6, на долю энтеровирусов других серотипов приходилось до 7%. В 58% случаев СМ антиген энтеровирусов определялся в крови, в 42% – в фекалиях, в 84,3% – в крови и фекалиях, в ЦСЖ – лишь в 0,9%.

Выявлено, что дети, больные СМ энтеровирусной этиологии, имели в 80% случаев среднетяжелое течение, а в 20% – тяжелое, которое характеризовалась наличием очаговых неврологических симптомов в виде нарушения функции черепных нервов и пирамидной недостаточности. Плеоцитоз составлял в среднем $211 \pm 17,3$ клеток в 1 мкл и преобладали лимфоциты ($68,2 \pm 7,4\%$) при нормальном содержании белка, сахара, хлоридов.

Благодаря сравнительному анализу клинико-ликворологических и нейрофизиологических данных у пациентов основной группы и группы сравнения

установлены некоторые достоверные различия. В основной группе достоверно меньше была длительность основных клинических проявлений и продолжительность пребывания больных в стационаре (табл.1). Обращает на себя внимание достоверное уменьшение продолжительности общеинфекционного синдрома у пациентов основной группы, что возможно связано с тем, что гипоксен способен связывать токсичные соединения, благодаря чему уменьшается влияние эндотоксинов на степень интратекального воспаления, на что указывает более быстрый регресс менингеальных симптомов [5]. То есть, выявлен ближайший эффект сочетанного применения этиотропных (амиксин) и патогенетических (гипоксен) препаратов.

Благодаря проведению сравнительного анализа воспалительных изменений в крови и ЦСЖ через две недели от начала заболевания доказано, что в основной группе имела место достоверно более быстрая нормализация показателей периферической крови и ЦСЖ (табл.2). Санация ликвора к 14-у дню имела место в 85% случаев у пациентов основной группы и в 25% – группы сравнения.

Не исключено, что сочетанное применение этиотропной терапии и гипоксена, одним из важных свойств которого является угнетение процессов первичной фиксации вируса на мембране клетки и стимуляция противовирусной активности моноцитов, способствует усилению противовоспалительного действия, в том числе и интратекально, на что указывает быстрая санация ЦСЖ.

При наблюдении в катамнезе за пациентами обеих групп установлен отдаленный эффект комплексной этиопатогенетической терапии СМ, который характеризовался отсутствием резидуальных проявлений через 3 мес. в основной группе в 75% случаев, тогда как в группе сравнения число детей без остаточных проявлений составило лишь 33% (табл.3).

Обращает на себя внимание то, что в основной группе преимущественно определялись функциональные нарушения ЦНС, тогда как в группе сравнения – органические, в том числе эпилепсия и дизэнцефальная дисфункция. Вероятно, включение в терапию СМ препарата гипоксен, который отличается комплексным патогенетическим действием, влияя на уровень свободных радикалов, на мозговой кровоток, на процессы метаболизма за счет антигипоксического действия, обуславливает нейропротекцию, оптимизируя нейрометаболизм.

Проведенный анализ ЭЭГ позволил выявить у всех обследованных пациентов нарушения биоэлектрической активности мозга разной степени выраженности, которые проявлялись в изменении возрастной ритмики мозга с диффузным замедлением частоты фонового ритма, что указывало на нарушения метаболизма корковых нейронов в остром периоде менингита. В 65% наблюдений регистрировались острые волны локально в теменно-височных и затылочных

Таблица 1.
Сравнительный анализ продолжительности клинических проявлений у пациентов основной группы и группы сравнения

Синдромы	Продолжительность (в сутках)	
	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=20)
Общеинфекционный	3,1±0,7*	5,7±0,8
Общемозговой	1,7±0,5*	3,8±1,1
Менингеальный	3,3±0,6*	6,2±0,5
Очаговый	4,6±0,7*	9,8±1,5
Койко-день	16,4±0,5*	24,2±2,5

* - достоверное отличие от контрольной группы при $p < 0,05$

Таблица 2.
Сравнительная характеристика изменений в периферической крови и ЦСЖ у больных основной группы и группы сравнения

Показатели через 2 недели	В острый период		Через 2 недели	
	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=20)
Лейкоциты в периферической крови ($10^9/л$)	13,3±3,1	12,4±3,4	6,5±1,5	6,8±1,3
Нейтрофилы в периферической крови (%)	56,8±7,8	48,8±8,3	40,4±7,1*	38,1±8,3
Плецитоз (кл/мкл)	165,3±21,3	157,8±19,6	11,0±0,5*	44,2±2,7

* - достоверное отличие от контрольной группы при $p < 0,05$

Таблица 3.
Структура резидуальной симптоматики серозных менингитов у детей основной группы и группы сравнения через 3 месяца

Резидуальная симптоматика	n/(%)	
	Основная группа (n=40)	Группа контроля (n=20)
Церебрастеническая	5/12,5*	5/25
Астеноневротическая	3/7,5*	2/10
Диэнцефальная	0/0	2/10
Гипертензионная	2/5*	3/15
Эпилепсия	0/0	1/5
Без патологии	30/75*	7/35

* - достоверное отличие от контрольной группы при $p < 0,05$

отведениях, в 3% - типичные комплексы острая - медленная волна, при гипервентиляции отмечалась генерализация медленных ритмов в 98% наблюдений вследствие нарушения активности лимбико-ретикулярных и стволовых структур мозга.

Анализ УЗДГ показал повышение линейной скорости кровотока (ЛСК) по средней мозговой артерии в 42%, передней мозговой артерии в 25%, асимметрию кровотока по каротидным артериям в 18% и задней мозговой артерии – в 45% наблюдений. В 35% случаев отмечалось повышение индекса циркулятор-

ного сопротивления, что, в сочетании с увеличением ЛСК, указывало на повышение тонуса сосудистой стенки. У всех обследованных пациентов выявлялись признаки нарушения венозного оттока из полости черепа разной степени выраженности по глазничным венам с одной или с двух сторон.

Благодаря исследованию акустических стволовых вызванных потенциалов мозга, определены нарушения проведения по стволовым структурам мозга в легкой и средней степени в 80%, из них в 45% - двусторонние. Отмечались достоверные отличия часто-

ты выявленных нарушений АСВП в зависимости от возраста. Патологическое увеличение межпикового интервала I-V у детей старше 12 лет наблюдалось в 66,7% (у большинства больных имели место двусторонние нарушения), связанные с увеличением межпикового интервала I-III и III-V в равной степени. В 25% отмечалось достоверное снижение амплитуды III пика, в 41,7% - снижение V пика, что было связано с функциональным угнетением нейронов на стволовом уровне. У детей младше 12 лет межпиковый интервал I-V был увеличен только в 35% наблюдений. Снижение амплитуды III и V пиков встречалось в 20% случаев у детей 7-11 лет и отсутствовало у детей до 6 лет. В 20% наблюдений у детей до 12 лет отмечалось снижение межпикового интервала I-V, связанное с усилением проведения по стволовым структурам мозга. Степень нарушения показателей АСВП не имела достоверных отличий от возраста (табл. 4).

Исследование соматосенсорных ВП на стимуляцию большеберцового нерва выявило в 78% снижение проведения афферентации по церебральным структурам (в 54,5% с двух сторон). Степень и частота нарушений ССВП зависела от возраста (табл. 5). У детей старше 6 лет отмечалась преимущественно легкая степень нарушений ССВП, в то время как у детей до 6 лет нарушения были умеренными. Так, у детей 7-11 лет межпиковый интервал был достоверно увеличен в 55% и составил $20,75 \pm 0,1$, старше 12 лет – в 35% ($18,37 \pm 2,41$). У детей до 6 лет время центрального афферентного проведения патологически увеличивалось в 68,6% ($21,75 \pm 3,45$). Увеличение межпикового интервала N22-P37 у 75,7 % детей было связано с уд-

линением интервала N30-P37 вследствие замедления проведения на церебральном уровне), в 24,3% случаев - с дополнительным удлинением интервала N22-N30, вызванным снижением проведения афферентации на уровне проводников спинного мозга. У 25-43,75% детей отмечалось достоверное снижение амплитуд корковых ответов, частота которого была достоверно выше у детей до 6 лет и снижалась с возрастом. В 45% случаев снижение амплитуд корковых потенциалов сочеталось с высоким тонусом средней и передней мозговой артерий.

В целом, комплексное инструментальное исследование детей с серозными менингитами позволило доказать нарушение функции как корковых нейронов, так и проводящих путей головного и спинного мозга вследствие метаболических нарушений при нейротрофическом процессе. Преобладают демиелинизирующие изменения проводников головного мозга, причем нарушения на уровне ствола головного мозга преобладают над полушарными нарушениями, что, возможно, связано с особенностями васкуляризации разных областей мозга. Кроме того, выявлена взаимосвязь между патологическим снижением амплитуд корковых потенциалов и повышением тонуса средней и передней мозговой артерий в 45% случаев, что может указывать на сосудистые механизмы нарушений функции мозга при менингите.

Анализ нейрофизиологических нарушений через 3 недели в группе сравнения показал отсутствие значимой динамики в 80%. В 65% по данным ЭЭГ отмечалась нерегулярность α -ритма, повышенный индекс медленных волн, что свидетельствовало о нарастании

Таблица 4.

Показатели акустических стволовых потенциалов в остром периоде серозного менингита в зависимости от возраста (n=60)

показатели АСВП	возраст		
	4-6 лет (n=16)	7-11 лет (n=20)	12-16 лет (n=24)
Межпиковый интервал I-V, мс	4,36 (0,23)*	4,21 (0,04)*	4,26 (0,09)*
Межпиковый интервал I-III, мс	2,20(0,21)*	2,25 (0,07) *	2,32 (0,1)*
Межпиковый интервал III-V, мс	2,18 (0,12)*	1,99 (0,1)	2,11 (0,9)*
Амплитуда III пика, мкВ	0,27 (0,6)	0,21 (0,14)	0,12 (0,05)*
Амплитуда V пика, мкВ	0,41 (0,14)	0,56 (0,12)	0,37 (0,11)

* - достоверность отличий по сравнению с группой контроля $p < 0,05$

Таблица 5.

Показатели соматосенсорных вызванных потенциалов n. tibialis в остром периоде серозного менингита в зависимости от возраста (n=60)

Показатели	возраст		
	4-6 лет (n=16)	7-11 лет (n=20)	12-16 лет (n=24)
Межпиковый интервал N22-P37	21,87 (3,45) *	20,75 (1,01) *	18,37 (2,41) *
Межпиковый интервал N22-N30	10,75 (5,23) *	9,1 (0,75) *	10,08 (2,77) *
Амплитуда потенциала P37-N45	3,98 (3,81) *	5,94 (2,42) *	4,67 (2,11) *

* - достоверность отличий по сравнению с группой контроля $p < 0,05$

метаболических нарушений. По данным УЗДГ только в 25% случаев определялось уменьшение выраженности нарушений венозного оттока. В то время как у всех пациентов основной группы имела место положительная динамика показателей ЭЭГ, которая проявлялась в большей организации коркового ритма в 55% случаев, сглаживании частотной асинхронности волновых процессов, уменьшении острых потенциалов в структуре коркового ритма, а также числа билатеральных синхронных и генерализованных вспышек, связанных с дисфункцией подкорковых и срединно-стволовых образований мозга. В 43% случаев наблюдалось снижение частоты пароксизмальных нарушений ЭЭГ при проведении функциональных проб. При УЗДГ исследовании в 38% случаев нарушения венозного оттока зарегистрировано не было, а в 43% наблюдений отмечалось достоверное уменьшение степени затруднения венозного оттока. Результаты данного исследования подтверждают тот факт, что динамика изменений функционального состояния мозга прямо пропорциональна адекватности проводимой терапии, эффективность которой наибольшая при назначении этиотропных препаратов и гипоксена.

Анализ АСВП в динамике на фоне этиотропной терапии и гипоксена показал достоверное улучшение проведения по стволу головного мозга у детей до 12 лет. Так, при выписке увеличение межпикового интервала I-V наблюдалось только в 15% случаев, а полная нормализация АСВП наблюдалась при повторном исследовании уже через 3 месяца. У детей старше 12 лет к моменту выписки из стационара только в 38% случаев отмечалось недостоверное уменьшение межпикового интервала I-V ($p > 0,05$), в остальных случаях показатели АСВП, несмотря на клиническое выздоровление, оставались нарушенными (межпиковый интервал I-V был патологически увеличен в 58,3% случаев). У всех пациентов имели место двусторонние нарушения. Ни у одного из наблюдаемых пациентов данной возрастной группы при исследовании в динамике через 3 и 6 месяцев полного восстановления показателей АСВП не произошло. Не исключено, что детям старше 12 лет препарат гипоксен следует назначать более продолжительное время или повторными курсами для достижения полного морфологического восстановления.

Динамика ССВП также зависела от возраста и была достоверно лучше у детей до 12 лет ($p < 0,05$). Так, у детей до 6 лет, имевших нарушения при первом исследовании, к моменту выписки из стационара в 65% отмечалась нормализация показателей ССВП (как центрального афферентного проведения, так и амплитуды коркового потенциала). У детей 7-11 лет нормализация показателей проведения наблюдалась только в 25% наблюдений, а амплитуды коркового потенциала в 3%. У детей старше 12 лет к моменту выписки

из стационара нарушение проведения афферентации сохранялось у 50% пациентов основной группы, тогда как у детей группы сравнения отмечалось ухудшение показателей центрального афферентного проведения в 15% и на момент выписки нарушения выявлялись у всех обследованных.

Не исключено, что высокая клиническая и лабораторная эффективность комплексной этиопатогенетической терапии СМ связана, с одной стороны, с более быстрым купированием воспалительного процесса в остром периоде заболевания вследствие усиления противовирусного действия амиксина за счет применения гипоксена, что способствует сокращению продолжительности воздействия возбудителя на нервную систему. С другой стороны, максимальное нейропротективное действие обеспечивается за счет интрастекального детоксикационного действия и нейтрализации активных свободных радикалов гипоксеном и активизации нейрометаболических процессов.

Выводы:

1. Включение препарата гипоксен в комплексную терапию серьезных менингитов в острый период заболевания способствует ближайшей и отдаленной клинической эффективности. Ближайшая эффективность характеризуется сокращением длительности основных клинических проявлений и продолжительности пребывания больных в стационаре, ускорением нормализации клинического анализа крови и ЦСЖ, а отдаленная – снижением частоты резидуальных проявлений при наблюдении в катамнезе.

2. Препарат гипоксен оказывает положительное влияние на биоэлектрическую активность головного мозга, что проявляется в большей организации коркового ритма, сглаживании частотной асинхронности волновых процессов, уменьшении острых потенциалов в структуре коркового ритма, а также числа билатеральных синхронных и генерализованных вспышек, связанных с дисфункцией подкорковых и срединно-стволовых образований мозга, в снижении частоты пароксизмальных нарушений ЭЭГ при проведении функциональных проб. Гипоксен также оказывает положительное влияние на венозный отток, приводит к улучшению проведения по стволу головного мозга, нормализации показателей ССВП (как центрального афферентного проведения, так и амплитуды коркового потенциала), что подтверждает его сосудистое и нейрометаболическое действие.

2. При серьезных менингитах у детей гипоксен следует применять внутрь до или во время еды с небольшим количеством жидкости в дозе детям с 5 до 13 лет по 0,25 г, а старше 13 лет до 17 лет - по 0,5 г 3 раза в день в течение 3-х недель.

3. Гипоксен отличается хорошей переносимостью, отсутствием побочных эффектов у детей 5-17 лет.

Литература

1. Конев К.И. Роль ликворологических и гемодинамических нарушений в генезе серозных менингитов у детей. Автореф. канд.дисс.- СПб, 2004.- 22 с.
2. Нейрохимия. (под ред. акад. РАМН И.П.Ашмарина и проф. П.В.Стукалова). М.: Изд-во Института Биомеханической Химии РАМН, 1996.- 469 с.
3. Серозные менингиты энтеровирусной этиологии. Методические рекомендации. СПб: НИИДИ, 2000. – 32 с.
4. Скрипченко Н.В. Вирусные менингиты (в кн.: Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей.) М.: Медицина, 2004: 332-396.
5. Смирнов В.С., Кузьмич М.К. Фармакология гипоксена. М., 2004.- 38 с.
6. Auer L.M. Cerebrovascular response to elevated intracranial pressure. Intracranial Pressure, VI. – Berlin: Springer-Verlag, 1986: 399-403.
7. Azuma H. Clinical significance of cytokine measurement for detection of meningitis. Ann. Emerg. Med. 1998; 2: 292-293.

Поступила в октябре 2008 г.

АНТИТРЕОИДНЫЕ АНТИТЕЛА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Н.Н.Спирин, Ю.К.Александров, Е.Л.Касаткина, Т.Ю.Никанорова

Ярославская государственная медицинская академия,
НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»

HIGH LEVEL OF ANTITHYROID ANTIBODIES IS THE RISK DEVELOPMENT OF SEVERE NEUROLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

N.N.Spirin, U.K.Aleksandrov, E.L.Kasatkina, T.U.Nikanorova

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl Railway Clinical Hospital

Обследовано 45 человек с субклиническим гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита 29-60 лет, отличающихся наличием в сыворотке крови антител к пероксидазе тироцитов (ат к ТПО) и тиреоглобулину (ат к ТГ). У всех пациентов с субклиническим гипотиреозом имело место поражение нервной системы. Однако в группе пациентов с повышенным уровнем ат к ТПО и/или ат к ТГ как центральная, так и периферическая нервная система страдали в большей степени. Кроме того, формирование неврологических синдромов находилось в тесной зависимости от вида повышенных антител. Особенностью поражения нервной системы у пациентов с изолированным повышением ат к ТПО являлось преобладание синдромов, отражающих поражение центральной нервной системы. У больных же с изолированным повышением уровня ат к ТГ в большей степени страдала периферическая нервная система. Клинические наблюдения были подтверждены данными МРТ головного мозга и ЭНМГ.

Ключевые слова: антитиреоидные антитела, гипотиреоз, нервная система

45 patients age 29-60 with subclinical primary hypothyroidism were studied. The patients were notable for presence of antibodies in blood serum. Obtained results showed that all patients with subclinical primary hypothyroidism had neurological disorders. However, patients who had high level of antithyroid antibodies had more severe neurological disorders. Besides, the formation of neurological syndromes was in close dependence on a type of heightened antibodies. Increased level of thyroperoxidase antibodies was accompanied mainly central nervous system affection, increased level of thyroglobuline antibodies - mainly neuromuscular disorders. MRI of brain and ENG were performed.

Key-words: antithyroid antibodies, hypothyroidism, nervous system.

Введение

В 60 гг. прошлого столетия в западной медицинской практике появилось понятие «энцефалопатии Хашимото» [4]. Речь идет о достаточно редкой патологии, которая возникает у больных аутоиммунным тиреоидитом. Энцефалопатия Хашимото приводит к быстрому развитию тяжелых неврологических нарушений, которые часто становятся угрозой для жизни больного. Данная патология всегда сопряжена с повышением уровня антител к тиреоглобулину и/или к пероксидазе тироцитов (главным образом, к последней) [3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Отмечено, что неврологические нарушения могут развиваться

как при гипо- или гиперфункции щитовидной железы (причем преимущественно при субклинических формах), так и при отсутствии гормональных отклонений. Только нормализация гормонального фона (в случае нарушения функции щитовидной железы) не приводит к улучшению состояния данных больных, но имеет место положительный эффект от применения глюкокортикоидов [5, 9, 11], а также других иммуносупрессивных препаратов [11], плазмафереза [12]. Причем эффект от глюкокортикоидов является настолько выраженным, что второе название данной патологии - «steroid-responsive» encephalopathy.

Патогенез данного заболевания до конца не изучен. Наиболее вероятными причинами энцефалопатии Хашимото считают наличие антител, общих для головного мозга и щитовидной железы, и аутоиммунный васкулит, поражающий сосуды головного мозга [7].

Известно, что даже при одной и той же глубине гормональных нарушений и длительности гипотиреоза клиническая картина будет, как правило, индивидуальной. Нередко больные с более выраженным гормональным дефицитом могут иметь менее выраженную патологию по сравнению с пациентами, у которых функция щитовидной железы страдает в меньшей степени. Часто остается невозможным прогнозировать тяжесть заболевания, что затрудняет качество диагностики и лечения данной группы больных. В полной мере это относится и к поражению нервной системы. Одним из факторов, влияющих на тяжесть неврологических нарушений, может являться уровень анти тиреоидных антител.

Целью работы являлось оценить влияние анти тиреоидных антител (антител к пероксидазе тирозина (ат к ТПО) и антител к тиреоглобулину (ат к ТГ) на формирование неврологической симптоматики у больных первичным гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ).

Материалы и методы

Обследовано 45 пациентов АИТ с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом. Всем больным был определен уровень ат к ТПО и ат к ТГ в сыворотке крови. До начала заместительной гормонотерапии обследованный контингент осматривался неврологом, части пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ) и электроэнцефалография (ЭЭГ). В исследование включались только больные, не имеющие сопутствующей эндокринной и соматической патологии.

В ходе исследования было выделено несколько групп больных. 38 пациентов имели повышение уровня анти тиреоидных антител: 17 больных - изолированное повышение уровня ат к ТПО, 16 пациентов - изолированное повышение уровня ат к ТГ, 5 человек - повышение уровня обоих антител. У 7 обследованных уровень анти тиреоидных антител был в норме. Больные с нормальным и повышенным уровнем анти тиреоидных антител были сопоставимы по возрасту: $49,6 \pm 8,0$ года и $47,8 \pm 7,4$ года соответственно, $p > 0,05$, так же как и пациенты с изолированным повышением уровня ат к ТПО ($51,3 \pm 9,3$ года) и ат к ТГ ($48,0 \pm 6,0$ года), $p > 0,05$.

Неврологические синдромы оценивались по шкалам, разработанным и апробированным на кафедре неврологии Ярославской государственной медицинской академии. Оценка когнитивных нарушений дополнительно производилась по общепринятым в России стандартизированным шкалам [3, 5].

Сравнительный анализ процентных соотношений проводился с использованием критерия Фишера. Критерий Стьюдента применялся в работе для определения статистически значимых различий между средними значениями двух групп. За уровень статистической достоверности принимали $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Практически все обследованные больные, не зависимо от уровня антител, имели признаки поражения нервной системы. Однако выраженность и частота встречаемости неврологических синдромов находились в тесной зависимости от уровня и вида анти тиреоидных антител.

У 3 больных из группы пациентов с нормальным уровнем анти тиреоидных антител (42,8%) единственной жалобой была легкая утомляемость. При осмотре у них выявлялась лишь легкая гиперестезия стоп и кистей. У остальных 4 человек этой группы (57,1%) выявлялась микроочаговая неврологическая симптоматика в виде легкой дистальной гиперестезии, негрубых патологических кистевых аналогов, легких глазодвигательных нарушений и нистагма. Полиневропатия у этих пациентов проявлялась болями в дистальных отделах в первую очередь рук, чувствительными нарушениями (гиперестезия кистей, стоп). Все синдромы носили только легкий характер.

В группе пациентов с повышенным уровнем анти тиреоидных антител больные предъявляли значительно большее количество жалоб, сочетанный характер поражение нервной системы встречался чаще (92,1%, 42 человека, $p < 0,02$). Все пациенты данной группы имели неврологическую патологию, и хотя бы один синдром был умеренной степени выраженности, только в этой группе выявлялись тяжелые неврологические расстройства.

Так, больные с повышенным уровнем анти тиреоидных антител были более астенизированными, у них в большей степени выражены эмоциональные нарушения, чаще встречалась и была более выраженной головная боль, в большей мере страдали когнитивные функции.

В группе пациентов с повышенным уровнем антител осмотр позволил выявить более грубую неврологическую симптоматику. В данной группе пирамидные нарушения хоть и оценивались чаще как легкие, проявлялись обязательным повышением рефлексов и четкими кистевыми патологическими аналогами. Расширение рефлексогенных зон, анизорефлексия, изменение тонуса по пирамидному типу, поликлоноидный ответ отмечены только в данной группе. В отличие от первой группы, при повышении уровня антител пирамидный синдром носил легкий характер в 69,2% случаев (18 человек), $p < 0,002$. Пирамидные нарушения расценены как умеренные у 23,1% (6 человек), выраженные – у 7,6% (2 человека).

Таблица 1.

Поражение нервной системы у больных с повышенным и нормальным уровнем антитиреоидных антител (по оригинальной трехбалльной шкале и по стандартизированным шкалам)

Неврологические синдромы	Повышенный уровень антитиреоидных антител		Нормальный уровень антитиреоидных антител	
	Частота, %	Выраженность, баллы	Частота, %	Выраженность, баллы
Цефалгия	84,2	2,06±0,70 ^A	71,4	1,40±0,55 ^B
Шкала астении	-	136,01±14,04 ^A	-	114,01±11,01 ^B
Личностная тревожность	-	59,00±4,21 ^A	-	50,50±0,70 ^B
Реактивная тревожность	-	36,50±7,30 ^A	-	30,00±4,20 ^B
- корректурная проба	-	10,30±4,50 ^A	-	6,40±2,35 ^B
- субтест памяти	-	9,30±4,00 ^A	-	5,40±3,00 ^B
- простые аналогии	-	3,90±1,78 ^B	-	1,40±0,59 ^Г
- пирамидный	68,4	1,56±0,71 ^A	42,8	1,0±0,00 ^B
- поражение черепных нервов	78,9	2,63±0,72 ^A	57,2	1,66±0,58 ^B
- вестибулоомозжечковый	82,9 ^Д	1,49±0,56 ^A	42,8 ^Е	1,0±0,00 ^B
- экстрапирамидный	7,9	3	0	0
Полиневропатия	100,0	7,19±2,015 ^A	100,0	4,75±2,17 ^B
Туннельные невропатии	58,6	2,00±1,34	0	0
Синдром миопатии	7,9	1,67±1,55	0	0
Миотонический феномен	26,3	-	0	-

Примечание :А-Б - p<0,05, В-Г - p<0,02, Д-Е - p<0,01, Ж-З - p<0,002, И-К - p<0,001

Вестибулоомозжечковый синдром значительно чаще встречался у пациентов с повышенным уровнем антитиреоидных антител. Данные нарушения проявлялись стойким головокружением, отчетливым нистагмом, у части пациентов отмечалась нестабильность в позе Ромберга, интенция при выполнении координаторных проб. В группе с повышенным уровнем антитиреоидных антител, в отличие от больных с нормальным уровнем антител, вестибулоомозжечковый синдром был легким у 75% (24 человека), p<0,004. Вестибулоомозжечковые нарушения оценивались как умеренные у 18,7% (6 человек), выраженные – у 5,3% (2 человека).

Глазодвигательные нарушения, псевдобульбарный синдром также преобладали у пациентов с повышенным уровнем ат к ТПО и ат к ТГ.

В большей мере у больных с повышенным уровнем антитиреоидных антител страдала и периферическая нервная система. В данной выборке отмечены более выраженные боли полиневритического характера, парестезии, слабость в кистях. Нарушение чувствительности проявлялось дистальной гипестезией во всех случаях. Только в данной группе выявлялось снижение глубокой чувствительности, снижение карпорадиальных и ахилловых рефлексов, а также снижение силы. У пациентов с нормальным уровнем антитиреоидных антител полиневропатия носила только легкий характер. При повышении уровня одного или обоих антитиреоидных антител легкий характер полиневропатии отмечен только у 18,4% (7

человек) (p<0,005). Кроме этого, поражение периферической нервной системы у пациентов с повышенным уровнем антитиреоидных антител дополнялось туннельными невропатиями у 64,7% (26 человек), которые в большинстве случаев носили множественный характер.

Только в группе пациентов с повышенным уровнем ат к ТПО и ат к ТГ выявлены экстрапирамидный, миопатический и миотонический синдромы (таблица 1).

Значительное влияние на формирование неврологических синдромов у обследованных пациентов оказывал вид повышенного антитиреоидного антитела. Такие синдромы, как цефалгия, астения, неврозоподобный синдром, имели приблизительно равные значения у больных как с изолированным повышением уровня ат к ТПО, так и у пациентов с изолированным повышением уровня ат к ТГ. Особенностью поражения нервной системы у пациентов первой группы являлось преобладание синдромов, отражающих поражение центральной нервной системы. У больных же с изолированным повышением уровня ат к ТГ в большей степени страдала периферическая нервная система.

У пациентов с изолированным повышением уровня ат к ТПО по сравнению с больными, имеющими лишь повышение уровня ат к ТГ, чаще встречались когнитивные нарушения. Степень нарушения внимания, памяти и особенно логического мышления достоверно выше была в выборке пациентов с изо-

лированным повышением уровня ат к ТПО. Только среди пациентов с повышенным уровнем ат к ТПО отмечен умеренный и выраженный пирамидный и вестибулоомозжечковый синдромы. Анизорефлексия, поликлонический двигательный ответ и изменение тонуса по пирамидному типу отмечены только при повышении уровня ат к ТПО. В большей степени больных данной группы беспокоило головокружение, более выраженным был нистагм. Легкая интенция при выполнении пальценосовой пробы чаще отмечалась у пациентов данной группы. Нестабильность в I фазе позы Ромберга отмечена только у двух пациентов именно из рассматриваемой выборки. У пациентов с изолированным повышением уровнем ат к ТПО чаще страдала функция черепных нервов. У единственной пациентки с признаками поражения экстрапирамидной системы выявлялось изолированное повышение уровня ат к ТПО.

У пациентов с изолированным повышением уровня ат к ТГ по сравнению с больными, имеющими только повышение уровня ат к ТПО, превалировала нервно-мышечная патология. Полиневропатия у больных с изолированным повышением уровня ат к ТГ носила во всех случаях умеренный характер с вовлечением в патологический процесс в 87,5 % случаев (14 человек) как чувствительных, так и двигательных волокон. Тогда как в выборке пациентов с повышенным уровнем ат к ТПО полиневропатия была умеренной у 58,8% (10 человек) ($p < 0,0005$), в остальных случаях – носила легкий характер. Чувствительно-двигательный вариант полиневропатии был диагностирован только у 1 человека (5,9%) в данной группе ($p < 0,0005$). Значительно чаще при изолированном повышении уровня ат к ТГ встречалось снижение силы в кистях (43,8%; 7 человек, $p < 0,003$) и негрубое нарушение глубокой чувствительности (43,8%; 7 человек, $p < 0,003$).

В группе больных с повышенным уровнем ат к ТГ туннельные невропатии встречались чаще, были более выражены и обычно носили множественный характер. Только у пациентов с изолированным уровнем ат к ТГ выявлен миопатический синдром, подтвержденный данными ЭНМГ, причем в одном случае он был выраженным. Миотонический феномен как видимое замедление ахилловых рефлексов отмечен также только в данной группе (таблица 2).

При проведении магнитно-резонансной томографии каких-либо специфических изменений выявлено не было. У больных с изолированным повышением уровня ат к ТПО изменения в виде наружной и внутренней гидроцефалии встречались практически у всех обследованных (80,0%), при изолированном повышении уровня ат к ТГ в 20,0% ($p < 0,02$) отмечалась только легкая внутренняя гидроцефалия. Средний показатель выраженности гидроцефалии по оригинальной трехбалльной шкале в первой группе составил $1,80 \pm 1,50$ балла, во второй группе - $1,00 \pm 0,00$ балла ($p < 0,05$).

Одной из особенностей магнитно-резонансной томографии у больных с повышенным уровнем антитиреоидных антител было обнаружение синдрома «пустого турецкого седла» у 40 % обследованных, причем данный синдром одинаково часто встречался как при изолированном повышении уровня ат к ТПО, так и при изолированном повышении уровня ат к ТГ.

При проведении электронейрографии исследованы срединные, локтевые и большеберцовые нервы. Более выраженное изменение показателей, как амплитуды М – ответа, так и скорости проведения возбуждения отмечено у больных с изолированным повышением ат к ТГ. Существенных различий в средних показателях резидуальной латентности получено не было (таблица 3).

Формирование неврологических нарушений при аутоиммунном тиреоидите может быть вызвано несколькими причинами. Так, аутоиммунный тиреоидит может служить маркером генерализованного аутоиммунного заболевания, в которое вовлекается нервная система. Отмечена связь ряда заболеваний, значительная роль в развитии которых отводится аутоиммунным механизмам, с повышением уровня антитиреоидных антител, в первую очередь ат к ТПО (пернициозная анемия (частота обнаружения ат к ТПО достигала 50%), ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит, сахарный диабет, депрессия, др.).

Проявлением такого генерализованного аутоиммунного процесса может служить описанный при аутопсии больных с энцефалопатией Хашимото церебральный васкулит [7]. В рамках генерализованного аутоиммунного процесса можно рассматривать также образование недифференцированных антител к тканям нервной системы и формирование кальциевой аутоиммунной каналопатии [10]. Еще одним возможным механизмом формирования неврологической симптоматики при повышении уровня антитиреоидных антител является их перекрестное реагирование с антигенами мозга и прямое повреждающее действие антител на нервную систему [3, 7, 12].

Требуют дополнительного изучения механизмы формирования преимущественного поражения центральной и периферической нервной системы в зависимости от вида повышенного антитиреоидного антитела. На наш взгляд, вероятным является развитие перекрестных иммунологических реакций. Возможна также различная проницаемость гематоэнцефалического барьера и барьера «кровь-нерв» для антитиреоидных антител. Так, Ferracci F. et al. [8] в приведенных ими исследованиях у 5 пациентов с энцефалопатией Хашимото выявили наличие одного или обоих антитиреоидных антител в спинномозговой жидкости, причем в большей концентрации обнаруживали ат к ТПО (от 1 до 109), по сравнению с ат к ТГ (от 1 до 44).

Таблица 2

Особенности поражения нервной системы у больных с изолированным повышением ат к ТПО и ат к ТГ

Неврологические синдромы	Больные с изолированным повышением ат к ТПО		Больные с изолированным повышением ат к ТГ	
	Частота,%	Выраженность, баллы	Частота,%	Выраженность, баллы
Когнитивные нарушения				
- корректурная проба		12,40±4,00 ^B		8,04±3,44 ^Г
- субтест памяти		10,67±3,50 ^B		7,00±3,00 ^Г
- простые аналогии		4,00±2,00 ^A		2,00±1,50 ^B
- пирамидный	76,5 ^B	1,69±0,85 ^A	50,0 ^Г	1,00±0,00 ^B
- поражение черепных нервов	94,1 ^Д	2,90±0,95 ^B	56,2 ^Е	2,00±0,55 ^Г
- вестибуломозжечковый	94,1 ^Д	1,52±0,56 ^B	50,0 ^Е	1,00±0,00 ^Г
- экстрапиримидный	5,9	3	0	0
Полиневропатия	100,0	6,18±2,03 ^B	100,0	8,30±1,35 ^Г
Туннельные невропатии	64,7 ^Ж	1,63±1,57 ^B	87,5 ^З	2,00±0,96 ^Г
Нервно-мышечная патология				
- синдром миопатии	0	0	18,8	1,67±1,55
- миотонический феномен	0	0	56,3	-

Примечание : А-Б - p<0,02, В-Г - p<0,05, Д-Е - p<0,01, Ж-З - p<0,04, И-К - p<0,002

Таблица 3

Показатели амплитуды М-ответа (А), скорости проведения возбуждения (СПВ) по моторным волокнам и резидуальной латентности (РЛ) у больных с изолированным повышением ат к ТПО и ат к ТГ, М±σ

Показатели А (мВ), СПВ (м/сек), РЛ (сек)	Срединный нерв	Локтевой нерв	Большеберцовый нерв
Атпо	15,57±3,88 ^A	10,34±1,66 ^B	16,10±6,41 ^Д
Атг	4,44±1,96 ^B	7,17±0,76 ^Г	7,10±0,66 ^Е
СПВтпо	64,80±7,66 ^B	64,13±3,95 ^A	57,13±7,41 ^И
СПВтг	51,10±3,73 ^Г	49,30±0,80 ^B	43,37±2,05 ^К
РЛтпо	2,10±1,00	1,60±1,10	2,30±0,93
РЛтг	1,83±1,50	1,50±0,90	2,05±1,30

Примечание - А-Б - p<0,001; В-Г - p<0,005; Д-Е - p<0,02; И-К - p<0,05

Заключение

Еще одним вероятным механизмом относительно избирательного поражения различных отделов нервной системы может служить воздействие промежуточных субстратов, возникающих при аутоиммунных реакциях, имеющих различные точки приложения в каскаде образования гормонов щитовидной железы. Так, ат к ТГ направлены к тиреоглобулину, тогда как ат к ТПО блокируют присоединение йода к неизмененному тиреоглобулину.

Marino et al. (2001) выявили миграцию тиреоглобулина в ретробульбарную клетчатку, что рассматривается как основной патогенетический механизм формирования эндокринной офтальмопатии. Возможно подобное влияние тиреоглобулина и других тиреоидных компонентов на формирование неврологического дефицита.

Проведенное исследование позволило выявить группу риска по развитию тяжелых неврологических осложнений, которую составляют пациенты с повышенным уровнем антитиреоидных антител. При этом у больных с повышением уровня антител только к пероксидазе тироцитов следует ожидать преимущественно поражение центральной нервной системы, а у больных с повышением уровня антител лишь к тиреоглобулину высока вероятность поражения периферических нервов и развития нервно-мышечной патологии. Такие больные требуют динамического наблюдения невролога. У пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом, при любом гормональном фоне, в ассоциации с повышенным уровнем антитиреоидных антител должен быть рассмотрен вопрос о назначении иммуносупрессивной и/или иммуномодулирующей терапии.

Литература

1. Елисеев О.П. Практикум по психологии личности. СПб: Изд-во «Питер», 2000: 388-415.
2. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. (Практическое руководство). М.: Апрель – Пресс, изд-во Института психотерапии, 2004: 50-112.
3. Bettacci F, Berriato G, Moreno G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. J Neurol Sci. 2004; 217: 165-168.
4. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. Lancet. 1966; 2: 512-514.
5. Byrne OC, Zuben SM, Madigan CA, King M. Hashimoto's thyroiditis - a rare but treatable cause of encephalopathy in children. Eur. J Pediatr Neurol. 2000; 4: 279-282.
6. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? Arch. Neurol. 2003; 60: 164-171.
7. Doherty C P, Schlossmacher M, Torres N, Bromfield E, Samuels M.A. and Folkerth R. Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease: brain biopsy findings. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2002; 73: 601.
8. Ferracci F, Bertiaro G, Moreno G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. J. Neurol Sci. 2004; 217: 165-168.
9. Kothbauer-Margreiter I, Srurzcengger M, Komor J. et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. J Neurol. 1996; 243: 585-593.
10. Nolte K. W., MD, Unbehaun A., MD, Sieker H., MD, Kloss T. M., MD and Paulus W., MD. Hashimoto encephalopathy: A brainstem vasculitis? Neurology 2000; 54: 769-773.
11. Seipelt M, Zen I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff B J, Wilhelm-Gussling C, Bamberg C, Janzen R W, Berlitz P, Manz F, Felgenhauer K, Pose S. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 172.
12. Selim M, Drachman D A. Ataxia associated with Hashimoto's disease: progressive non-familial adult onset cerebellar degeneration with autoimmune thyroiditis. J Neural Neurosurg Psychiatry 2001; 71: 81.
13. Shein M, Apter A, Dickermann Z, Tyano S, Gadot N. Encephalopathy in compensated Hashimoto thyroiditis. A clinical expression of autoimmune cerebral vasculitis. Brain Dev. 1986; 8: 60-64.
14. Shibata N, Yamamoto Y, Sunami N, Suga M, Yamashita Y. Isolated angiitis of the CN associated with Hashimoto's disease. Rinsho Shinkeigaku 1992; 32: 191-198.

Поступила в декабре 2008 г.

НЕЙРОГЕННЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

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

* Нижегородская государственная медицинская академия,

**Городской центр рассеянного склероза, Нижний Новгород

NEUROGENIC BLADDER IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

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

*The State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia,

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

Даны общие представления о нейрогенном мочевом пузыре. Представлены сведения о патофизиологии дисфункции нижних мочевых путей у больных рассеянным склерозом. Изложены особенности клинических проявлений нейрогенного мочевого пузыря при этом заболевании. Рассмотрены вопросы диагностики и лечения нарушений мочеиспускания у пациентов с рассеянным склерозом.

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь, рассеянный склероз, диагностика, лечение.

General idea about neurogenic bladder dysfunction is presented. The data concerned pathophysiology of lower urinary tract in patients with multiple sclerosis are covered. Clinical patterns of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis are discussed. Management approaches in cases of bladder dysfunction in multiple sclerosis patients are shortly described.

Key words: neurogenic bladder, multiple sclerosis, treatment, diagnostic.

Нарушение функции мочевого пузыря относится к одной из наиболее часто встречающихся проблем при рассеянном склерозе (РС) [3,15,16,49]. Частота патологии нижних мочевых путей при этом заболевании, по данным разных авторов, варьирует от 50 до 90 % [11, 52, 54, 64], в то время как почки при РС страдают значительно реже, лишь при длительно существующей грубой дисфункции мочевого пузыря [32]. Почти в 10% случаев нарушения мочеиспускания наблюдаются при дебюте заболевания (как моносимптом или в комплексе с другими проявлениями), имея характер острой задержки мочи «неясной этиологии» либо остро развившегося ургентного недержания мочи [17, 64]. В дальнейшем не менее чем половина пациентов с РС имеет постоянные проблемы с мочевым пузырем [38, 39]. Расстройства уродинамики в значительной степени инвалидизируют больного, создавая ему не только медицинские, но и психологические проблемы [14, 56]. Недержание мочи особенно

деморализует пациента в тех случаях, когда ему все труднее становится ходить, и передвижение сопряжено со значительными усилиями.

Прежде чем рассматривать вопросы нарушения мочеиспускания при РС, кратко напомним основные положения, касающиеся понятия «нейрогенный мочевой пузырь».

В норме объем мочевого пузыря составляет 300–500 мл, а первые ощущения его наполнения возникают при поступлении в пузырь 50% данного объема. Диурез (суточное количество мочи) у взрослого человека, находящегося на обычном питьевом режиме, может колебаться от 500 до 1500 мл, две трети этого объема выделяется с 6.00 до 18.00. Число мочеиспусканий за сутки равно в среднем 4–6. Эффективный объем мочевого пузыря (количество мочи в мл, выделенное за одно мочеиспускание) колеблется в диапазоне от 100 до 400 мл, составляя в среднем 200–300 мл. Остаточная моча (моча, остающаяся в мочевом

пузыре после мочеиспускания; ее объем измеряется с помощью ультразвукового исследования либо путем катетеризации) не превышает в норме 30–50 мл [2, 7]. Механизм мочеиспускания следующий. Растяжение мочевого пузыря мочой и повышение давления в нем вызывает раздражение рецепторов стенки мочевого пузыря. По афферентным путям в спинальный центр мочеиспускания (сегменты S2–S4) поступают прессорные импульсы, вызывающие безусловный рефлекс опорожнения мочевого пузыря (реципрокное сокращение детрузора и расслабление сфинктеров). Одновременно из спинного мозга по восходящим путям эти импульсы достигают стволовых центров микции и коры больших полушарий, обеспечивая ощущение позыва на мочеиспускание. В свою очередь, нисходящие церебральные влияния при наличии социально подходящих условий обеспечивают произвольное мочеиспускание.

Нейрогенный мочевой пузырь (НМП) – это термин, который употребляется для описания самых разнообразных нарушений резервуарной и эвакуаторной функций мочевого пузыря, возникающих вследствие поражения нервной системы на различных уровнях (головной мозг, спинной мозг, периферические нервы, интрамуральный аппарат пузыря). Таким образом, НМП – не самостоятельная нозологическая единица, а собирательное понятие, объединяющее большую группу нейрогенных расстройств мочеиспускания. Общей чертой всех этих расстройств служит снижение или полная утрата произвольного контроля над мочеиспусканием [12, 56]. Характер и выраженность нарушения функции нижних мочевыводящих путей зависит в первую очередь от локализации очага поражения нервной системы, и лишь во вторую – от этиологии этого поражения.

Многочисленность факторов, определяющих характер и выраженность нарушений мочеиспускания, а также многообразие самих этих вариантов привело к тому, что до сих пор нет единой общепризнанной классификации НМП. Как чрезмерное упрощение, так и излишнее усложнение классификаций делает их зачастую малоприменимыми для врачей-практиков, а существование значительного числа синонимов, используемых для обозначения нейрогенных дисфункций мочевого пузыря, создает дополнительную путаницу. Большинство классификаций НМП построено или на анатомическом, или на функциональном принципе, либо совмещает два этих подхода.

Анатомический принцип классификации учитывает локализацию поражения по отношению к структурам, участвующим в регуляции акта мочеиспускания – корковые и мостовой (понтинный) центры, симпатический грудопоясничный центр (Th11-L2), сакральный парасимпатический центр (S2-S4), периферические нервы и сплетения, интрамуральные ганглии

пузыря. Соответственно выделяют *супраспинальный, супрасакральный, спинальный, инфрасакральный, периферический экстрамедуллярный* мочевой пузырь и, наконец, *поражение мышц* мочевого пузыря [27, 34]. В упрощенном варианте все поражения нервной системы, приводящие к нарушению функции нижних мочевых путей, делят на *надсегментарные* и обусловленные поражением в пределах *периферического* аппарата регуляции мочеиспускания [1].

Функциональный принцип классификации основан на характеристике нарушений эвакуаторной и резервуарной функций мочевого пузыря, состояние которых оценивается с использованием уродинамических методов обследования. Учитываются степень нарушения тормозных супраспинальных влияний, сохранность рефлекторной спинальной активности и афферентной/эфферентной импульсации. В наиболее общем варианте, выделяющая гиперрефлекторный и гипо/арефлекторный мочевой пузырь [2, 10, 18, 50]. Между анатомической локализацией поражения нервной системы и характером нарушения функции пузыря существуют тесные корреляционные взаимоотношения. Надсегментарный НМП является гиперрефлекторным (по крайней мере, до момента развития вторичной атонии мочевого пузыря), тогда как обусловленный поражением в пределах периферического аппарата регуляции мочеиспускания – гипо/арефлекторным.

Гиперрефлекторный мочевой пузырь развивается вследствие разобщения спинального центра микции и церебральных центров, оказывающих нисходящее тормозящее действие на спинальные структуры, и характеризуется растормаживанием активности спинальных центров. Клинически гиперрефлекторный НМП проявляется учащенным мочеиспусканием, повелительными (императивными) позывами на мочеиспускание, неконтролируемыми стремительными выделениями мочи, нередко в самой неподходящей обстановке (императивное недержание мочи). При проведении цистоманометрии регистрируются непроизвольные сокращения детрузора в фазу наполнения пузыря. Если поражение локализуется выше мостового центра микции, который в норме обеспечивает синхронность работы детрузора и сфинктеров мочевого пузыря, то клиническая картина ограничивается вышеназванными симптомами. Если же имеется поражение нервной системы ниже варолиева моста, но выше сегментарных центров мочеиспускания, то вследствие нарушения согласованной работы сфинктеров и детрузора может развиваться феномен *детрузор-сфинктерной диссинергии* (ДСД). Наличие ДСД приводит к затруднениям при опорожнении пузыря (необходимость натуживания для изгнания мочи), к увеличению объема остаточной мочи в пузыре, иногда – к полной задержке мочи.

Основные клинические проявления *гипо/арефлекторного нейрогенного мочевого пузыря* следующие [1]: атоничный, переполненный мочой и увеличенный в объеме мочевой пузырь; выделение мочи каплями, либо прерывистыми небольшими порциями; значительное количество остаточной мочи и в связи с этим – высокий риск уроинфекций. Больные жалуются на увеличение интервалов между позывами на мочеиспускание (иногда такие позывы возникают всего 1–2 раза в день), на необходимость напрягать брюшную пресс, чтобы начать и поддерживать мочеиспускание. Моча вытекает слабой струей. Неврологическими симптомами, свидетельствующими о сакральном уровне поражения спинного мозга, являются снижение тонуса наружного анального сфинктера (что приводит к неудержанию кала), отсутствие бульбокавернозного рефлекса, замыкающегося на уровне S3-S4, снижение или отсутствие кожного анального рефлекса, замыкающегося на уровне S4-S5, болевая гипестезия в аногенитальной области. При цистоманометрии выявляются снижение тонуса и гипорефлексия детрузора в фазе наполнения пузыря и снижение сократительной способности детрузора в фазе выделения мочи. Со временем в мышцах пузыря, лишенных спинальной иннервации, наступают дистрофические изменения, снижается растяжимость пузыря и его емкость, формируется вторично-сморщенный мочевой пузырь. Кроме того, хроническая задержка мочи приводит к развитию осложнений со стороны верхних мочевых путей – к атонии устьев и самих мочеточников, пиеложктазии, гидронефрозу, хроническому пиелонефриту, в конечной стадии – к хронической почечной недостаточности.

Неврологу надо помнить о том, что, помимо НМГ, существуют *не-нейрогенные* формы нарушений мочеиспускания. Гиперактивный мочевой пузырь (термин, принятый Международным комитетом по удержанию мочи и обозначающий пузырь с повышенной сократительной активностью детрузора, которые больной с сохранной чувствительностью воспринимает как императивные позывы на мочеиспускание) может развиваться не только при поражении нервной системы, но и вследствие воспалительных и обструктивных процессов в нижних мочевых путях, а также иметь идиопатический характер [19].

Патофизиология уродинамических расстройств при РС имеет ряд особенностей. Рассеянный склероз характеризуется поражением самых различных уровней центральной нервной системы, однако роль церебральных очагов демиелинизации в возникновении дисфункции мочевого пузыря, по-видимому, не столь велика. В настоящее время полагают, что по причине билатеральной локализации корковых центров микции очаги демиелинизации в головном мозге не могут являться причиной значимых уродинамических нарушений; исключения составляют редкие случаи локализации бляшек в покрышке варолиевого моста,

при которых нарушение центральной регуляции мочеиспускания обусловлено двусторонним поражением понтинных миктурических центров и сочетается с глазодвигательными нарушениями [23, 38]. Решающее значение, вероятно, имеет демиелинизирующий процесс в задних и боковых канатиках спинного мозга [49]. Изменения в шейном отделе спинного мозга при аутопсии обнаруживаются почти всегда, тогда как вовлечение поясничного и сакрального отделов наблюдаются реже, по данным J.G.Blaivis и S.A.Kaplan [24] – соответственно в 40% и в 18%. Причиной возникновения тазовых расстройств служит, как полагают, поражение тонких миелиновых Аδ волокон, проводящих афферентные импульсы от мочевого пузыря трансспинально к мостовому миктурическому центру. Это сопровождается уменьшением ингибирующей импульсации со стороны мостового миктурического центра и активацией рефлекторной активности на спинальном (сакральном) уровне. Афферентными волокнами спинального рефлекса опорожнения пузыря служат немиелинизированные С-волокна. Сокращения детрузора в отсутствие тормозных центральных влияний осуществляются рефлекторно, в ответ на наполнение мочевого пузыря, т.е. формируется гиперрефлекторный мочевой пузырь. Действительно, самой частой находкой при уродинамическом обследовании этих больных является детрузорная гиперрефлексия, она обнаруживается в 50–99% случаев [16, 29, 58].

При прерывании проводящих спинальных путей, помимо резервуарной, часто страдает и эвакуационная функция мочевого пузыря: при сокращении детрузора вместо нормальной релаксации сфинктера уретры и мышц тазового дна возникает их сокращение, т.е. развивается синдром детрузор-сфинктерной диссинергии. Детрузор-сфинктерная диссинергия у больных с гиперактивным мочевым пузырем обнаруживается в 35–65% случаев, причем ее возникновение связывают в первую очередь с нарушением координированной работы поперечно-полосатого сфинктера, тогда как гладкомышечный сфинктер обычно синергичен [23]. Гиперрефлексия детрузора более чем в половине случаев сочетается со снижением его сократительной способности, что в значительной степени осложняет терапию [11, 48].

Существенно реже (в 5–20% случаев) при РС наблюдается гипо- или арефлексия детрузора, происхождение которой связывают с сакральным уровнем процесса либо с прогрессирующим поражением детрузора [6, 11, 64].

Таким образом, наиболее характерные варианты уродинамических нарушений при РС – это (1) гиперрефлексия детрузора без детрузор-сфинктерной диссинергии; (2) гиперрефлексия детрузора в сочетании с диссинергией поперечно-полосатого сфинктера уретры; и (3) гипо- или арефлексия детрузора. По данным M.V. Chancellor и J.G.Blaivas [29], эти варианты в среднем встречаются в 38%, 29% и 26% случаев.

Клиническая симптоматика НМГ при РС является вариабельной. четко выделить классический вариант нарушения мочеиспускания удается далеко не всегда, поскольку клиническая картина, как правила, обусловлена диффузным поражением ЦНС. Тем не менее, всегда существуют жалобы, в наибольшей степени беспокоящие больного. К числу основных жалоб относятся следующие (расположены в порядке убывания частоты встречаемости у пациентов с РС) [23]:

- императивные позывы (внезапный выраженный позыв на мочеиспускание);
- учащенное мочеиспускание (мочеиспускание через короткие промежутки времени, более 8 раз в сутки);
- ургентное недержание мочи (внезапный выраженный позыв на мочеиспускание, сопровождающийся потерей мочи);
- трудности при начале мочеиспускания (приходится натуживаться, долго ожидать начала мочеиспускания);
- прерывистое мочеиспускание (вытекание мочи прерывистой струей);
- чувство неполного опорожнения пузыря;
- ночной энурез (непроизвольное мочеиспускание во время сна).

Первые три симптома (императивные позывы, учащенное мочеиспускание и ургентное недержание мочи) чаще всего отражают наличие у больного гиперрефлексии детрузора (нарушение накопительной функции пузыря). Необходимо помнить, однако, что императивные позывы и учащенное мочеиспускание могут наблюдаться и при инфекции мочевыводящих путей (цистит). Неправильная трактовка этих жалоб может привести к диагностическим и терапевтическим ошибкам. В то же время было замечено, что уринурии у пациентов с РС редко сопровождаются дизурическими жалобами, характеризуясь чаще изменением цвета мочи, ее помутнением и неприятным запахом [51].

Остальные четыре жалобы (затруднение при начале мочеиспускания, прерывистое мочеиспускание, чувство неполного опорожнения пузыря, энурез) характеризуют нарушение эвакуаторной функции пузыря. Нарушения эвакуации мочи теоретически могут быть вызваны как экстра- или интрауретральной обструкцией (аденома предстательной железы, камни мочевого пузыря), так и нарушением сократительной способности детрузора. При РС, однако, основная причина этих симптомов – детрузор-сфинктерная диссинергия. Для выявления названных жалоб необходимо задать больному конкретные прямые вопросы (сам больной редко первым сообщает об этих явлениях). Наличие симптомов, указывающих на нарушение эвакуационной функции пузыря, всегда должно насторожить врача в отношении неполного его опорожнения. В то же

время отсутствие таких жалоб еще не гарантирует полноценность опорожнения пузыря. Так, в исследовании С.Д.Веттс и соавторов [23] было установлено, что среди 170 больных с РС у 63% объем остаточной мочи превышал 100 мл, однако жалобу на неполное опорожнение предъявили меньше половины из них (47%). Среди тех, кто утверждал, что опорожняет пузырь полностью, 83% ошибались. Неполное опорожнение пузыря является ключевым моментом при выборе тактики лечения, поэтому полагаться только на жалобы пациента в этом отношении нельзя, необходимо инструментальное обследование. Задержка мочи в пузыре и рефлюкс мочи, типичные для детрузор-сфинктерной диссинергии, способствуют развитию инфекции мочевыводящих путей и камнеобразованию [25, 32]. В то же время развитие грубой восходящей уринурии и гидронефроза на фоне детрузор-сфинктерной диссинергии при РС отмечается редко, возможно вследствие снижения сократительной способности детрузора и отсутствия существенного повышения внутривезикулярного давления [11, 44]. Риск патологии верхних мочевых путей при РС возникает чаще при наличии постоянного катетера у пациентов с выраженной стойкой неврологической симптоматикой [26, 57].

Основной отличительной особенностью клинических уронеурологических симптомов при РС, как и прочих неврологических проявлений этого заболевания, является их изменчивость, в особенности на начальных стадиях болезни. Объяснением этому служит патогенетическая связь урологических нарушений с демиелинизирующим процессом, повреждающим белое вещество головного и спинного мозга. Процесс демиелинизации, обусловленный аутоиммунным воспалением, может под влиянием различных факторов замедляться или наоборот, ускоряться, параллельно происходит частичная ремиелинизация в очагах поражения. Поэтому состояние больных вначале подвержено значительным колебаниям в зависимости от наличия обострения или ремиссии. Но со временем наблюдается стабилизация и прогрессирование патологической симптоматики. Если на ранних стадиях болезни может наблюдаться лишь учащенное мочеиспускание и/или императивные позывы, то на поздних стадиях, при тяжелом поражении спинного мозга, пациент вообще может утратить способность произвольного мочеиспускания, опорожняя пузырь лишь благодаря рефлексорным сокращениям детрузора [60]. Близкое расположение в спинном мозге центров иннервации нижних конечностей и тазовых органов объясняет некоторый параллелизм между прогрессированием нижнего спастического парапареза и гиперактивностью мочевого пузыря: к тому времени, когда пациент способен передвигаться только в инвалидном кресле, расстройства мочеиспускания присутствуют почти неизбежно.

Диагностика характера и выраженности дисфункции нижних мочевых путей у больных РС основывается на анализе жалоб и анамнеза и на данных лабораторных и инструментальных методов диагностики. Выяснение *анамнеза* и *жалоб* производится путем расспроса больного, причем вопросы должны быть очень четкими, направленными на уточнение конкретных жалоб и обстоятельств появления тех или иных симптомов. Для неврологов, не имеющих большого опыта расспроса больных с урологическими расстройствами, рекомендуется использовать специальные опросники, что позволяет формализовать процедуру сбора анамнеза и не пропустить важные в диагностическом отношении моменты. Удобно использовать, например, опросник Международный Балл Симптомов при заболеваниях Предстательной железы (International Prostate Symptom Score, или IPSS), который первоначально был разработан для больных с заболеваниями предстательной железы [22, 55], затем переведен на русский язык и апробирован у больных РС [9, 11]. Кроме того, больного просят в течение нескольких дней вести дневник мочеиспусканий, в котором пациент ежедневно должен отмечать время каждого мочеиспускания, его продолжительность, объем выделенной мочи, а также регистрировать эпизоды императивного недержания мочи [52]. Это помогает и врачу, и самому пациенту в уточнении характера имеющихся расстройств.

Лабораторные исследования включают общий анализ мочи, при необходимости – анализ мочи по Нечипоренко и бактериологическое исследование (посев) для определения наличия воспалительного процесса. Оценка функционального состояния почек ограничивается рутинными методами диагностики (анализ мочи по Зимницкому и проба Реберга), более сложные исследования проводят лишь при выявлении отклонений от нормы.

Инструментальные методы обследования включают ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря и уродинамические исследования. УЗИ почек и мочевого пузыря является обязательным методом обследования всех без исключения больных РС. Этот доступный практически для всех пациентов диагностический метод позволяет получить информацию, которая во многом определяет тактику дальнейшего ведения больного. Информация эта касается в первую очередь *объема остаточной мочи* в мочевом пузыре. Обследование проводят после того, как пациент произвольно опорожнил мочевой пузырь. Безусловно, объем остаточной мочи можно определить и путем катетеризации больного после произвольного мочеиспускания; однако УЗИ является менее травматичным и в то же время достаточно информативным способом. По результатам обследования можно не только косвенно судить о функциональном

состоянии детрузора и о наличии инфравезикальной обструкции, но и принимать решение о показаниях к катетеризации пациента. *УЗИ наполненного* мочевого пузыря дает возможность диагностировать цистит, наличие камней в мочевой пузыре. *УЗИ почек* позволяет уточнить анатомическое состояние верхних мочевых путей (наличие аномалий развития, признаки воспалительного процесса, камни, гидронефротическая трансформация), что также может послужить основой для принятия дальнейших решений относительно тактики ведения больного. В случаях обнаружения на УЗИ изменений в верхних мочевых путях может быть показанная рентгенодиагностика (экскреторная урография с нисходящей цистографией, микционная цистоуретрография); при выраженном цистите – эндоскопическое исследование мочевого пузыря.

На основании расспроса больного и результатов УЗИ мочевого пузыря уже можно составить ориентировочное суждение о форме дисфункции нижних мочевых путей (таблица 1).

Однако на основании только клинических признаков и УЗИ определить тип дисфункции мочевого пузыря можно далеко не всегда – так, например невозможно отличить гиперрефлексию детрузора со снижением сократительной способности детрузора от сочетания детрузорной гиперрефлексии с детрузор-сфинктерной диссинергией. Ошибки в определении типа дисфункции, в свою очередь, могут привести к неправильному подбору лекарственных препаратов и к неэффективности терапии либо развитию побочных эффектов. Согласно точке зрения Е.Б.Мазо [11], назначение лекарственной терапии больным РС без предварительного выполнения уродинамического исследования возможно лишь в случаях сохранного акта произвольного мочеиспускания и объема остаточной мочи не более 150 мл. В остальных случаях, по мнению многих урологов, необходимо специализированное уродинамическое обследование (использование комплекса диагностической аппаратуры с целью получения данных, характеризующих функциональное состояние нижних мочевых путей). В то же время приходится признать, что, помимо инвазивности метода и высокой стоимости оборудования, применение уродинамического обследования ограничено частым отсутствием корреляций между клинической симптоматикой и уродинамическими находками, а также изменчивостью последних [33].

Полное *уродинамическое обследование* включает цистометрию с одновременной регистрацией электромиограммы тазового дна, урофлоуметрию, профилометрию, видеомониторинг, однако далеко не всем больным РС с нейроурологической патологией показано проведение всех этих методик. Задача клинициста – определить тот минимальный набор исследований, который необходим для установления типа нейрогенной дисфункции и выбора тактики лечения. Самый доступный из уродинамического набо-

Таблица 1

Сочетание клинических признаков при различных типах дисфункции нижних мочевых путей
(по Е.Б.Мазо и соавт., 2002)

Клинические показатели	Детрузорная гиперрефлексия	Сочетание детрузорной гиперрефлексии и детрузор-сфинктерной диссинергии	Сочетание детрузорной гиперрефлексии и снижения сократимости детрузора	Детрузорная арефлексия
Более 8 мочеиспусканий в сутки	+	+	+	–
8 или менее мочеиспусканий в сутки	–	–	–	+
Учащенное мочеиспускание и императивные позывы	+	±	+	–
Императивное недержание мочи	+	±	±	–
Обструктивные симптомы (затруднение при начале мочеиспускания, прерывистое мочеиспускание, чувство неполного опорожнения пузыря)	–	+	+	+
Остаточная моча	–	±	+	+

ра метод, *урофлоуметрия*, позволяет регистрировать степень снижения объемной скорости потока мочи и увеличение времени мочеиспускания. Проводимая при разном наполнении пузыря, она дает возможность оценить функциональное состояние детрузора и его резервы, сократительную способность детрузора, проходимость пузырно-уретрального сегмента. Это неинвазивный метод, однако только одного его тоже недостаточно для диагностики типа пузырной дисфункции. Более сложный и инвазивный метод *цистометрии* позволяет дополнить недостающую объективную информацию. Уродинамическими признаками *гиперрефлексии детрузора*, по данным цистометрии наполнения, являются нестабильность детрузора (спонтанные или вызванные изменением положения тела либо кашлем сокращения детрузора в фазу наполнения пузыря), снижение комплаенса (значительное повышение детрузорного давления в ответ на введение небольших объемов жидкости). К уродинамическим признакам *гиперрефлексии детрузора* относятся отсутствие повышения внутривезикулярного давления в ходе наполнения пузыря и позыва к мочеиспусканию. О наличии *детрузор-сфинктерной диссинергии* может свидетельствовать усиление участия абдоминального давления в опорожнении пузыря. Но аналогичные результаты будут получены и при низкой сократительной функции детрузора на фоне повышения уретрального сопротивления. Поэтому с более высокой степенью достоверности наличие де-

трузор-сфинктерной диссинергии устанавливается путем *электромиографического* исследования, которое проводится синхронно с микционной цистометрией и при наличии диссинергии обнаруживает синхронное сокращение мочевого пузыря и анального сфинктера во время микции [60].

При проведении всех инструментальных методов обследования необходимо принимать во внимание высокую изменчивость урологических нарушений при РС. Исследования проводятся не только для первоначального уточнения характера уродинамических расстройств, но и с целью определения правильности и эффективности назначенных лечебных воздействий. Специализированные центры по оказанию помощи больным с рассеянным склерозом должны либо располагать соответствующим оборудованием и специалистами, либо иметь возможность направлять пациентов на обследование в другие медицинские учреждения.

Лечение нарушений функции тазовых органов при РС проводит скорее невролог, чем уролог, поскольку, во-первых, эти нарушения, по сути, являются ничем иным, как одним из основных клинических проявлений основного заболевания (рассеянного склероза), т.е. их природа – неврогенная, а не урологическая; во-вторых, лечение чаще является достаточно несложным и эффективным (уродинамические расстройства при РС рассматриваются как наиболее поддающиеся терапии в сравнении с остальной сим-

птоматикой). Случаи, когда нужно активное вмешательство уролога (показания к оперативному лечению дисфункции мочевого пузыря, поражение почек) достаточно редки. Тем не менее, консультативная урологическая помощь больным рассеянным склерозом должна быть доступна, поэтому в штате специализированных центров для больных рассеянным склерозом обычно предусмотрена ставка врача-уролога.

Основа лечения уронефрологических расстройств при РС – медикаментозная терапия, при необходимости – в сочетании с самокатетеризацией мочевого пузыря. С теоретических позиций фармакотерапия должна учитывать характер дисфункции мочевого пузыря (гиперрефлексия детрузора, гиперрефлексия детрузора в сочетании с детрузор-сфинктерной диссинергией или в сочетании со сниженной сократительной способностью детрузора, гипорефлексия детрузора) и назначаться строго дифференцированно. Однако приходится иметь в виду изменчивость уродинамических расстройств при РС, их нередко смешанный характер и частое отсутствие результатов уродинамического обследования. Поэтому на практике подбор лекарственных средств чаще подбирают эмпирически, руководствуясь ведущими симптомами и ориентируясь на их регресс. При подборе терапии необходимо регулярно контролировать объем остаточной мочи в пузыре.

Ургентное недержание мочи в случае негрубой дисфункции мочевого пузыря (учащенное мочеиспускание) начинают лечить путем регуляции питьевого режима: в сутки рекомендуется употреблять до 1800 мл жидкости, ограничивая объем выпитого во вторую половину дня (после обеда) [60]. При этом надо помнить, что ограничение жидкости недопустимо при наличии инфекции мочеполовых путей, которая тоже может проявляться учащенным мочеиспусканием, но требует совершенно иного терапевтического подхода. При дезадаптирующих императивных позывах и ургентном недержании мочи проводят исследование остаточного объема мочи (с помощью УЗИ либо путем катетеризации), если этот объем не превышает 100 мл, назначают антихолинергические препараты, а именно – М-холинолитики [38, 53].

Напомним, что антагонисты М-рецепторов (мускариновые антагонисты) блокируют мускариновые холинорецепторы парасимпатических синапсов мочевого пузыря и нередко обладают также умеренными миотропными спазмолитическими свойствами. Показанием к их назначению служат признаки, свидетельствующие о гиперактивности детрузора (учащенное мочеиспускание, императивное недержание мочи). Побочными действиями препаратов являются сухость во рту, тахикардия, сонливость, запоры. Поскольку М-холинолитики могут вызывать нарушение аккомодации и изменять время реакции, они отрицательно влияют на способность к вождению транспортных средств. Общими противопоказания-

ми к назначению антихолинергических препаратов служат глаукома, аденома предстательной железы, миастения, а также симптомы, свидетельствующие о нарушении эвакуационной функции мочевого пузыря (задержка мочеиспускания, остаточная моча). В некоторых случаях, однако, когда неполное опорожнение пузыря сочетается с гиперактивностью детрузора, допустимо использование М-холиномиметиков на фоне периодической катетеризации пузыря и под строгим контролем объема остаточной мочи. При РС в отечественной практике наиболее широко используют оксибутинин и толтеродин. Оксибутинин назначают внутрь и внутривезикулярно. При пероральном приеме начальная доза составляет 2.5 мг два раза в сутки, при необходимости она может быть постепенно увеличена до 5 мг три раза в день. При возникновении труднопереносимой сухости во рту переходят к внутривезикулярному введению препарата, которое, обладая той же эффективностью, сопровождается меньшими побочными действиями [45, 63]. Инстилляцию проводят путем катетеризации мочевого пузыря; раствор для инстилляций получают путем разведения таблетки 5 мг в 30 мл стерильной воды. Толтеродин назначают в дозе 1–2 мг 2 раза в сутки. Начальная доза составляет 1 мг 2 раза в день, затем она может быть увеличена до 2 мг на каждый прием.

Применение мускариновых антагонистов подавляет непроизвольные позывы к мочеиспусканию, уменьшает их частоту и увеличивает объем мочевого пузыря. Однако при длительном применении антихолинергических препаратов может развиваться нарушение сократительной способности детрузора, что приводит к хронической задержке мочи, способствует развитию уретерогидронефроза и хронической почечной недостаточности. В особенности риск этих осложнений велик при назначении препаратов больным, у которых гиперактивность детрузора сочетается с детрузор-сфинктерной диссинергией или с исходным снижением сократительной способности детрузора. Поэтому в процессе применения М-холинолитиков необходим контроль остаточной мочи в пузыре, в течение первых трех месяцев не реже чем один раз в две недели, в последующем – с периодичностью 1 раз в месяц.

Альтернативой М-холинолитикам в нетяжелых случаях ирритативных расстройств либо при непереносимости мускариновых антагонистов могут служить трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин), которые также обладают холинолитическим эффектом. Amitриптилин назначают в дозах 25–50 мг в сутки, имипрамин – в среднем 25–75 мг в сутки, под контролем самочувствия и побочных эффектов. Трициклические антидепрессанты могут быть также добавлены к антихолинергическим средствам при их неэффективности у пациентов с гиперактивностью детрузора. Сочетанное применение трициклических антидепрессантов и мускариновых

антагонистов способствует повышению емкости мочевого пузыря и снижению его сократительной способности при одновременном повышении тонуса сфинктера уретры [5, 6]. Ограничением к назначению трициклических антидепрессантов служат частые побочные явления (слабость, тремор, аритмия). Необходимо помнить, что прием трициклических антидепрессантов (амитриптилин) значительно усиливает даже легкую задержку мочи.

Для усиления эффекта М-холинолитики могут быть также скомбинированы с миотропными спазмолитиками, с миорелаксантами центрального действия; предпринимаются попытки комбинации нескольких холинолитиков [20]. В наиболее тяжелых случаях, когда холинолитики неэффективны, иногда внутривезикулярно вводят препараты, обладающие нейротоксической активностью – капсаицин, резинфератоксин. В экспериментальных моделях и при исследовании человеческого организма было показано, что С-волокна, ответственные за усиление спинального рефлекса опорожнения пузыря в отсутствие ингибирующих импульсов от вышележащих центров, чувствительны к капсаицину – препарату, получаемому из красного стручкового перца [31, 46]. Капсаицин обладает нейротоксическим действием, разрушая аксоны сенсорных С-афферентов, находящихся в субэпителиальном слое стенки мочевого пузыря. Инстиляция больным РС одного или двух ммоль капсаицина, разведенного в спирте, снижала повышенную сократительную активность детрузора и повышала емкость пузыря на протяжении до 5 месяцев после введения препарата [38]. Капсаицин обладает выраженным раздражающим действием на слизистые, поэтому после инстиляции капсаицина появляется чувство жжения и рефлекторные сокращения пузыря в первые минуты после введения (эти явления уменьшаются после предварительного введения в пузырь лидокаина). Для резинфератоксина подобные побочные действия не характерны. В России на сегодняшний день препараты капсаицин для внутривезикулярного введения и резинфератоксин не зарегистрированы.

В последние годы с целью уменьшения гиперактивности детрузора у больных рассеянным склерозом апробируют современные методы терапии – такие, как электростимуляция большеберцового нерва [8, 41, 59], введение ботулинического токсина типа А в детрузор [42], транскраниальная магнитная стимуляция [28]. К хирургическому лечению гиперактивности детрузора при РС прибегают крайне редко

Ночной энурез и императивные позывы в ночное время относятся к явлениям, крайне затрудняющим жизнь при РС: для больного с нижним парапарезом добраться ночью до туалета чаще всего не под силу. Наиболее эффективным методом терапии в таких случаях является применение на ночь синтетического аналога вазопрессина (антидиуретического гормона), имеющего международное название десмопрессин

[35, 37]. Увеличивая проницаемость почечных канальцев, десмопрессин способствует реабсорбции воды и уменьшению диуреза. Препараты десмопрессина вводят интраназально по 10 микрограмм в каждую ноздрю перед сном. Эффект продолжается 6-8 часов. При отеке слизистой оболочки носа, вазомоторном рините возможно нарушение всасывания препарата. У таких больных его применяют сублингвально (200 мкг на ночь). Препарат может быть использован не только перед сном, но и в течение дня – в случаях, когда предстоит длительная поездка или социально значимое мероприятие [36]. Однако следует учитывать, что препарат рекомендуется назначать всего один раз в сутки, поэтому в случае дневного применения на ночь использовать его нельзя. Основной побочный эффект десмопрессина – развитие гипонатриемии, хотя эта гипонатриемия редко проявляется клиническими симптомами (головной болью, тошнотой, повышением АД, общим недомоганием). Риск гипонатриемии значительно увеличивается с возрастом, поэтому пожилым лицам препарат вообще не назначают. Еще одним неприятным побочным действием могут стать отеки ног, в особенности у обездвиженных пациентов. Другие побочные явления, такие, как конъюнктивит, нарушение слюноотделения, альгодисменорея, встречаются реже. Противопоказаниями к назначению препарата служат анурия, задержка жидкости любой этиологии и состояния, при которых необходима терапия диуретиками. Препараты десмопрессина апробированы в клинике неврологии и нейрохирургии РГМУ [4], отмечено отсутствие побочных действий при хорошем терапевтическом эффекте.

Неполное опорожнение мочевого пузыря, явление при РС весьма частое, но нередко асимптомное, предрасполагает к развитию грозных осложнений со стороны почек и должно быть вовремя устранено. Основным методом лечения является самокатетеризация мочевого пузыря, которую впервые предложил Людвиг Гуттман для больных, перенесших позвоночно-спинномозговую травму [40]. В то время техника самокатетеризации предполагала соблюдение полной асептики. Но в дальнейшем, начиная с 1970-х гг., было продемонстрировано, что даже при несоблюдении условий абсолютной стерильности аутокатетеризация обычно не сопровождается серьезными осложнениями [43, 62], хотя, безусловно, требует чистоты. Некоторых больных не сразу удается убедить в необходимости регулярной самокатетеризации, в таких случаях иногда помогает беседа пациента с теми из больных, кто уже успешно освоил методику и регулярно ею пользуется. Обучение больного проводит медперсонал. Подавляющее число пациентов (по данным L.Vahter и соавт. более 80%) успешно справляются с этой процедурой [61]. Самокатетеризация должна проводиться не реже 2-х раз в сутки. Иногда (при сочетании гиперактивности детрузора и детрузор-сфинктерной диссинергии) проведение катетеризации

Таблица 2
Уровень инвалидизации и методы коррекции дисфункции нижних мочевых путей
(по С.Fower, 2002)

Уровень инвалидизации	Дисфункция мочевого пузыря	Возможные мероприятия по коррекции урологической дисфункции
Нет постоянного неврологического дефицита	Нет нарушений	Не требуются
Нарушение ходьбы	Гиперрефлексия пузыря, сопровождающаяся учащением мочеиспускания и ургентным недержанием мочи.	Определение остаточного объема мочи, если он менее 100 мл, может быть эффективным назначением только антихолинергических средств (например, оксibuтинин).
Ходьба с помощью	Гиперрефлексия пузыря плюс его неполное опорожнение.	Антихолинергические средства для лечения гиперрефлексии и периодическая самокатетеризация, если объем остаточной мочи превышает 100 мл; при ночном энурезе – десмопрессин.
Прикован к инвалидному креслу	Гиперрефлексия пузыря плюс его неполное опорожнение.	Как указано выше, но приходится учитывать, что гиперрефлексия может нарастать, поэтому антихолинергические средства назначать с особой осторожностью; кроме того, нарастающий двигательный дефект может служить препятствием самокатетеризации.
Прикован к постели	Гиперрефлексия пузыря плюс его неполное опорожнение.	Постоянный катетер либо цистостома, либо альтернативные хирургические вмешательства.

может быть затруднено из-за наличия императивных позывов и ургентного недержания мочи. В таких случаях допустимо, параллельно с самокатетеризацией, назначать небольшие дозы антихолинергических препаратов, но делать это надо крайне осторожно, постоянно контролируя остаточную мочу.

Поскольку основными причинами задержки мочи служит детрузор-сфинктерная диссинергия или, реже, гипорефлексия детрузора, самокатетеризация может сочетаться с приемом лекарственных препаратов, расслабляющих сфинктеры пузыря и уретры. При гипертонусе наружного сфинктера уретры и мышц тазового дна (что обычно сочетается с нижним спастическим парапарезом) назначают миорелаксанты центрального действия (баклофен). Снизить тонус шейки мочевого пузыря могут помочь в некоторых случаях альфа-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин). При гипо- или арефлексии детрузора для повышения его тонуса некоторые авторы рекомендуют назначением альфа-адреномиметиков – например, эфедрина [60], холиномиметиков – например, ацеклидина, прозерина, галантамина [13]; другие же считают такую медикаментозную терапию неэффективной [11]. В ряде случаев некоторый эффект может быть достигнут от применения физиотерапии (дарсонвализация области мочевого пузыря) и вибромассажа тазового дна [13, 30]. Опорожнение пузыря путем «выжимания» мочи (надавливание на

нижние отделы живота с искусственным повышением внутрибрюшного давления, или прием Креде) не может считаться безопасным, поскольку гипорефлексия детрузора часто сочетается со спастическим состоянием наружного сфинктера и тазовой диафрагмы, и в таких случаях прием Креде провоцирует рефлюкс мочи и способствует развитию гидронефроза.

В тех нечастых случаях, когда самокатетеризация невозможна (парезы рук либо выраженная атаксия), а медикаментозная терапия неэффективна, прибегают к различным методам оперативного вмешательства (баллонная дилатация наружного сфинктера уретры, трансуретральная резекция наружного сфинктера или имплантация в него стентов), основным побочным эффектом которых может стать недержание мочи. Установка постоянного катетера или наложение цистостомы значительно повышают риск развития урологических инфекций [27], поэтому эти меры принимаются лишь у тяжелых обездвиженных больных, не способных к самокатетеризации [21].

Инфекционные осложнения со стороны мочевых путей при РС могут наблюдаться практически у всех больных, особенно высок их риск при задержке мочи в пузыре, при наличии рефлюкса и при нарушении правил гигиены во время самокатетеризации. Тактика профилактических мероприятий зависит от конкретной ситуации. Если при обследовании больного с повторными уроинфекциями обнаруживается

неполное опорожнение пузыря, а катетеризация не применяется, пациента обучают периодической самокатетеризации. Если же инфекции возникают на фоне регулярного проведения катетеризаций, проверяют правильность их выполнения и соблюдение гигиенических норм, а также рекомендуют обильное питье (в особенности, если потребление жидкости больной сознательно ограничивает). Вместо длительного назначения низких доз антибиотиков, которые, не устраняя инфекцию, лишь вызывают привыкание микроорганизмов, рекомендуют короткие курсы антибиотикотерапии в высоких эффективных дозах при самых первых признаках развития уроинфекции. Предварительно необходимо взять бактериологический анализ мочи на предмет чувствительности к различным антибиотикам, и затем использовать антибиотики, наиболее чувствительные к патогенной флоре. Если, несмотря на эти меры, инфекция не купируется, необходимо назначение консультации уро-

лога и проведение более тщательного урологического обследования (источником персистирующей инфекции могут быть камни или уретральный рефлюкс).

В заключение необходимо отметить, что выбор конкретной тактики ведения больного с уронеурологическими нарушениями при РС зависит не только от характера и выраженности этих нарушений, но и от состояния других неврологических функций при этом тяжелом прогрессирующем заболевании [47]. Так, парезы рук делают невозможной самокатетеризацию, а ограничения мобильности и прикованность к постели ограничивают возможность посещения поликлиники и выполнения УЗИ, которое позволяет контролировать объем остаточной мочи в пузыре. В таблице 2 приведены типичные сочетания общей неврологической дисфункции и дисфункции мочевого пузыря при РС, дана ориентировочная схема мероприятий по коррекции уронеурологических нарушений в зависимости от степени инвалидизации больного.

Литература

1. Богданов Э.И. Дисфункции мочевого пузыря при органических заболеваниях нервной системы (патофизиология, клиника, лечение). Неврологический вестник 1995; 27 (3-4): 28-34.
2. Вишневецкий Е.Л., Лоран О.Б., Вишневецкий А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания.- М. : Москва-Терра, 2001.
3. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от новых знаний к новым методам лечения. Российский медицинский журнал 2001; 1: 4-10.
4. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения.-М., 2001.
5. Демина Т.Л., Станкович Е.Ю. Симптоматическое лечение нарушений функции нижних мочевых путей у больных рассеянным склерозом: Методич. рекомендации. М., 2002.
6. Демина М.Л., Попова Н.Ф. Симптоматическая терапия рассеянного склероза. Consilium Medicum 2002; 4(2): 92-96.
7. Джавад-Заде М.Д., Державин А.М. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря.-М.: Медицина, 1989.
8. Кривобородов Г.Г., Мазо Е.Б., Шварц П.Г. Аффферентная стимуляция тиббиально-го нерва у больных с гиперактивным мочевым пузырем. Урология 2002; 5: 36 – 39.
9. Лопаткин А.Н (ред). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.-М., 1997.
10. Лурье З.Л. Нейрогенные расстройства мочеиспускания. Вопр. практич. урологии. М., 1949: 119-133.
11. Мазо Е.Б., Завалишин И.А., Кривобородов Г.Г., Шварц П.Г. Рассеянный склероз и нарушения мочеиспускания: клиника, диагностика, лечение. Неврологический журнал 2002; 4: 4 – 7.
12. Савченко Н.Е., Мохорт В.А. Нейрогенные расстройства мочеиспускания.-Минск: Беларусь, 1970.
13. Степанов И.О., Спириин Н.Н. (ред). Диагностика и лечение рассеянного склероза: Учебно-методическое пособие. – Ярославль, 2001.
14. Столяров И.Д., Бойко А.Н. (ред). Рассеянный склероз. Диагностика, лечение, специалисты. С-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2008.- 320с.
15. Столяров И.Д., Осетров Б.А. (ред). Рассеянный склероз. С-Петербург, 2002.-176 с.
16. Шварц П.Г. Нарушение акта мочеиспускания у больных рассеянным склерозом ремитирующего течения: Автореф. дисс. ...к.м.н. М., 2004.
17. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина, 2003. - 160 с.
18. Штульман Д.Р. Нейрогенный мочевой пузырь/ В кн. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. (ред). Болезни нервной системы.-Т.1.-М.:Медицина, 2003.- С.167-169
19. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standartization of terminology in lower urinary tract function. Neurourol Urodyn 2002; 21: 167-178.
20. Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert KD. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. Eur Urol 2008; 53(5): 1021-1028.
21. Barnes D.G., Shaw P.J., Timoney A.G. et al. Management of neuropathic bladder by suprapubic catheterization. Br J Urol 1993; 72: 169-172.

22. Barry M., Fowler F.J., O'Leary M. et al. (AUA Measurement Committee): The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 551-554.
23. Betts C.D., D'Mellow M.T., Fowler C. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 245-250.
24. Blaivis J.G., Kaplan S.A. Urologic dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Semin Urol* 1988; 8: 159.
25. Blaivis J.G., Sinha H.P., Zayed A.A.H. et al. Detrusor-external sphincter dyssynergia. *J Urol* 1981; 125: 545.
26. Bradley W.E. Urinary bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology* 1978; 28: 52-58.
27. Cardenas D., Mayo M., King J. Urinary tract and bowel management in the rehabilitation setting. In: R.Braddom (ed). *Physical medicine and rehabilitation.* - W.B.Saunders Company, 1996. -P.555-579.
28. Centonze D, Petta F, Versace V, Rossi S, Torelli F, Prosperetti C, Rossi S, Marfia GA, Bernardi G, Koch G, Miano R, Boffa L, Finazzi-Agrò E. Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13(2): 269-71.
29. Chancellor M.B., Blaivis J.G. Multiple sclerosis. *Prob Urol* 1993; 7(1).-P.15-33.
30. Das Gupta P., Flanagan C., Goodwin R.J., Fowler C.J. Emptying the neurogenic bladder. *Br J Urol* 1997; 80: 234-237.
31. De Croat W., Kawatani T., Hisamitsi T. Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J Auton Nerv Syst* 1990; 30: S.71-S78.
32. De Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 2007; 13(7): 915-28.
33. Del Popolo G, Panariello G, Del Corso F, De Scisciolo G, Lombardi G. Diagnosis and therapy for neurogenic bladder dysfunctions in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2008; 29 Suppl 4: 352-355.
34. Erickson R. Autonomic hyperreflexia: pathophysiology and medical management. *Arch Phys Med Rehab* 1980; 61: 431-440.
35. Hilton P., Hertogs K., Stanton S. The use of desmopressin for nocturia in women with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 854-855.
36. Hoverd P.A., Fowler C.J. Desmopressin in the treatment of daytime urinary frequency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 778-780.
37. Ferreira E., Letwin S.R. Desmopressin for nocturia and enuresis associated with multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 114-116.
38. Fowler C. Bladder dysfunction in multiple sclerosis: causes and treatment. *MS Forum: the International MS Journal* 1995; 1 (3): 99 -107.
39. Fowler C., van Kerrebroeck P., Nordendo A. et al. Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 986-989.
40. Guttmann L., Frankel H. The value of intermittent catheterization in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 1966; 4: 63-84.
41. Kabay SC, Yucel M, Kabay S. Acute effect of posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis: urodynamic study. *Urology*. 2008; 71(4):641-645.
42. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, Apostolidis A, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007; 62(5):452-457
43. Lapidus J., Diokno A.C., Lowe B.S. Follow up on unsterile, intermittent self-catheterization. *J Urol* 1974; 111: 184-187.
44. Lemack GE, Frohman E, Ramnarayan P. Women with voiding dysfunction secondary to bladder outlet dyssynergia in the setting of multiple sclerosis do not demonstrate significantly elevated intravesical pressures. *Urology*. 2007; 69(5):893-897.
45. Maderbacher H., Jild G. Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. *Paraplegia* 1991; 29: 84-90.
46. Maggi C.A., Santicoli P., Borsini F. et al. The role of the capsaicin-sensitive innervation of the rat urinary bladder in the activation of micturition reflex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 1986; 322: 276-283.
47. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T, Campagnolo D. Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms. *Neurology*. 2007; 68(23):1971-1978.
48. Mayo M.E., Chetner M.P. Lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Urology* 1992; 39: 67.
49. McCombe PA, Gordon TP, Jackson MW. Bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2009; 9(3): 331-40.
50. McLellan F.C. The neurogenic bladder. -Springfield, Ill, Thomas, 1939. -P.57-70, 116-185
51. Miller H., Simpson C.A., Yeates W.K. Bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Br Med J* 1995; 1: 1265-1269.
52. Motta R, de Carvalho ML. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis patients: the nurse's point of view. *Neurol Sci*. 2008; 29 Suppl 4:356-9.
53. Nordendo A., van Kerrebroeck P., van Poppel H. et al. Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1137.
54. Nortvedt MW, Riise T, Frugård J, Mohn J, Bakke A, Skår AB, Nyland H, Glad SB, Myhr KM. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler*. 2007; 13(1):106-12.

55. O'Leary M. Evaluating symptoms and functional status in benign prostate hyperplasia. Br J Urol 1995; 76: 25.
56. Pellat GC. Neurogenic continence. Part 1: pathophysiology and quality of life. Br J Nurs. 2008; 17(13): 836-841.
57. Petersen T., Pedersen N. Neurourodynamic evaluation of voiding dysfunction in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand 1984; 69: 402-411.
58. Sirls L.T., Zimmern P.E., Leach G.E. Role of limited evaluation and aggressive medical management in multiple sclerosis: a review of 113 patients. J Urol 1994; 151: 946.
59. Tanagho E., Schmidt R., Orvis B. Neural stimulation for control of voiding dysfunction: a preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. J Urol 1989; 142: 340-345.
60. 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.
61. Vahter L., Zopp I, Kreegipuu M, Kool P, Talvik T, Gross-Paju K. Clean intermittent self-catheterization in persons with multiple sclerosis: the influence of cognitive dysfunction. Mult Scler 2009; 15(3): 379-84.
62. Webb R.J., Lawson A.L., Neal D.E. Clean intermittent self-catheterization in 172 adults. Br J Urol 1990; 65: 20-23.
63. Weese D., Roskamp D., Leach G. et al. Intravesical oxybutynin chloride: experience with 42 patients. Urology 1993; 41: 527-530.
64. Wein A.J.. Neuromuscular dysfunction of lower urinary tract// In: Walsh P, Vaughan E., Wein A. Campbell's Urology.-USA:W.B.Saunders Company, 1998.-P.905- 1005.

Поступила в марте 2009 г.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РАСТЕНИЙ-ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
СЕМЕЙСТВО РОЗОЦВЕТНЫЕ ROSACEAE, РОД ЛАБАЗНИК FILIPENDULA

О.Д.Барнаулов

Институт мозга человека им.Н.П.Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург

THE COMPARATIVE ESTIMATION OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF CEREBROPROTECTIVE PLANTS WHICH HAVE PERSPECTIVE IN TREATING OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS
FAMILY ROSACEAE, GENUS FILIPENDULA

O.D.Barnaulov

The Institute of the Human Brain n.a. N.P. Bechtereva RAS, St-Petersburg

Представители рода Лабазник широко используются в народной медицине по многочисленным показаниям. Проведена сравнительная оценка церебропротективных свойств настоев и отваров различных частей 6 видов лабазника, спиртовых экстрактов, флавоноидной фракции, двух флавоноидов из лабазника вязолистного. Некоторые фитопрепараты повышали толерантность мышей к нейротоксическому действию судорожных и холиномиметических ядов, не защищая полностью от судорог. Они снижали смертельное и судорожное действие максимального электрошока, а также препятствовали повреждению и ускоряли восстановление нормальных условно- и безусловно рефлекторных форм поведения животных. Этанольные экстракты, фракции флавоноидов, 2 флавоноида были неэффективны. Настои цветков лабазника вязолистного и л. обнаженного оказывали наиболее сильное и воспроизводимое церебропротективное действие. Они были эффективны на моделях гипоксической и гиперкапнической гипоксии. Эти настои снижали интенсивность и длительность генетически детерминированных аудиогенных судорог у крыс. Цветки л. вязолистного включали в 93% поликомпонентных, персонифицированных сборов при лечении 380 больных рассеянным склерозом. Фитотерапия настоями этих сборов позволяла избежать инвалидизации больных, продлевала ремиссии до 11 лет. Приведены 2 клинических случая эффективности и составы поликомпонентных сборов.

Ключевые слова: фитотерапия, церебропротективные растения, рассеянный склероз.

The representatives of genus *Filipendula* are widely used for numeral prescriptions in folk medicine. Cerebroprotective properties of infusions, decoctions different parts 6 species *Filipendula*, ethanol extracts, flavonoid fraction and 2 flavonoides *F. ulmaria* were comparatively estimated. Some plant drugs increased mice tolerance to neurotoxic action of convulsive and cholinomimetic poisons but never demonstrated effect of full defence. They decreased mortal and convulsive action of maximal electric shock, preserved injuring and accelerated restoration of normal condition and unconditional reflex forms mice behavior. Ethanol extracts, flavonoid fractions and 2 flavonoides were not effective. Infusions flores *F. ulmaria* and *F. denudata* rendered the strongest, the more reproducible cerebroprotective action. They were effective on the models of hypoxic and hypercapnic hypoxia. These infusions decreased intensity and duration of genetic determined audiogenic convulsions in rats. Flores *F. ulmaria* were included at 93% polycomponent, personificated species for treating 380 patients with multiple sclerosis. Phytotherapy with infusions of such plant compositions prevented disability and prolonged remissions till 11 years. The plant compositions and clinical 2 cases of their effectiveness are given.

Key words: phytotherapy, cerebroprotective plants, multiple sclerosis.

В народной славянской медицине, в Западной Европе, к примеру, во Франции, Германии, США [1,17,18,20,22] популярны цветки и листья лабазника вязолистного *Filipendula ulmaria*, который на Руси имеет другое, более принятое название – таволга (растет по «волглым» местам). «Таволожный чай» пьют при

мышечной усталости, для быстрого восстановления при мышечных болях, например, после покоса, для утоления жажды как в жару, так и при лихорадках. Он является общепринятым противопростудным, потогонным, противовоспалительным, разрешающим средством. В связи с этим его применяют по широчай-

шему спектру показаний при различных воспалительных заболеваниях вне зависимости от локализации очага воспаления: при фарингитах, ларингитах, стоматитах (отмечена высокая эффективность полосканий), тонзиллитах, ангинах, трахеитах, бронхитах, пневмониях, туберкулезе легких, артритах, гастритах, холецистите, панкреатите, аднекситах [1,2,3,18] и т.д. Воспаление – очевидный, общепризнанный патогенетический компонент образования бляшки при рассеянном склерозе (РС), что уже позволяет задействовать л. вязолистный в ряду так называемых противовоспалительных растений: корень солодки, листья малины, ивы шалфея, цветки ромашки, липы, тысячелистника, календулы, надземная часть череды, зверобоя и другие. Противовоспалительные и антипролиферативные, то есть собственно противовоспалительные свойства фоновы для лекарственных растений [2]. Применение приведенного блока в составе поликомпонентных сборов и других видов (льнянка, имбирь, куркума, кардамон, хвощ, классические адаптогены, гепатопротекторы) дает высокий эффект при полном отсутствии побочных явлений, свойственных стероидным и нестероидным противовоспалительным медикаментам. Более того, их токсическое действие этот блок растений смягчает или купирует [1,3,4].

Анализ литературы позволяет выделить для различных частей л. вязолистного ряд показаний к применению, имеющих отчетливое отношение к неврологии: в странах Западной Европы – общеукрепляющее [20], проявляет седативные свойства [1,17,18], эффективен при энцефалитах, эпилепсии, бешенстве, испуге, различных неврозах, укусах ядовитых змей [1,3,12,13,14,17,18,19]. Детоксикационные, диуретические свойства л. вязолистного общеизвестны и экспериментально верифицированы [1]. Приятный запах, вкус таволожного чая нашел отражение в народных названиях: медунишник, meadowsweet, honey-wine herb [22], в применении его в качестве отдушек для пива, прочих напитков и для настаивания вина. Л. вязолистный был одним из центральных объектов наших исследований, внедрен нами в практику [1], а потому приведенная литература является отчасти своеобразным самообзором. Данные о противоальтернативном, гастропротективном, антиоксидантном, противодиабетическом, гепатопротективном действии способности ускорять процессы регенерации опубликованы нами ранее [1–3,5–9,15,16]. Цель настоящей работы – экспериментальная сравнительная оценка церебропротективных свойств препаратов из 6 видов лабазника.

Материал и методы исследований

Изучали некоторые фармакологические свойства препаратов из следующих видов:

1. Лабазник вязолистный *Filipendula ulmaria*. Сравнивали активность свежеприготовленных 1:10 настоев из цветков, листьев и отвара из корней, сухих

спиртовых экстрактов из этих частей растения, суммы флавоноидов из цветков, флавоноидов кверцетина и спиреозида (4'-гликозида кверцетина).

2. Лабазник обнаженный *Filipendula denudata* – те же водные экстенпоральные извлечения из цветков, листьев, корней.

3. Лабазник дланевидный *Filipendula palmata* – те же водные извлечения из тех же трех частей растения.

4. Лабазник обыкновенный *Filipendula vulgaris* (*F. hexahetala*) – те же водные извлечения из тех же трех частей растения.

5. Лабазник степной *Filipendula steposa* – настои из цветков и листьев.

6. Лабазник камчатский *Filipendula camchatica* – настои из цветков и листьев.

Острую токсичность определяли при 5-кратном в течение суток энтеральном (через зонд) введении самцам 20-25 г мышей линии SHR настоев или отваров 1:10 по 5 г/кг в пересчете на сухое сырье (суммарно 25 г/кг за сутки), рассчитывая на максимальное насыщение животных препаратами. Сухие спиртовые экстракты, сумму флавоноидов, сами флавоноиды вводили в виде эмульсии на 10% Tween-80 в дозах 50, 100 и 150 мг/кг также в желудок через зонд однократно.

Учитывая сведения об эффективности видов лабазника при эпилепсии, изучили антиконвульсантную активность фитопрепаратов общепринятыми методами с предварительным однократным или курсовым (7-10 дней) энтеральным их введением в дозах 5 г/кг (в пересчете на сухое сырье) для водных извлечений, а для прочих препаратов – по 100 мг/кг. В контроле мышам вводили в равных объемах (0,5 мл/10 г) воду или 10%-ную эмульсию Tween-80. Методы сравнения антиконвульсантной активности общеприняты и описаны нами ранее [1,4]:

1. Титрование судорожно-смертельной дозы 0,5% раствора коразола при медленном введении его в хвостовую вену мыши.

2. Определяли латентный период судорог и гибели мышей при внутрибрюшинном введении раствора стрихнина (2 мг/кг).

3. С помощью сконструированных нами пероральных электродов [1] вызывали максимальный электрошок (МЭШ), стандартно используемый для тестирования антиконвульсантной активности. Регистрировали количество выживших и без тонических судорог животных.

4. Раствор тиосемикарбазида, блокатора синтеза ГАМК, инъекцировали мышам внутривенно в судорожно-смертельной дозе (17 мг/кг), учитывая латентный период и время жизни животных.

5. Антиконвульсантную активность некоторых фитопрепаратов изучили на крысах линии Крушинского-Молодкиной [4] при однократном и 7-дневном введении препаратов, регистрируя латентный период первой реакции на сильный звук, судорог,

а также интенсивность их в баллах. Генетически закрепленные аудиогенные судороги впервые использованы нами для изучения активности фитопрепаратов.

6. Вспомогательное значение имели эксперименты с никотиновыми (0,6 мг/кг внутривенно) судорогами или ареколиновым (10 мг/кг подкожно) тремором, выявляющие наличие или отсутствие центральных Н- и М-холинолитических свойств соответственно.

Влияние фитопрепаратов на восстановление нарушенного исследовательского поведения мышей в открытом поле изучали предложенным нами методом преимущественно через 20 мин после умеренной электротравмы (8-12 мА, 3-10 сек, 50 Гц), осуществляемой разработанными нами пероральными электродами, в отдельных опытах – при максимальном электрошоке (МЭШ) или при коразоловом шоке (60 мг/кг подкожно). Сравнительную оценку влияния препаратов на амнезию условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) после МЭШ изучали общепринятым методом [4]. Церебропротективные свойства ноотропов изучали на моделях гипоксии. Антигипоксическую активность препаратов изучали на трех моделях: гипобарическая гипоксия, гипоксия с гиперкапнией, гемическая гипоксия – ранее описанными методами [1,16]. При статистической обработке результатов использовали критерий Фишера-Стьюдента – t , а также непараметрические методы статистики: критерий χ^2 и критерий Вилкоксона-Манна-Уитни – U . В тексте и таблицах приведены значения средних \pm доверительный интервал.

Результаты и их обсуждение

При многократном энтеральном введении достичь даже минимальных токсических дозировок водных и других извлечений из видов лабазника не удалось. При 1-2-кратном введении их внутрь по 5 г/кг в пересчете на массу сухого сырья ни одно из водных извлечений не снижало двигательный компонент ориентировочного рефлекса (ДКОР) мышей в открытом поле. Из этого был сделан вывод об отсутствии нейротоксических свойств у изучаемых препаратов. Они не были обнаружены у чистых флавоноидов и спиртовых экстрактов из различных частей л. вязолистного. Очевидно, что как используемые в традиционных и народных медицинах водные извлечения из различных частей видов лабазника, так и привнесенные научно-европейской медициной лекарственные формы (спиртовые экстракты, сумма флавоноидов, чистые вещества) не деформируют адаптацию к новизне, не снижают ДКОР, не оказывают угнетающего влияния на ЦНС, чем положительно отличаются от многих групп медикаментов: транквилизаторов, нейролептиков, антиконвульсантов, снотворных, центральных холинолитиков, анальгетиков, антигистаминных средств, психостимуляторов и других.

При однократном превентивном введении внутрь только настои цветков л. вязолистного и л. камчатского достоверно в равной мере увеличили

судорожно-смертельную дозу коразола на 14 и 16% соответственно (табл.1). Для настоя цветков л. вязолистного этот результат воспроизведен многократно, а для второго препарата он был непостоянен. Учитывая тот факт, что превентивное однократное введение 5-10 мг/кг седуксена (внутри в растворе), а также барбитуратов [1] полностью спасают животных от судорог и гибели при внутривенной инъекции 1 мл 0,5% раствора коразола, едва ли можно считать эти настои антиконвульсантами средствами. При курсовом 10-дневном введении значительно расширился круг эффективных фитопрепаратов (табл.1). Эффективны были настои цветков и листьев л. вязолистного, л. обнаженного, цветков л. дланевидного, л. камчатского, отвар корней л. обыкновенного. Обращает внимание повторяемость эффективности настоев цветков для разных видов лабазника. Наиболее активны настои цветков л. вязолистного и л. камчатского, достоверно превосходящие наименее активный отвар корней л. обыкновенного. Существенное значение для тактики фитотерапии имеет повышение эффективности настоя л. вязолистного при многодневном введении в сравнении с одноразовым с 14 до 83%. Однако и при многодневном введении фитопрепараты не дают эффекта полной защиты, а следовательно, не могут быть причислены к классическим антиконвульсантам. Правильнее трактовать полученные эффекты как повышение резистентности к судорожно-смертельному действию коразола, как проявление антитоксических свойств [3]. Аналогичные свойства проявили применяемые, подобно таволожному чаю, при эпилепсии и деструктивных заболеваниях мозга отвары наземных частей видов шикши [4], а также, как это ни парадоксально, препараты классических фитоадаптогенов: женьшеня, элеутерококка, аралии, заманихи, акантопанакса и других [1], ошибочно причисляемых к психостимуляторам. Такие результаты при общем их обзоре подкрепляют теорию состояния неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) организма, достигаемого с помощью адаптогенов и других растений. Теория СНПС, созданная великим русским фармакологом Н.В.Лазаревым и его школой, получает все новые и новые подтверждения своей состоятельности. По масштабности, теоретической и практической значимости она стоит в одном ряду и теснейшим образом связана с теорией адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы Л.А.Орбели, теорией общего адаптационного синдрома Г.Селье. Теория СНПС – один из мощных фундаментов фитотерапии, обосновывающих и позволяющих прогнозировать ее высокую эффективность.

При инъекции супрамаксимальной судорожно-летальной дозы стрихнина однократное введение всех препаратов было неэффективно, но при 7-дневном курсовом введении латентный период судорог и время жизни мышей удлинени настои цветков л. вязолистного, л. обнаженного, л. дланевидного, л. степного, а

Таблица 1.

Сравнительная оценка влияния препаратов из растений рода Лабазник на судорожно-смертельную дозу коразола при ее внутривенном титровании.

Вид и часть растения	Препарат	Однократное введение.		10-дневное введение.	
		LD 100 коразола		LD 100 коразола	
		в мг/кг	в процентах	в мг/кг	в процентах
Контроль	вода	87,0±8,0	100±9,2	68,5±15,5	100±22,6
Лабазник вязолистный,					
цветки	настой	99,0±6,5*	114±7,5*	125,0±20,0*	183±29,4*
листья	настой	92,5±7,2	106±8,2	97,1±7,1*	147±10,8*
корни	отвар	89,7±6,8	103±7,8	82,5±14,3	120±20,9
Л. обнаженный,					
цветки	настой	91,0±14,5	105±16,6	111,0±15,0*	162±22*
листья	настой	94,2±12,0	108±13,7	90,2±10,5*	132±15,3*
корни	отвар	89,0±8,5	102±9,8	88,7±12,0	124±17,5
Л. дланевидный					
Цветки	настой	92,0±8,0	106±9,2	96,0±21,0*	140±31*
Листья	настой	88,5±7,5	102±8,6	89,7±11,1	131±16,2
Корни	отвар	84,9±6,7	97,6±7,7	86,3±13,2	126±19,2
Л. камчатский					
Цветки	настой	101,3±7,7*	116±8,9*	121,1±14,5*	177±21,2*
Листья	настой	94,5±8,3	109±9,5	92,5±9,3	135±13,6
Л. степной					
Цветки	настой	85,9±7,0	99±8,0	90,0±14,5	131±31,2
Листья	настой	91,0±7,9	105±9,1	85,5±10,2	125±14,9
Л. обыкновенный					
Цветки	настой	88,7±11,0	101±12,6	83,5±9,2	122±13,4
Листья	настой	96,2±9,5	111±10,9	89,0±10,5	130±15,3
Корни	отвар	85,0±7,0	98±8,0	93,5±11,7*	136±17,1*

Примечания: 1) приведены значения средних ± доверительный интервал; 2) звездочкой отмечены результаты, достоверно отличающиеся от контроля по критерию Фишера-Стьюдента при $p \leq 0,05 - 0,01$; 3) в группах использовано от 12 до 35 (контроль) мышей; 4) препараты водили внутрь через зонд в течение 10 дней по 5 г/кг в сутки в пересчете на массу сухого сырья; 5) сухие спиртовые экстракты, суммарная фракция флавоноидов и сами флавоноиды были неэффективны, цифровой материал опущен.

также отвары корней л. вязолистного и л. обыкновенного. В этом тесте, как и в предыдущем, опять-таки имели преимущество настои цветков. Наиболее активен настой цветков л. вязолистного, продливший время жизни мышей в 3 раза. Ноотропил в высоких дозах был равноэффективен (табл.2). Еще меньшее количество фитопрепаратов было эффективно при судорогах, вызванных тиосемикарбазидом. Препараты цветков и корней л. вязолистного, цветков л. дланевидного конкурируют по эффективности с ноотропилом в дозе 200 мг/кг, но уступают седуксену, который в дозе 10 мг/кг полностью предупреждал судороги и гибель мышей. Очевидно, что фитопрепараты не являются конкурентными антагонистами стрихнина и тиосемикарбазида и лишь повышают толерантность к ним, как и ранее к коразолу. В отношении повышения резистентности к судорожным ядам с различным механизмом действия мы наблюдаем феномен неспецифичности, что согласуется с теорией СНПС и подкрепляет ее.

В следующем общепринятом тесте судороги, вызванные МЭШ, у половины мышей предотвратил настой цветков л. вязолистного. Эффективны были водные извлечения из его листьев и корней. Настои цветков л. обнаженного и л. дланевидного предупреждали судороги у 1/3 мышей. Достоверную противосудорожную активность при МЭШ проявили также настои цветков л. камчатского и листьев л. дланевидного. Проявление активности преимущественно настоями цветков 4-х видов лабазника, но в наибольшей мере настоем цветков л. вязолистного совпадает с результатами предыдущих тестов. Еще больший интерес представляет способность этого настоя значительно повышать выживаемость животных после МЭШ. В контроле она равна 23,3%, а на фоне настоя цветков л. вязолистного повышается до 75%. Кроме того, всего лишь 2 фитопрепарата обусловили достоверное повышение выживаемости животных после МЭШ: настои цветков л. обнажен-

Таблица 2.

Сравнительная оценка влияния препаратов из растений рода Лабазник при превентивном курсовом введении на судорожно-смертельное действие стрихнина и тиосемикарбазида

Вид, часть растения, препарат (число мышей при инъекции стрихнина и тиосемикарбазида)	Латентный период стрихниновых судорог в мин	Время жизни после инъекции стрихнина в мин	Время жизни после инъекции тиосемикарбазида в мин
Контроль (28 и 104)	3,0 ± 0,4	4,1 ± 0,5	60,2 ± 3,2
Лабазник вязолистный, настои			
цветков (12 и 18)	8,5 ± 2,1*	12,7 ± 6,5*	72,3 ± 9,6*
листьев (10 и 15)	4,1 ± 1,8	5,2 ± 1,9	62,4 ± 9,7
отвар корней (12 и 21)	5,0 ± 1,1*	6,8 ± 2,2*	76,9 ± 7,4*
Лабазник обнаженный, настои			
цветков (12 и 16)	5,8 ± 1,1*	8,1 ± 2,6*	66,1 ± 8,5
листьев (12 и 17)	4,0 ± 1,2	5,4 ± 1,9	60,6 ± 12,3
отвар корней (12 и 10)	4,1 ± 1,0*	5,9 ± 2,2*	67,8 ± 10,5
Лабазник дланевидный, настои			
цветков (12 и 15)	4,1 ± 1,0*	6,1 ± 1,4*	74,0 ± 8,6*
листьев (12 и 14)	3,7 ± 0,8	4,9 ± 1,2	62,9 ± 16,3
отвар корней (10 и 21)	3,5 ± 0,8	4,8 ± 1,0	53,0 ± 3,6
Лабазник камчатский, настои			
цветков (10 и 17)	3,9 ± 0,6	5,1 ± 1,2	64,3 ± 12,3
листьев (10 и 12)	3,3 ± 0,6	4,6 ± 1,2	63,2 ± 11,7
Лабазник степной, настои			
цветков (10 и 10)	3,3 ± 0,7	5,3 ± 1,2*	60,7 ± 8,6
листьев (10 и 10)	3,9 ± 0,6	5,0 ± 0,9	61,6 ± 9,0
Лабазник обыкновенный, настои			
цветков	3,8 ± 0,8	4,9 ± 0,9	68,1 ± 11,0
листьев	3,4 ± 0,9	4,8 ± 0,9	66,5 ± 8,6
отвар корней	4,2 ± 0,9*	5,3 ± 1,0*	66,9 ± 9,5
Ноотропил 100 мг/кг (10)	4,3 ± 0,7*	8,8 ± 6,3*	
200 мг/кг (10 и 15)	4,3 ± 0,9*	9,2 ± 6,3*	77,0 ± 16,7*
500 мг/кг (10)	4,3 ± 0,6*	10,6 ± 7,8 *	

Примечания: 1) приведены значения средних ± доверительный интервал; 2) звездочкой отмечены достоверные различия с контролем; 3) препараты вводили через зонд в желудок в суточной дозе 5 г/кг в пересчете на массу сухого сырья в течение 7 дней; 4) флавоноиды и экстракты были неэффективны.

ного и л. дланевидного (табл. 3). Сохранение условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) после МЭШ – обязательный тест при поиске ноотропов, церебропротекторов. Он с успехом был применен для обнаружения церебропротективных свойств экстракта корней элеутерококка колючего и других классических фитоадаптогенов [1,4]. Если в контроле весьма незначительное количество животных (6%) сохраняло эту форму нормального условно-рефлекторного поведения животных, то на фоне курсового превентивного введения настоев цветков л. вязолистного, л. дланевидного, л. обнаженного и л. камчатского амнезия УРПИ была предупреждена у 50, 55, 45, и 25% мышей соответственно. Акцентируем внимание на эффективности настоев именно из цветков растений. Из других фитопрепаратов умеренную, но достоверную активность проявил лишь настой листьев л. вязолистного. В опытах с МЭШ спиртовые экстракты и флавоноиды были неэффективны.

При внутривенной инъекции мышам раствора никотина (0,6 мг/кг) в контроле более 3 мин не выжило ни одно животное из 50. На фоне курсового превентивного введения настоя цветков л. вязолистного это количество увеличилось до 23 из 50 ($p < 0,001$). Остальные фитопрепараты были неэффективны. Для сравнения: в этом тесте настой корневища валерианы, несомненный церебропротектор, продлил время жизни лишь 12 мышей из 50. Преимущество настоя цветков л. вязолистного достоверно ($\chi^2=4,49$; $p < 0,05$). Предварительное однократное введение раствора центрального Н-холинолитика педифина (50 мг/кг) или Н-холинолитика центрального и периферического (ганглиоблокирующего) действия изоприна (20 мг/кг) обусловило выживаемость и отсутствие судорог у всех мышей. Следовательно, фитопрепараты нельзя считать центральными Н-холинолитиками, поскольку они лишь в незначительной степени повышают резистентность животных к токсическому действию никотина. Аналогия с предыдущими тестами очевидна.

Таблица 3.

Сравнительная оценка влияния фитопрепаратов из растений рода Лабазник на выживаемость, судороги у мышей и амнезию условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) при максимальном электрошоке (МЭШ).

Часть и вид растения, препарат	Количество мышей			
	в группе	выжило	без судорог	без амнезии УРПИ
Контроль МЭШ	86	20	0	5 из 83
Лабазник вязолистный, настои: цветков	40	30*	20*	15 из 30*
листьев	40	13	8*	5 из 20*
отвар корней	30	12	10*	4 из 20
Лабазник обнаженный, настои цветков	30	15*	10*	9 из 20*
листьев	30	8	4	4 из 20
отвар корней	20	5	0	2 из 20
Лабазник дланевидный, настои: цветков,	30	16*	10*	11 из 20*
листьев,	30	7	6*	4 из 20
отвар корней	20	2	2	2 из 20
Лабазник камчатский, настои цветков,	20	4	4*	5 из 20*
листьев	20	1	0	1 из 20
Лабазник степной, настои цветков,	20	2	0	4 из 20
листьев,	20	2	0	3 из 20
Лабазник обыкновенный, настои: цветков,	20	3	0	4 из 20
листьев,	20	4	0	4 из 20
отвар корней	20	7	3	4 из 20

Примечания: 1) отвары и настои вводили внутрь по 5 г/кг/сутки в пересчете на сухое сырье в течение 7 дней; 2) * – различия с контролем достоверны по критерию χ^2 . Прочие примечания смотри в таблице 2.

Длительность тремора, вызванного у мышей центральным М-холиномиметиком ареколином, уменьшал лишь настой цветков л. вязолистного с $13,9 \pm 2,1$ мин в контроле до $8,7 \pm 1,8$ мин. Центральный М-холинолитик метамизил [11] в дозе 5 мг/кг при однократном введении полностью предупреждал этот тремор у всех мышей. Очевидно, что изучаемый препарат не является центральным М-холинолитиком и лишь повышает толерантность к нейротоксическому действию ареколина. Холинолитическая активность впервые была обнаружена у алкалоидов различных растений (дурмана, белладонны, скополии). Растения рода *Filipendula* не содержат алкалоидов [18]. Таким образом, специфическая антиконвульсантная, холинолитическая активность, тропность к NMDA рецепторам были отвергнуты как обоснование многовекового применения различных представителей этого рода, но преимущественно цветков л. вязолистного при эпилепсии, бешенстве, энцефалите и параличах различной этиологии. Наличие церебротективных свойств, обнаруженное на модели МЭШ, подтвердили в последующих экспериментах.

В таблице 4 представлены результаты сравнения способности фитопрепаратов ускорять восстановление исследовательского поведения, адаптации к новизне, павловского рефлекса «что такое?» у мышей через 20 мин. после умеренной электротравмы, которая в отличие от МЭШ не вызывала судорог и гибели животных, но сразу же приводила к полной утрате двигательного компонента ориентировочного рефлекса (ДКОР). Даже через 20 мин в контроле из 22 мышей 9 не осуществляли ориентировочных вставаний, а 6 – переходов. Среднее количество переходов и вставаний было в 2 и более раз снижено по сравнению с интактными животными. Восстановление ДКОР ускоряли с той же закономерностью, что в предыдущих экспериментах, настои цветков л. вязолистного, л. обнаженного, л. дланевидного и в меньшей мере л. камчатского. Значительно ускорял репарацию ДКОР отвар корней л. вязолистного, и лишь по 1-2 показателям из 4 проявили активность отвары корней л. обнаженного и л. дланевидного. Наиболее высокий результат получен при использовании ноотропила (100 мг/кг 7 дней), но разброс данных был так велик, что достоверных различий с наиболее эффективными фитопрепаратами не

Таблица 4.

Сравнительная оценка влияния превентивного курсового введения препаратов из растений рода Лабазник на восстановление исследовательского поведения мышей в открытом поле, нарушенного умеренной электротравмой.

Вид и часть растения, препарат	количество животных			среднее количество	
	в группе	без вставаний	без переходов	вставаний	переходов
Интактные животные	30	0*	0*	13,2 ± 1,7*	18,9 ± 2,1*
Контроль электротравмы	22	9	6	7,2 ± 1,6	7,4 ± 2,0
Лабазник вязолистный, настои: цветков,	21	2*	1*	13,2 ± 2,5*	14,5 ± 2,6*
листьев,	15	3	3	8,9 ± 3,1	10,0 ± 3,5
отвар корней	18	0*	0*	11,2 ± 2,2*	12,1 ± 2,7*
Лабазник обнаженный, настои: цветков,	19	0*	0*	11,6 ± 2,3*	12,0 ± 2,3*
листьев,	17	3	3	7,8 ± 2,4	7,7 ± 2,5
отвар корней	15	4	3	9,1 ± 1,8	11,7 ± 2,8*
Лабазник дланевидный, настои: цветков,	15	0*	0*	10,7 ± 2,6*	13,6 ± 3,0*
листьев,	14	4	3	5,1 ± 1,5	5,8 ± 2,3
отвар корней	13	1*	1*	6,4 ± 1,9	9,4 ± 3,6
Лабазник камчатский, настои цветков,	17	3	1*	9,5 ± 3,7	11,5 ± 4,1*
листьев	17	4	3	7,8 ± 2,2	8,0 ± 2,3
Ноотропил по 100 мг/кг внутри 7 дней	20	2*	1*	18,9 ± 9,7*	20,5 ± 10,3*

Примечания: 1) настои и отвары из л. степного, л. обыкновенного, а также экстракты и флавоноиды были неэффективны; 2) * – различия с контролем достоверны по критериям χ^2 и t; 3) прочие примечания смотри в предыдущих таблицах.

зарегистрировано. В опытах с нарушением исследовательского поведения после МЭШ или инъекции коразола получены сходные результаты, что подтверждает неспецифичность положительного влияния фитопрепаратов на процессы репарации функций ЦНС, их независимость от характера повреждающего воздействия. Таким образом, нами доказано, что в основе применения при различных деструктивных заболеваниях мозга того же «таволожного чая», продемонстрировавшего в опытах наиболее высокую и воспроизводимую на разных моделях эффективность, лежит некая-то специфическая (противосудорожная, миорелаксантная, холинолитическая, транквилизирующая, психотоническая) активность, а способность ускорять восстановление и препятствовать утрате нормальных форм поведения животных. В сочетании с полученными нами данными о высокой антиоксидантной активности, о способности «таволожного чая» (настоя цветков л. вязолистного) мобилизовать ферментную антиоксидантную защиту в тканях мозга [15,16] представленные результаты позволяют утверждать высокие антидеструктивные, церебропротективные свойства ряда изученных препаратов.

Последующее ограничение спектра изучаемых фитопрепаратов с расчетом на их доступность требует краткого экскурса в природоохранные соображения, ресурсоведение [18], данные этноботаники. Препараты из корней растений не конкурируют по частоте проявления церебропротективной активности с препаратами из цветков. Кроме того, уничтожение корней и корневищ нанесет ущерб природным ресурсам видов лабазника, поскольку размножаются они не только семенами. В этноботанике, а на сегодняшний день в научной медицине, в фитотерапии различных стран используют цветки л. вязолистного. Обоснованность такого применения доказана нашими экспериментами. Справедливости ради, следует отметить некоторую искусственность выделения л. обнаженного в отдельный вид. Произрастает он в одних куртинах с л. вязолистным. В народной медицине их собирают вместе, не затрудняясь рассматриванием опушенности (*F. ulmagia*) или неопушенности (*F. denudata*) обратной стороны листьев. Их фармакологические свойства весьма сходны, что опять-таки подкрепляет правомерность их совместного эмпирического использования. Ограниченный ареал л. камчатского, а

также л. дланевидного (Восточная Сибирь, Дальний Восток) является серьезным препятствием для внедрения в практику. Л. вязолистный и л. обнаженный имеют широчайший ареал: Европейская часть, Кавказ, вся Сибирь, Средняя Азия. Ресурсы соцветий, имеющих большую фитомассу, неисчерпаемы и ежегодно возобновляются. Фитомасса цветков прочих видов лабазника невелика, а по активности они уступают двум доминирующим видам. Таким образом, по фармакологическим и ресурсоведческим данным основными объектами изучения и применения должны быть цветки л. вязолистного и л. обнаженного.

Антигипоксантную активность настоев цветков этих двух видов проявили на моделях гипобарической гипоксии и гипоксии с гиперкапнией. В первом случае при курсовом превентивном введении они достоверно продлевали жизнь животных на 25 и 27%, во втором – на 34 и 28% соответственно. При гемической гипоксии (введение раствора метгемоглобинообразователя NaNO_2) оба настоя были неэффективны. В опытах на крысах линии Крушинского-Молодкиной с судорожной реакцией на сильный звук оба настоя достоверно уменьшали количество животных с судорожными ответами с 41 из 56 (73,2%) в контроле до 20 из 33 (60%) и 19 из 33 (57,6%) соответственно. Не всегда изменяя латентные периоды первой реакции на звук и судорог, они достоверно снижали длительность последних, уступая в этом отношении седуксену, который в дозе 5 мг/кг однократно полностью защищал животных от конвульсий, и хлоралгидрату (150 мг/кг), в 2 раза удлинившим латентные периоды и сократившим продолжительность судорог ($p < 0,05$). Последний по всем показателям достоверно превосходил настои цветков лабазника. На этой модели мы наблюдаем результат, аналогичный результатам предыдущих экспериментов. Фитопрепараты, повышая толерантность к сильному звуку, проявляя умеренную активность, все-таки не сравнимы с транквилизатором, блокатором NMDA-рецепторов седуксеном и корковым снотворным хлоралгидратом, антиконвульсантную активность которого до сих пор используют в практике, вводя его в клизму с крахмалом. Очевидно, что в реализации эффективности фитопрепаратов механизмы действия данных фармакологических анализаторов отсутствуют. Наиболее правильна трактовка аудиогенных судорог как стресс-индуцированной реакции. Проявление фитопрепаратами стресс-лимитирующих свойств на этой модели согласуется с полученными нами ранее данными об их эффективности при иммобилизационном стрессе [1].

Показанность при РС стресс-лимитирующих средств, не проявляющих транквилизирующей, угнетающей ЦНС активности, не подлежит сомнению. Одним из наиболее частых провокаторов экзаксаций является стресс. Поэтому повышение стресс-устойчивости пациентов без побочных нейротоксических реакций и даже с позитивным церебропротективным

эффектом является актуальнейшей задачей терапии больных РС и многими другими неврологическими заболеваниями. В трактовке И.И.Брехмана [10] они являются и «лекарствами для здоровых людей». На клиническое применение цветков лабазника вязолистного получено разрешение министерства здравоохранения СССР 14.12.1984 г. В настоящее время цветки лабазника – официальное лекарственное сырье. В процессе массажной, длительной фитотерапии 380 больных РС цветки лабазника вязолистного были включены в 93% поликомпонентных сборов, поскольку они в достаточной мере доступны. Далее приведены примеры успешной фитотерапии больных РС с использованием цветков лабазника вязолистного.

Наблюдение 1. Больная Е. Родилась 25.05.1962 г. Обратилась 27.12.1998 г. с редуцирующей после амбулаторного лечения (дексаметазон, вазоактивные средства) симптоматикой ретробульбарного неврита, ощущением онемения языка, левых конечностей, весьма умеренной, не замечаемой пациенткой и непостоянной атаксией. Брюшные рефлексы снижены преимущественно слева. Диагноз РС подтвержден МРТ. Жалуется, кроме того, на постоянное чувство усталости, резкое снижение работоспособности, депрессию, головокружения, ортостатические эпизоды, подверженность ОРВИ (риниты, фарингиты, субфебрилитет). АД колеблется в пределах 90/60 – 110/70 мм ртутного столба. Частые головные боли на протяжении многих лет купируются отчасти кофе. Элементы физической культуры отсутствуют. Невынослива. Аппетит резко снижен. Эпизодически ощущает горечь во рту, изжогу, дискомфорт и боли в правом подреберье, которые купируются ношпой. При УЗИ органов брюшной полости обнаружены конкременты в желчном пузыре, признаки холецистита. Активность процесса подтверждается при пульсодиагностике и мануальном обследовании. Метеоризм, обстипации: стул через 2-3 дня, крепит. Умеренная болезненность по ходу толстого кишечника. Нарушений мочеотделения нет. Пациентка акцентирует внимание на тяжелой альгоменорее. Цикл 27-28 (6) дней. Менорагии.

Специфика данного случая заключалась в том, что пациентка – врач-терапевт, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры с высокой педагогической и лечебной нагрузкой, докторант. Весьма амбициозна в первых (но не последующих) контактах. В дебюте скептически относилась к возможностям фитотерапии, будучи совершенно с нею незнакома. Неблагополучная семейная обстановка: дочь – часто и длительно болеющий ребенок, постоянные конфликты с мужем, болен отец. Некоторые причуды поведения заключались в отказе пациентки от повторных МРТ: «Я могу расстроиться». Обратилась к нам по настоянию тщательно опекающей ее матери, эрудированного, следящего за периодической литературой врача-профессора. Но и она не смогла убедить дочь

в необходимости хотя бы редкого, но все-таки МРТ контроля за количеством и состоянием очагов демиелинизации. Некоторое оправдание пациентка находит в том, что без наличия клинических проявлений заболевания, как это и было в последующем, нет повода для тягостной и дорогостоящей процедуры.

На протяжении 10,5 лет постоянной фитотерапии не наблюдалось клинических симптомов эзациерции процесса. Стрессорных моментов было достаточно: защита докторской диссертации, развод, смерть отца, частые болезни ребенка, которого она готовит к поступлению в СПбГМУ, смена места работы, тяжелые профессиональные нагрузки, ранние предклимактерические симптомы. Пациентка успешно справляется с лечебной, педагогической, научно-исследовательской работой. Занимает активные жизненные позиции. Никаких намеков на инвалидизацию нет. Ниже приведен один из менявшихся по составу поликомпонентных сборов, назначенных в начале фитотерапии.

Сбор 1

Корень солодки уральской	50,0
Корень пиона уклоняющегося	20,0
Корень элеутерококка колючего	30,0
Корень аралии высокой	20,0
Корень заманихи высокой	10,0
Корень левзеи сафлоровидной	20,0
Семя лимонника китайского	10,0
Лиана лимонника китайского	10,0
Корневище имбиря лекарственного	10,0
Корневище куркумы ароматной	10,0
Плоды мироболана хебула	10,0
Лист кассии остролистной	30,0
Кора крушины ломкой	20,0
Корень ревеня пальчатого	20,0
Корень лопуха большого	20,0
Лист какалии копьевидной	20,0
Плоды жостера слабительного	20,0
Надз. часть шишкии обоеполой	30,0
Надз. часть чины луговой	20,0
Надз. часть хвоща полевого	20,0
Надз. часть василька лугового	40,0
Семя расторопши пятнистой	20,0
Надз. часть володушки золотистой	20,0
Лист вахты трехлистной	30,0
Ряска маленькая	20,0
Корневище айра болотного	20,0
Корень девясила высокого	20,0

Сбор 2

Корневище валерианы лекарственной	30,0
Цветки лабазника вязолистного	40,0
Лист лабазника вязолистного	30,0
Лист малины обыкновенной	30,0
Лист шалфея лекарственного	20,0
Надз. часть череды трехраздельной	20,0

Цветки календулы лекарственной	10,0
Цветки ромашки аптечной	20,0
Цветки липы сердцевидной	10,0
Надз. часть зверобоя продырявленного	30,0
Надз. часть тысячелистника обыкновенного	20,0
Надз. часть репешка волосистого	20,0
Плоды боярышника кровавокрасного	20,0
Цветки боярышника кровавокрасного	10,0
Надз. часть герани лесной	20,0
Цветки бессмертника песчаного	10,0
Надз. часть золотарника обыкновенного	20,0
Цветки пижмы обыкновенной	20,0
Надз. часть мяты луговой	10,0
Надз. часть тимьяна ползучего	10,0
Надз. часть Melissa лекарственной	10,0
Мускатный орех	10,0
Бадьян	10,0
Надз. часть черноголовки обыкновенной	10,0
Лист крапивы двудомной	20,0
Плоды фенхеля обыкновенного	10,0
Надз. часть полыни эстрагон	20,0
Плоды шиповника коричного	30,0

Способ приготовления:

2-4 (индивидуальная дозировка в зависимости от состояния) столовых ложки сбора 1 залить 1 л воды, вымачивать порядка 1 часа, выпаривать на малом огне до 0,7-0,8 л (приблизительно), добавить 2-3 столовых ложки сбора 2, томить на малом огне 5-7 мин., слить все с сырьем в термос. Принимать теплым по принципу «чем чаще, тем лучше», т.е. не реже (желательно чаще) 6-7 раз в сутки до еды и в промежутках между приемами пищи. Способ приготовления и применения ассимилирован из традиционных медийн стран Азии [21,23] и соответствует в частности прецеденту предъявленности лекарства ко времени максимальной активности тех или иных каналов (меридианов), а также принципу использования ряда синергистов в сборе. Мумие, одно из лидирующих лекарственных средств в индо-тибетской медицине, оптимизирующее процессы регенерации, проявляющее десенсибилизирующую активность, назначали по 1-2 таблетки утром. На протяжении 10,5 лет составы сборов часто менялись. Минимизировалось их холеретическое действие, поскольку порою настои провоцировали дискомфорт и боли в правом подреберье. По требованию больной составляли отдельные сборы, приуроченные к menses для купирования альгического синдрома (дягиль, багульник, хмель, кориандр, кипрей, купырь, пустырник, лист ореха грецкого, герань, чистец, душица, мята, лабазник) и кровотечения (кровохлебка, тысячелистник, арония, шиповник, корица, горец перечный, горец змеиный, пастушья сумка, бадан, яснотка, лабазник). Частота ОРВИ снизилась, но постоянный контакт с пациентами и студентами эпизодически

заканчивался очередным простудным заболеванием, во время которого назначали обычную разрешающую фитотерапию: липа, ромашка, бузина, малина, ива, шалфей, череда, тысячелистник, солодка, вахта, володушка, зверобой, лабазник. Вне зависимости от нюансов лечения в тот или иной период заболевания цветки лабазника всегда входили в состав поликомпонентных сборов. Данный пример демонстрирует высокий эффект фитотерапии.

Наблюдение 2.

Больной Р. Родился 20.07.1983 г. Проживает в г. Череповец Вологодской области. Направлен из областной больницы 27.10.1998 г. в возрасте 15 лет с диагнозом: дебют РС, активная фаза, церебральная форма. Больному неврологом назначен преднизолон для амбулаторного лечения, что, с нашей точки зрения, не является правильной тактикой гормонотерапии больных РС. Данные МРТ: «В перивентрикулярных отделах обоих полушарий головного мозга (больше слева) и в левом полушарии головного мозга субкортикально на стыке височной и затылочной долей определяются единичные очаги демиелинизации с перифокальным отеком». Клинически: симптоматика ретробульбарного неврита (в основном OD), ощущение онемения левой половины тела. Умеренная динамическая атаксия. Снижение брюшных рефлексов. Заторможен. Интеллект несколько снижен. Усиление обстипаций, беспокоящих с детства. Метеоризм. Со слов матери, в 7 месяцев перенес тяжелый менингит. Бывали кожные аллергические реакции. Аллергены не ясны. АД 90/60 – 110/70 мм ртутного столба. Холодные акроцианотичные конечности. Жару, духоту плохо переносит. Налицо конституциональные особенности астеника, столь типичные для больных РС.

После выяснения отсутствия аллергических реакций на пробный состав поликомпонентного сбора предложена следующая рецептура с учетом побочных реакций на преднизолон (изжога, боли в правом подреберье, кушингоидизм, прибавка массы тела), необходимости проведения десенсибилизирующей терапии, сохранения функций надпочечников, получения слабительного эффекта:

Сбор 1

<i>Корень солодки уральской</i>	40,0
<i>Корень элеутерококка колючего</i>	30,0
<i>Корень аралии высокой</i>	20,0
<i>Корень заманихи высокой</i>	20,0
<i>Корень левзеи сафлоровидной</i>	20,0
<i>Корень родиолы розовой</i>	20,0
<i>Семена лимонника китайского</i>	20,0
<i>Надз. часть очитка пурпурного</i>	10,0
<i>Ряска маленькая</i>	20,0
<i>Корни девясила высокого</i>	20,0
<i>Лист девясила высокого</i>	20,0

<i>Корневище аира болотного</i>	20,0
<i>Лист подорожника большого</i>	20,0
<i>Надз. часть сушеницы лесной</i>	20,0
<i>Надз. часть шикши обоеполой</i>	30,0
<i>Корень пиона уклоняющегося</i>	20,0
<i>Корневище имбиря лекарственного</i>	10,0
<i>Корневище куркумы ароматной</i>	10,0
<i>Надз. часть чины луговой</i>	20,0
<i>Надз. часть володушки золотистой</i>	20,0
<i>Лист вахты трехлистной</i>	20,0
<i>Плоды рябины обыкновенной</i>	20,0
<i>Плоды барабариса мужского</i>	20,0
<i>Семена расторопши пятнистой</i>	20,0
<i>Надз. часть хвоща полевого</i>	20,0
<i>Надз. часть василька лугового</i>	20,0
<i>Корица</i>	10,0

Сбор 2

<i>Корневище валерианы лекарственной</i>	30,0
<i>Надз. часть черноголовки обыкновенной</i>	20,0
<i>Надз. часть череды трехраздельной</i>	20,0
<i>Цветки календулы лекарственной</i>	20,0
<i>Надз. часть копытня европейского</i>	10,0
<i>Лист калины обыкновенной</i>	20,0
<i>Надз. часть икотника серого</i>	10,0
<i>Надз. часть полыни эстрагон</i>	10,0
<i>Надз. часть полыни обыкновенной</i>	20,0
<i>Надз. часть подмаренника северного</i>	20,0
<i>Лист одуванчика лекарственного</i>	10,0
<i>Надз. часть чистотела большого</i>	10,0
<i>Лист малины обыкновенной</i>	20,0
<i>Лист ивы козьей</i>	10,0
<i>Лист шалфея лекарственного</i>	20,0
<i>Лист липы сердцевидной</i>	10,0
<i>Цветки липы сердцевидной</i>	10,0
<i>Цветки ромашки аптечной</i>	20,0
<i>Надз. часть тысячелистника обыкновенного</i>	20,0
<i>Цветки пижмы обыкновенной</i>	20,0
<i>Лист кипрея узколистного</i>	30,0
<i>Надз. часть ослинника двухлетнего</i>	20,0
<i>Плоды шиповника коричного</i>	40,0
<i>Цветки лабазника вязолистного</i>	50,0
<i>Надз. часть зверобоя продырявленного</i>	20,0
<i>Плоды боярышника кровавокрасного</i>	20,0
<i>Бутоны гвоздичного дерева (гвоздика)</i>	10,0

Приготовление и применение – по предыдущему рецепту. Параллельно назначено мумие по 2 таблетки утром (запить 1 стаканом настоя сбора) и настойка женьшеня – 1 чайная ложка утром.

В течение 10 лет мать пациента систематически звонила, сообщала о состоянии сына, приезжала за сборами. Мальчик успешно закончил школу, затем институт, работает психологом в наркологической службе. Никаких симптомов активности процесса не было. МРТ не проводилась в связи с ма-

териальной необеспеченностью, отсутствием этого метода обследования в Череповце. Пациент уверовал в полное выздоровление и последние 2 года постоянно фитотерапии соблюдал менее тщательно: по 2 трехмесячных курса. В 2008 г. пациента избили. Сотрясение головного мозга манифестировалось потерей сознания, тошнотой. В течение недели лежал дома. Терапия обозначена тремя внутримышечными инъекциями раствора сульфата магния. В марте 2009 г. «устаёт правая нога», ощущения периодического онемения ее, немного смазана речь, ходит, несколько расставив ноги. Ухудшилось зрение левым глазом. При контакте обращает внимание странная жестикоуляция и интеллектуально-мнестические нарушения с некоторой эйфорией. Контакт затруднен. Проблематично срочное выполнение МРТ для подтверждения экзакцербации процесса (не может долго быть в Санкт-Петербурге). Проблематична срочная госпитализация иногороднего больного в связи с материальной необеспеченностью. С заключением о необходимости таковой, рекомендациями пульс-терапии, плазмафереза, метаболической, дегидратирующей терапии отправлен домой в Череповец. Выдан сбор для осуществления массажированной экспресс-фитотерапии. Инструктирована мать пациента относительно срочной госпитализации.

Подобных наблюдений можно было бы привести десятки и даже сотни. Однако, не загружая статью клиническими наблюдениями, отметим наиболее существенные для практики моменты. Очевидно, что, следуя принципам составления поликомпонентных сборов в традиционных медицинах стран Азии [21,23], ассимилируя эти принципы, можно добиться существенного успеха в лечении больных РС. Одним из таких принципов является использование широкой ленты синергично действующих растений. Не затрагивая многонаправленность действия настоя поликомпонентного сбора в осуществлении десенсибилизирующей, иммунокорректирующей, противовоспалительной, дегидратирующей, детоксикационной, вазоактивной, антиневролитической и прочей терапии, остановимся только на растениях-церебропротекторах. К ним принадлежат все классические адаптогены: элеутерококк, аралия, заманиха, левзея, родиола, лимонник [1,6], а также солодка, шикша, лабазник, зверобой, очиток, аир, пион, чина, валериана, кипрей, череда и другие. Жесткая рубрификация действия водного извлечения из растения по аналогии с таковой в классической фармакологии неправомерна. В данной статье и ранее изложены многочисленные свойства настоя цветков лабазника, предельно значимые для клиники [1,2,5,6,7,8,9]. Наиболее значим тот результат, что по разным, многочисленным механизмам растения в итоге реализуют антидеструктивное, противовоспалительное действие, ускоряют процессы восстановления, репарации. Добиваясь этой цели с помощью поликомпонентных, индивидуально по-

добранных сборов, мы осуществляем многогранную патогенетическую и, по необходимости, симптоматическую терапию. Достоинствами ее являются высокая эффективность, простота осуществления, отсутствие полипрагмазии, поскольку пациент получает одну лекарственную форму, а также экономическая доступность.

Выводы:

1) Водные извлечения из различных частей растений рода Лабазник повышают толерантность к судорожным ядам. Наиболее высокую и постоянную активность на разных моделях проявляют настои из цветков л. вязолистного и л. обнаженного. Вместе с тем, фитопрепараты не оказывают полной защиты от судорожно-смертельного действия фармакологических анализаторов, т.е. не являются антиконвульсантами или транквилизаторами, блокаторами NMDA-рецепторов, подобными седуксену, что выявлено на модели тиосемикарбазидовых судорог. Они не проявляют центральной Н- или М-холинолитической активности.

2) У крыс линии Крушинского-Молодкиной настои цветков л. вязолистного и л. обнаженного уменьшили количество животных со стрессорными судорожными реакциями на сильный звук и сократили время судорог, но по всем показателям уступали седуксену и корковому снотворному хлоралгидрату.

3) При максимальном электрошоке (МЭШ) лидирующим среди эффективных фитопрепаратов был настой цветков л. вязолистного. Наиболее существенным проявлением церебропротективных свойств изученных фитопрепаратов является их способность сохранять условный рефлекс пассивного избегания, стираемый МЭШ.

4) Восстановление нарушенного умеренной электротравмой исследовательского поведения мышей ускоряет превентивное курсовое введение ряда фитопрепаратов. Наиболее активен настой цветков л. вязолистного.

5) Обнаруженное в фармакологических экспериментах церебропротективное действие настоя цветков лабазника вязолистного подтверждено многочисленными клиническими наблюдениями при включении его в поликомпонентные сборы, назначаемые больным рассеянным склерозом. Использование цветков л. вязолистного в ряду растений-церебропротекторов позволяет продлить на годы периоды ремиссии, достичь отсутствия инвалидизации пациентов.

Приносим благодарность проф., зав. каф. фармакологии Военно-Медицинской Академии Петру Дмитриевичу Шабанову за предоставленную возможность выполнения экспериментов.

Литература

1. Барнаулов О.Д. Поиск и фармакологическое изучение фитопрепаратов, повышающих резистентность организма к повреждающим воздействиям, оптимизирующих процессы репарации и регенерации. Дисс. докт. мед наук. – Л., 1988.- 476 с.
2. Барнаулов О.Д. Введение в фитотерапию. – СПб, 1999.- 159 с.
3. Барнаулов О.Д. Детоксикационная фитотерапия. – СПб, 2007. – 405 с.
4. Барнаулов О.Д. Фармакологические свойства растений-церебропротекторов, перспективных для лечения больных рассеянным склерозом. Семейство шикшевые Empretaceae. Нейроиммунология 2007; 6 (1-2): 33-42.
5. Барнаулов О.Д., Денисенко П.П. Противоязвенное действие отвара из цветков лабазника вязолистного *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. Фармакол. и токсикол. 1980; 6: 700-704.
6. Барнаулов О.Д., Поспелова М.Л. Сравнительная оценка влияния препаратов классических адаптогенов и цветков лабазника вязолистного на нарушенное исследовательское поведение мышей. Психофармакол. и биол. наркол. 2006; 6 (1-2): 1232-1238.
7. Барнаулов О.Д., Поспелова М.Л. Противодиабетические свойства настоя цветков лабазника вязолистного. Психофармакол. и биол. наркол. 2005; 5 (4): 1113-1120.
8. Барнаулов О.Д., Поспелова М.Л., Туманова Е.В. Сравнительная оценка антидислипидемического действия настоев поликомпонентного сбора и цветков лабазника вязолистного у больных атеросклерозом артерий мозга. Психофармакол. и биол. наркол. 2006; 6 (4): 1370-1375.
9. Барнаулов О.Д., Шухободский Б.А. Отвар и присыпка из цветков лабазника вязолистного – новые препараты для лечения деструктивно-воспалительных поражений кожи и слизистых оболочек. – Тез. 9-й конф.: Изобретательство и рационализация в медицине и мед промышленности. Л., 1984: 219-221.
10. Брехман И.И. Введение в валеологию – науку о здоровье. – Л., 1987. – 126 с.
11. Денисенко П.П. Центральные холинолитики. – Л., 1965. – 207 с.
12. Залесова Е.Н., Петровская О.В. Словарь-травник. – СПб., 1899. – 1152 с.
13. Ергольский И.В. Об употреблении растения дикая бузина (таволга, лабазник, медунишник, *Spirea ulmaria*) в предохранение от водобоязни после укушения бешеными животными. Друг здоровья, 1846; 11: 82-83.
14. Мальдзиневич С.О. Лечение укушения бешеными животными соком корня лабазника (*Spirea ulmaria*). – М., 1859. – 23 с.
15. Поспелова М.Л. Экспериментальное обоснование и клиническая оценка эффективности фитотерапии больных дисциркуляторной энцефалопатией. Дисс. канд. мед. наук. – СПб, 2000. – 172 с.
16. Поспелова М.Л. Барнаулов О.Д. Антигипосантное и антиоксидантное действие лекарственных растений как обоснование перспективности их применения при деструктивных заболеваниях мозга. Физиология человека. 2000; 25 (1): 100-106.
17. Прусак А.В. Из истории лечения эпилепсии эфирноносными растениями в Древней Руси. Журн. невропатол. и психиатрии. 1952; 11: 82-86.
18. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л., 1987, с. 44-47.
19. Эвест Л.М. (Обер-Арц при императорских Пахринских придворных конюшнях). Полный русский конский лечебник. – М., 1820. – 540 с.
20. Wdssler F.A. Heilpflanzen erkannt und angewandt. Radebeul; Berlin, 1955. – 420 S.
21. Frawley D. Ayurvedic healing. – Delhi, 1995. – 368 p.
22. Grieve M. A Modern herbal. – New York, 1982; 2: 524-525.
23. Vaidia Bragwan Dash. Pharmacopoeia of Tibetan Medicine. – Delhi, 1994. – 301 p.

Поступила в февраль 2009 г.

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

**Ф.А.Хабиров¹, Я.В.Власов², Р.Г.Есин¹, О.С. Кочергина¹, Н.Н.Бабичева¹,
А.В.Захаров², В.М.Кацнельсон², Т.И. Хайбуллин¹**

1 - ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»; Республиканский клинично-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РКДЦ ДЗ МЗ РТ);

2 - ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

THE COMPLEX REHABILITATION OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN MEDICAL-PROPHYLACTIC INSTITUTIONS

**F.A.Habirov¹, Ya.V.Vlasov², R.G.Esin¹, O.S.Kochergina¹, N.N.Babicheva¹,
A.V.Zaharov², V.M.Katsnelson², T.I.Haibullin¹**

1 – Kazan State Medical Academy; Tatarstan' Republic clinical-diagnostic center on demyelination diseases

2 – Samara State Medical University of Federal agency on public health and social development

Рассеянный склероз (РС) – одно из наиболее тяжелых заболеваний ЦНС – составляет актуальную проблему современной неврологии, что связано с его относительно высокой распространенностью, поражением лиц молодого трудоспособного возраста и крайне неблагоприятным влиянием на социальную активность больных и качество их жизни. Распространенность РС в Республике Татарстан составляет в среднем 30,6 на 100 тыс. населения (по состоянию на 2008 г.), однако в отдельных регионах Республики Татарстан она достигает 41,6 на 100 тыс. населения [10]. Одним из наиболее практически важных и в то же время недостаточно изученных аспектов проблемы РС являются вопросы, связанные с реабилитацией больных.

Заболевание РС оказывает сложное и многоплановое негативное влияние на пациента и членов его семьи, которое не исчерпывается физическими нарушениями и финансово-экономическими проблемами в связи с утратой или ограничением трудоспособности. Так, неизбежно утрачиваемая на определенном этапе прогрессирования заболевания способность к самообслуживанию больного, ведет к нарушению трудовой деятельности и других членов семьи. Социальная защищенность больных довольно низкая, существующая финансовая и социальная помощь со стороны государственных и общественных структур довольно ограничена. Во всех семьях больных рассеянным склерозом возникают трудности, связанные как непосредственно с физическими нарушениями (невозможность выполнения домашних обязанностей, нарушения в интимной жизни и т.д.), так и с их социально-экономическими последствиями. Все это приводит к конфликтам внутри семьи и, нередко, к

разводам. Не менее важной проблемой, возникающей в семьях больных рассеянным склерозом, является проблема воспитания детей. Дети, постоянно находящиеся рядом с тяжело инвалидизированным больным, обычно испытывают серьезный психологический дискомфорт, что приводит к снижению успеваемости в школе и личностным проблемам.

Несмотря на то, что еще в законе РФ «О социальной защите инвалидов в РФ», принятом в 1995 г., была определена необходимость развития службы реабилитации инвалидов и, в последующем, был подготовлен ряд нормативных и методических документов, регламентирующих данное направление работы, до настоящего времени существует значительное число нерешенных проблем в области реабилитации, включая дезинтеграцию различных структур, участвующих в реабилитационном процессе, отсутствие сведений о научно-обоснованной потребности различных групп инвалидов в тех или иных видах медико-социальной помощи, недостаточное число и слабую материально-техническую базу учреждений реабилитации и значительный дефицит технических средств для инвалидов, практическое отсутствие безбарьерной среды жизнедеятельности, что затрудняет их интеграцию в социуме, и ряд других.

До настоящего времени в России отсутствует четкая система выявления и регистрации больных с РС, поэтому показатели заболеваемости этой патологией в несколько раз отличаются друг от друга в разных регионах страны и в большинстве из них являются существенно более низкими, чем в развитых западных странах. Ввиду отсутствия должного учета больных, не проводится их своевременное выявление и лечение. К тому же, учитывая стоимость патогене-

Таблица 1
Социально-демографические и клинические характеристики больных в группах.

Признаки	Группы	
	I	II
Средний возраст, лет	37,5 (от 18 до 53)	35,2 (от 17 до 54)
Соотношение женщины/мужчины, абс. (%)	48/27 (64/36)	71/34 (68/32)
Инвалидизация, абс (%), в том числе:	45 (60)	61 (58)
I группа инвалидности	4 (5)	3 (3)
II группа инвалидности	25 (33)	29 (28)
III группа инвалидности	16 (21)	29 (28)
Продолжает работать, абс (%)	27 (36)	39 (37)
Продолжительность болезни (М), лет	7,3 (от 1 до 18)	6,1 (от 1 до 15)
Оценка по шкал EDSS (Me), балл	5,5 (от 1 до 6,5)	5,0 (от 0 до 6,0)
Тип течения, абс (%)		
Ремиттирующий	13 (17)	26 (25)
Вторично-прогрессирующий	48 (65)	71 (67)
Первично-прогрессирующий	14 (18)	8 (8)
Лечение препаратами, изменяющими течение РС, абс (%)	58 (77)	91 (87)

тической терапии заболевания, которая измеряется десятками тыс. долларов США в год, на большинстве территорий отсутствуют возможности для лечения этих больных, а также система их комплексной реабилитации.

В резолюции Министерства здравоохранения и социального развития РФ, принятой участниками Рабочего совещания МЗСР РФ «Актуальные вопросы медико-социальной реабилитации больных рассеянным склерозом в России» 2004 года, отмечена необходимость создания эффективной системы медико-социальной реабилитации больных рассеянным склерозом как на уровне федеральных структур власти, так и на уровне субъектов РФ.

Таким образом, очевидно, что больные РС нуждаются в комплексной реабилитации, направленной как на непосредственные проявления заболевания, так и на их дезадаптирующие социально-бытовые последствия [9]. В 2008 г. в Республиканском клинико-диагностическом центре по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан (на базе Республиканской клинической больницы восстановительного лечения МЗРТ) было проведено наблюдательное исследование, цель которого заключалась в изучении эффективности комплексного подхода к реабилитации больных РС, основанного на принципе мультидисциплинарного подхода к ведению пациента, с оценкой влияния реабилитационного процесса на качество жизни и социально-бытовую адаптацию.

Пациенты и методы

Основную группу составили 75 пациентов, прошедших курс восстановительного лечения в условиях реабилитационных отделений РКБ ВЛ в 2008 г., в группу сравнения вошли 105 пациентов, госпитализированных в плановом порядке (вне связи с обострением) и получавших лечение в условиях дневного стационара РКБ ВЛ за этот же период. Диагноз РС был поставлен в соответствии с критериями МакДональда [6]. По основным социально-демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1) группы были сопоставимы (статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали). В обеих группах проводили одинаковую симптоматическую лекарственную терапию, которая включала сосудистые препараты - пентоксифиллин или винпоцетин (в I группе их получали 48 и 27, во II – 66 и 39 пациентов соответственно), ноотропы - пирацетам или фенилоксипириролидинилацетамид (52 и 23, 80 и 25 пациентов соответственно), нейропротекторы – церебролизин или кортексин (28 и 47, 31 и 74 пациента соответственно), антиастенические препараты – амантадин или салбутамин (42 и 7, 68 и 9 пациентов соответственно), витаминные препараты – комплексы тиамин + пиридоксин + цианокобаламин, аскорбиновая кислота (все пациенты в обеих группах) [4, 5, 8].

Комплекс реабилитационных мероприятий составляли в индивидуальном порядке, использовались следующие методики: кинезиотерапия (лечебная физкультура), физиотерапия (главным образом, физические методы центрального действия, такие как транскраниальная электростимуляция головного мозга, внутритканевой электрофорез, эндоназальный электрофорез), а также иммуномодулирующие методики (чрезкожное лазерное облучение проекций магистральных сосудов), гидромассаж, магнитотерапия), кондуктивная терапия, психотерапия. Акцент на тех или иных методиках делался в зависимости от доминирующей симптоматики, например, в комплексе кинезиотерапии при доминировании спастичности использовали упражнения на релаксацию, при доми-

нирующей спастичности использовали упражнения на релаксацию, при доми-

Таблица 2.
Частота основных синдромов у пациентов в группах, абс. (%).

Синдромы	Группа	
	I	II
Пирамидный синдром, абс. (%), в том числе:	75 (100)	103 (98)
Монопарезы	7 (9)	13 (12)
Нижний парапарез	33 (44)	55 (52)
Три- и тетрапарез	29 (39)	31 (30)
Вестибуло-мозжечковые нарушения	60 (80)	81 (77)
Динамическая атаксия	43 (57)	50 (48)
Статическая атаксия, включая атаксию ходьбы	58 (77)	70 (67)
Тремор (включая рубральный и титубацию)	53 (71)	60 (57)
Мозжечковая дизартрия (скандированная речь)	8 (11)	8 (8)
Сенсорные расстройства, абс (%), в том числе:	65 (86)	81 (77)
Болевые синдромы различной локализации	13 (17)	20 (19)
Глазодвигательные нарушения	70 (93)	91 (87)
Нарушения тазовых функций, в том числе:	61 (81)	75 (71)
Императивные позывы и недержание мочи	52 (69)	64 (61)
Задержка мочи	12 (16)	16 (15)
Запоры	31 (41)	38 (36)
Сексуальные дисфункции (только у мужчин)	25 (33)	32 (30)
Когнитивные и эмоциональные расстройства	75 (100)	104 (99)
Лабильность эмоций	50 (67)	66 (63)
Депрессия	29 (38)	32 (30)
Астенический синдром	71 (94)	93 (89)
Снижение памяти и внимания	65 (86)	87 (83)
Снижение критики/самокритики	46 (61)	55 (52)

нировании динамической атаксии – на тренировку мелких движений, при статической атаксии и мозжечковой гипотонии – на равновесие и тонизирующие упражнения и т.д.[3,5, 7].

Всем больным, помимо стандартного общеклинического и неврологического исследования с оценкой по шкалам функциональных систем (FS) и нарушений жизнедеятельности Куртцке, проведено изучение бытовой адаптации и качества жизни. Для оценки первого показателя использовалась Шкала ограничения способностей (Incapacity status scale, ISS) [1]. Шкала ISS состоит из 17 вопросов и позволяет оценить возможности пациента в выполнении повседневной бытовой и социальной деятельности. Для оценки второго показателя применяли профиль влияния болезни-68 (Sickness impact profile-68, SIP-68). SIP-68 представляет собой многоаспектный опросник, состоящий из 68 вопросов, позволяющий оценить влияние заболевания на основные сферы жизнедеятельности больного (в частности, на соматическую автономию, двигательный контроль, психическую автономию и общение, социальное поведение, эмоциональную стабильность, способность к передвижению) [1]. Исследования проводили перед началом лечения/реабилитации и через 1 месяц.

Результаты и обсуждение

Частота основных синдромов, выявленных при неврологическом осмотре, у пациентов в группах представлена в таблице 2. Доминировали пирамидный синдром (98-100%) (преимущественно нижний парапарез, три- или тетрапарез от легкой до умеренной степени), глазодвигательные нарушения (87-93%), вестибуло-мозжечковые расстройства (77-80%, главным образом, статическая атаксия), тазовые нарушения (71-81%, преимущественно императивные позывы) и эмоционально-когнитивные нарушения (99-100%). В таблице 3 представлена информация о наиболее субъективно значимых симптомах, которые, с точки зрения пациентов, в наибольшей степени нарушали их социальную и бытовую адаптацию. Среди них ведущее значение имели астенический синдром и эмоционально-когнитивные нарушения (практически 100%), слабость в конечностях и нарушения мелкой моторики (главным образом, из за атаксии) (в совокупности более 80%), шаткость при ходьбе (более 65%), нарушения тазовых функций (более 70%) (преимущественно императивные позывы и у мужчин эректильная дисфункция), тремор рук и/или головы (более 50%).

Таблица 3.
Наиболее дезадаптирующие проявления заболевания с точки зрения пациентов с РС, абс. (%).

Проявления	Группа	
	I	II
Нарушения походки (шаткость при ходьбе)	53 (71)	69 (66)
Нарушения мелкой моторики (координации движений)	40 (53)	48 (46)
Тремор рук и/или головы	52 (69)	55 (52)
Слабость в ноге(ах) и/или в руке(ах)	61 (81)	80 (76)
Снижение памяти и/или внимания	75 (100)	104 (99)
Нарушения функции тазовых органов	59 (79)	73 (69)
Глазодвигательные нарушения	4 (5)	5 (5)
Боли или другие сенсорные нарушения	17 (23)	29 (28)
Повышенная утомляемость и общая слабость	74 (99)	105 (100)

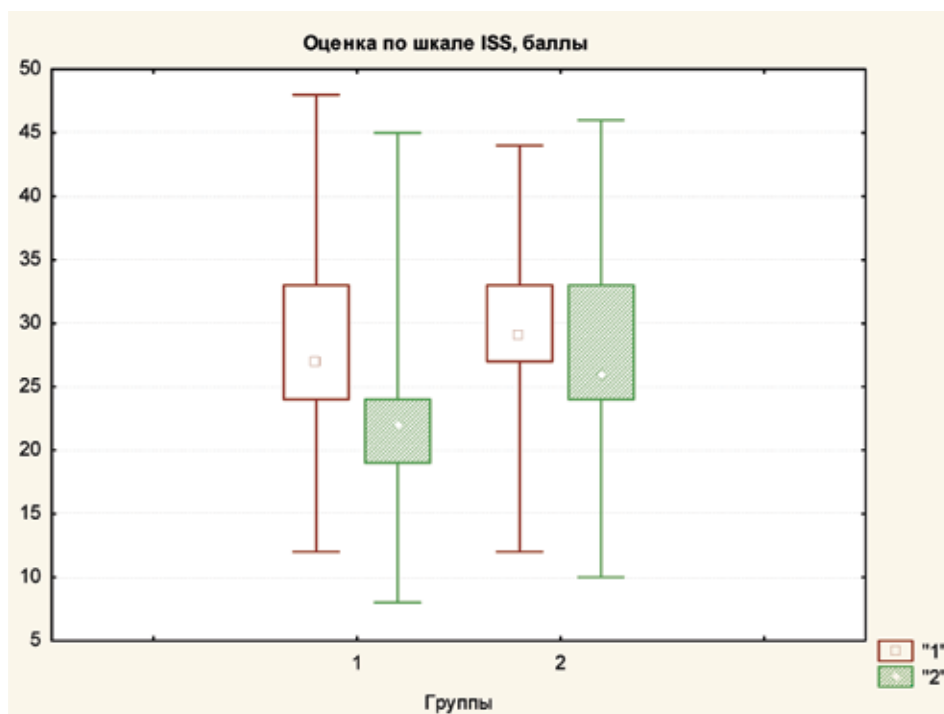


Рис. 1. Оценка (Me) по шкале SIP-68 в группах до и после лечения (прямоугольником обозначен межквартильный интервал, вертикальными линиями – минимальное и максимальное значение).

Динамика оценки по шкалам ISS и SIP-68 в группах представлена на рисунках 1 и 2 соответственно. Следует отметить, что степень инвалидизации (оценка по шкале EDSS) коррелировала с выраженностью нарушений бытовой активности (ISS) ($r=0,59$, $p<0,05$), но не с качеством жизни (с оценкой по шкале SIP-68 значимых ассоциаций выявить не удалось). На начальном этапе («1» - до начала лечения/реабилитации) оценки в группах были практически одинаковыми ($p>0,05$). После окончания курса лечения («2» - через 1 мес) ситуация существенно изменилась. Хотя положительная динамика по бытовой адаптации и качеству жизни прослеживалась в обеих группах, она была более выраженной в I группе (различия статистически значимы как по сравнению с оценкой во II группой, так и по сравнению с оценкой до лечения).

Следует отметить, что, несмотря на общие благоприятные тенденции в I группе, выраженность положительной динамики существенно варьировала. Во-первых, нами выявлена отчетливая взаимосвязь между эффективностью реабилитации и степенью начального неврологического дефицита. Так, на рис. 3, представлена динамика показателей ISS и SIP-68 у пациентов I группы с оценками по шкале EDSS до 3,5 баллов включительно (то есть без ограничений двигательной функции, Ia), и с оценкой 4 балла и более (Ib). Во вторых, прослеживалось определенное влияние характера симптоматики на эффективность реабилитации, особенно, в плане влияния на бытовую адаптированность (рис. 4). Так, результаты были наилучшими при доминировании у пациентов астенического синдрома, нарушений памяти и внимания, сенсорных нарушениях и самыми низкими при преобладании мозжечковой симптоматики и тазовых нарушений.

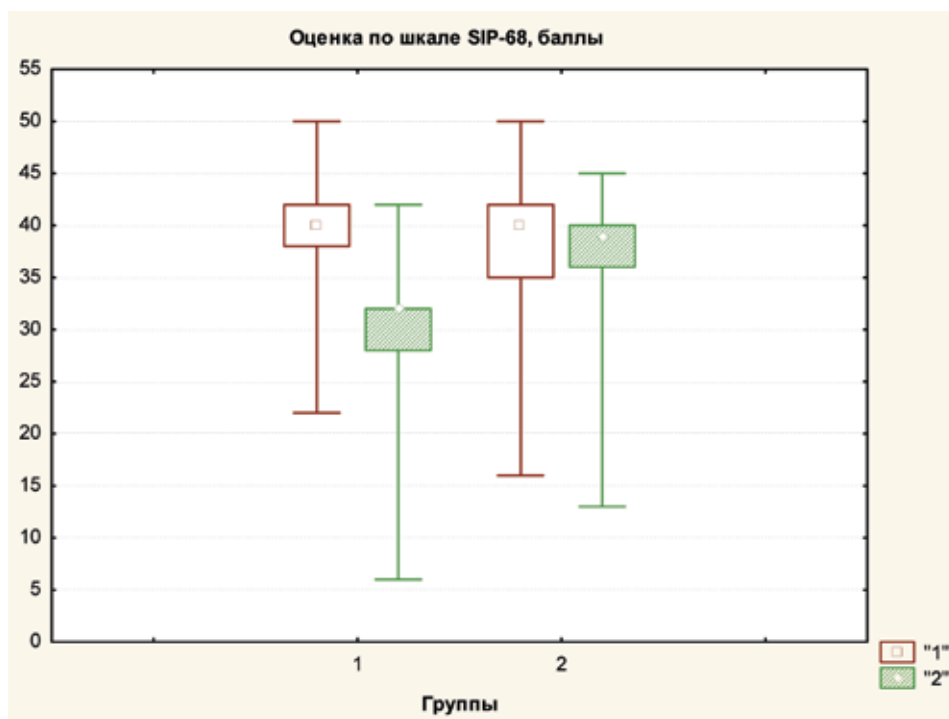


Рис. 2. Оценка по шкале SIP-68 в группах до и после лечения (прямоугольником обозначен межквартильный интервал, вертикальными линиями – минимальное и максимальное значение)

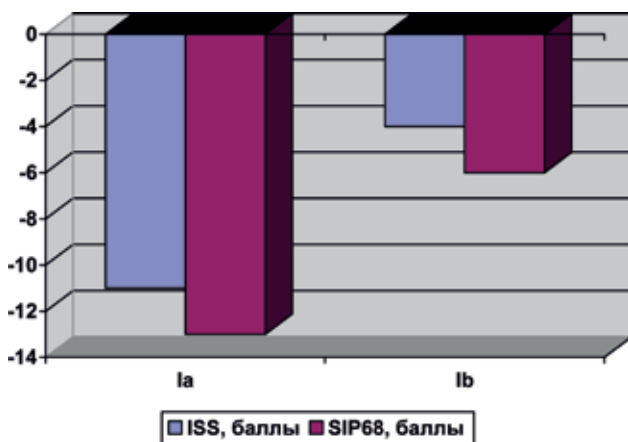


Рис. 3. Динамика показателей по шкале ISS и SIB-68 (Ме разницы между оценкой «2» и «1») у больных I группы с оценкой по EDSS 3,5 балла или менее (Ia) и 4 балла и более (Ib).

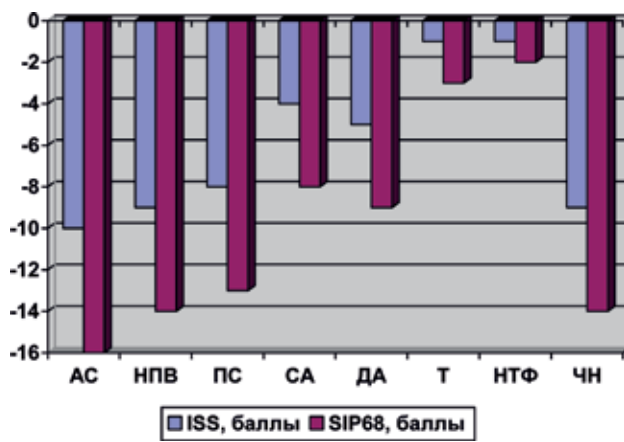


Рис. 4. Динамика показателей по шкале ISS и SIB-68 (Ме разницы между оценкой «2» и «1») у больных I группы в зависимости от доминирующего синдрома. (АС – астенический синдром, НПВ – нарушение памяти и внимания, ПС – пирамидная симптоматика, СА – статическая атаксия; ДА – динамическая атаксия; Т – тремор; НТФ – нарушение тазовых функций, ЧН - чувствительные нарушения).

Таким образом, исследование подтверждает известное положение о том, что эффективность реабилитационных мероприятий тем выше, чем раньше они начаты [2]. Это общее для реабилитологии правило справедливо и для больных РС. Кроме того, важно учитывать, что эффективность реабилитации (оцениваемую в категориях бытовой адаптации и влияния

на качество жизни) в существенной степени зависит от индивидуальных клинических проявлений заболевания. По-прежнему, наиболее сложным объектом для коррекции остаются координаторные и тазовые нарушения, по всей видимости, необходимы более дифференцированные подходы к реабилитации больных с РС.

Литература

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М., 2004. – 432 с.
2. Власов Я.В. Реабилитация больных рассеянным склерозом. В кн. Рассеянный склероз: под ред. И.Д. Столярова, Б.А. Осетрова. СПб.: «Элби-СПб», 2002.
3. Гольдблат Ю.В. Медико-социальная реабилитация в неврологии. СПб: «Политехника», 2006. – 607 с.
4. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. М., 2001. – 128 с.
5. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: «Миклош», 2004. – 540 с.
6. МакДональд В.Я., Фазекас Ф., Томпсон А.Д. Диагностика рассеянного склероза. Журн. неврол. и психиатр. 2003; спец. выпуск «Рассеянный склероз» №2: 4–9.
7. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 560 с.
8. Татарина М.Ю., Фокин И.В., Бойко А.Н. Качество жизни больных рассеянным склерозом и некоторые подходы к фармакоэкономическим исследованиям. Журн. неврол. и психиатр. 2002; спец. выпуск «Рассеянный склероз»: 76–80.
9. Тотолян Н.А. Реабилитация при рассеянном склерозе. М.: «Мир медицины», 1999.
10. Хабиров Ф.А., Есин Р.Г., Кочергина О.С. и др. Рассеянный склероз: современные аспекты диагностики и лечения. – Казань, 2007. – 48 с.

Поступила в январе 2009 г.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ

И.Е.Повереннова, Я.В.Власов, В.М.Кацнельсон, Е.К.Тореева*

Самарский Государственный Медицинский Университет,

*Департамент здравоохранения Городского Округа Тольятти

THE ESTIMATION OF THE QUALITY OF MEDICAL HELP FOR PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: NEW ASPECTS OF THE OLD PROBLEM

I.E.Poverennova, Ya.V.Vlasov, V.M.Katsnelson, E.K.Toreeva*

Samara State Medical University,

*The Department on public health, Tol'yatti

Решение проблемы оказания медико-социальной помощи больным рассеянным склерозом (РС) возможно лишь при реализации системного подхода, который предусматривает наличие соответствующих материальных основ и соответствующих структур, систем, подсистем с четким определением спектра их действий и функциональных взаимосвязей между ними [11].

Качество медицинских услуг – сложная категория, которая определяется многими параметрами. Требуется специальная техника управления, чтобы его достичь, основываясь на системном подходе. Эксперты в области менеджмента качества показывают, что в настоящее время для российского здравоохранения в целом характерен первичный уровень качества, выраженный неупорядоченной системой менеджмента качества и неупорядоченным (нестабильным) качеством [8].

Методология улучшения качества является многоэтапной. В соответствии с управленческим циклом Деминга-Шухарта [5] или циклом PDCA (где P – план, D – действие, выполнение работы в соответствии с планом, C – контроль, проверка соответствия полученного результата и запланированного, A – коррекция действий в зависимости от полученных результатов) она включает в себя определение проблемы, анализ системы, разработку плана действий, апробирование внесенных изменений в пилотных учреждениях и внедрение в практику здравоохранения.

В данной статье сделана попытка проанализировать основные проблемы и трудности при организации медицинской помощи ресурсозатратной группе пациентов на примере 382 пациентов с рассеянным склерозом с учетом апробированного опыта внедрения систем управления качеством медицинской помощи на основе международных стандартов ИСО серии 9000, с целью поиска возможных путей преодоления существующих негативных процессов и явлений.

В последние годы вопросы качества медицинской помощи с разных сторон привлекают к себе все большее внимание. Эти проблемы беспокоят пациентов, как потребителей медицинских услуг, интересуют общественность, которая несет на себе бремя затрат по обеспечению медико-социальной помощи больным и инвалидам и страховые медицинские компании, перриториальные фонды ОМС и различные государственные структуры, непосредственно оплачивающие медицинские услуги и выступающие гарантом прав пациента. Лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) также заинтересованы в повышении качества, что повышает их конкурентоспособность на рынке медицинских услуг.

Определение понятия «качества медицинской помощи» включает в себя гарантии безопасности медицинских услуг для человека и предполагает повышение эффективности здравоохранения. Кроме того, это важнейший способ сбережения ресурсов. В последние годы отмечается существенное увеличение финансирования системы здравоохранения по разным направлениям: повышение заработной платы медицинских работников, выделение дополнительных средств на подготовку и переподготовку медицинского персонала, улучшение материально-технической базы медицинских учреждений, защищенное государством льготное лекарственное обеспечение отдельных групп пациентов и финансирование высокотехнологичных видов медицинской помощи. Все это способствовало повышению доступности и улучшению качества медицинских услуг.

Однако практика показывает, что одни только финансовые дополнительные инвестиции не могут кардинально изменить уровень качества медицинской помощи. Как отмечается многими авторами [7], необходимо повысить эффективность использования ресурсов здравоохранения и увеличить результативность проводимых реорганизационных мероприятий.

Это становится возможным при использовании новых организационных технологий, принципов и методов управления, изложенных в международных стандартах ИСО серии 9000 и российском ГОСТ Р ИСО 9001.

За последние два года наблюдается значительное изменение структуры помощи людям, больным рассеянным склерозом (РС): были приняты отдельные правовые акты, обособливающие выделение средств федерального бюджета на обеспечение граждан, страдающих РС, дорогостоящими медикаментозными средствами; в 2,6 раза увеличены расходные обязательства государства на эту категорию граждан; выделено чуть менее 1 миллиарда рублей на затраты логистики.

До настоящего времени в России отсутствует четкая система выявления и регистрации больных с РС, поэтому показатели заболеваемости этой патологией в несколько раз отличаются друг от друга в разных регионах страны и, в большинстве из них, являются существенно более низкими, чем в развитых западных странах (Murphy N. e.a., 1998; Voiko A.N. e.a., 2002). Ввиду отсутствия в большинстве регионов РФ должного учета больных, не проводится их своевременное выявление и лечение. К тому же, учитывая стоимость патогенетической терапии заболевания, которая измеряется десятками тыс. долларов США в год (Rudick R.A., Goodkin D.E., 2000) (в среднем 650000 рублей в год), на большинстве территорий длительное время (до 2005 года) отсутствовали возможности для лечения этих больных, а также система комплексного оказания им медицинских услуг (Завалишин И.А., Головкин В.И., 2000; Белова А.Н., 2002; Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., 2005).

Особенно актуальна проблема реабилитации для больных с РС, поскольку этим заболеванием страдают в большинстве случаев молодые люди (возраст начала заболевания колеблется по разным данным от 12 лет до 62 лет), более половины которых через 10 лет течения заболевания испытывают проблемы в выполнении профессиональных обязанностей, а через 15 лет – различные ограничения жизнедеятельности (Молчанова Е.Е., 2002; Гусев Е.И. и соавт., 2004; Столяров И.Д., Бойко А.Н., 2008; Casetta I., Granieri E., 2000). Более двух третей больных являются инвалидами, причем 75% из них имеют быстрое нарастание инвалидности в течение 5-7 лет (Шмидт Д.Е., Яхно Н.Н., 2003; Thompson A.J. e.a., 1997).

Цель исследования: на основании изучения контингента больных РС, характера оказываемых им видов медицинской и социальной помощи, анализа сложившейся системы медицинской и реабилитационной помощи лицам с ограничениями жизнедеятельности разработать концептуальные подходы к оценке качества оказания медицинских услуг и обосновать систему мер по реабилитации больных рассеянным склерозом.

Задачи исследования:

- проанализировать основные проблемы и трудности при организации медицинской помощи ресурсозатратной группе пациентов;

- изучить и обобщить опыт функционирования системы медико-социальной помощи лицам, имеющим ограничения жизнедеятельности;

- проанализировать уровень организации оказания разных видов медицинской и реабилитационной помощи больным и инвалидам с РС (на примере города Тольятти).

При организации качественной медицинской помощи данной группе больных целесообразно опираться на методологические основы оценки качества, разработанные А.Донабедианом. Основопологающей является триада, характеризующая любой технологический процесс и состоящая из следующих компонентов:

- а) структуры,

- б) собственно процесса медицинского обслуживания (технологии),

- с) результатов [1].

В последнее время, специалисты используют расширительное толкование термина «структура» и включают в него кадровые и материальные (оснащение лечебных учреждений) ресурсы, финансовые, интеллектуальные, информационные, а также организационные технологии.

Результат деятельности системы здравоохранения определяется ее построением, функционированием, порядком взаимодействия всех элементов в соответствии с базисными принципами систем менеджмента качества (СМК), сформулированными в стандартах ИСО серии 9000.

Первым базисным принципом СМК является ориентация на потребителя. В соответствии с ГОСТ Р ИСО 9004-2001 «Системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению деятельности» анализ жалоб и обращений граждан относится к пассивным методам сбора информации и является частью комплексной системы измерения и мониторинга удовлетворенности потребителей медицинских услуг. Это важный канал получения первичной информации, как от потребителей медицинских услуг, так и от медицинского персонала. В настоящее время из-за особенностей финансирования учреждения здравоохранения слабо зависят от потребителей и не стремятся понять их нужды и ожидания. Однако жалобы и обращения пациентов, социологические исследования являются одним из критериев оценки удовлетворенности людей качеством и культурой оказания медицинской помощи.

Например, за 2007 год на «горячую линию» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ (РЗН) и Общероссийскую Общественную Организацию инвалидов – больных рассеянным склерозом (ОООИ-БРС)

поступило 2863 жалобы из 57 регионов РФ от граждан, страдающих РС. Все обращения содержали в своей основе проблемы низкого качества оказания медицинской услуги. Причем, в 63% случаев пациенты обращались по логистическим проблемам обеспечения их дорогостоящими лекарственными средствами. В 32% случаев пациенты обращали внимание на несанкционированное, без объяснения специалистом изменение схемы лечения или отказа в лечении. В 5% случаев поступали жалобы на отсутствие системы оказания помощи больным РС.

Как показывает анализ жалоб и обращений больных РС, основная масса проблем лежит в области взаимоотношений «врач-пациент». Эти взаимоотношения можно разделить на два уровня:

- уровень профессиональной компетентности медицинских работников,
- уровень деонтологического совершенства медицинского персонала.

Уровень профессиональной подготовки медицинских работников, оказывающих помощь больным РС, закладывается во время обучения в медицинском вузе. Но ежедневно объем информации в сфере новых медицинских технологий, методов лекарственного воздействия и способов повышения эффективности организации медицинской помощи увеличивается. Чтобы персонал регулярно получал информацию по использованию новых медицинских средств, материалов, оборудования, технологий, функций и методов обслуживания пациентов требуется постоянное совершенствование знаний и навыков.

Один из ведущих специалистов в области Всеобщего управления качеством У.Деминг выделил два принципа управления качеством. Во-первых, он считает необходимым создание условий для непрерывного образования персонала, в том числе и на рабочем месте. Вторым принципом является поощрение образования и самосовершенствования. Неисполнение этих принципов отрицательно влияет на качество оказания медицинских услуг.

Многие ученые называют следующие проблемы, препятствующие реализации указанных принципов: низкий уровень информатизации отрасли здравоохранения; трудности при освоении медицинскими работниками методов, с помощью которых можно получать, перерабатывать и использовать новую информацию; отсутствие мотивации врачей-наставников в качественном обучении молодых специалистов; отсутствие объективного и жесткого контроля знаний студентов и врачей [2].

Одним из наиболее значимых среди факторов, негативно влияющих на качество услуг – низкий уровень материально-технической базы здравоохранения. Износ основных фондов составляет в среднем 58,8%, в том числе медицинского оборудования – 64% [9].

Социологическое исследование, проведенное в г.о.Тольятти СМК «АСКО-ВАЗ» показало, например, что 70% врачей стационаров и 73% врачей амбулаторно-поликлинического звена не удовлетворены оснащенностью в работе инструментарием, оборудованием, необходимым объемом медикаментов [10].

В современных условиях медицинская помощь даже одному больному редко оказывается одним врачом. Лечебно-диагностический процесс функционально объединяет несколько подразделений, в нем участвуют разные организационные структуры. К ведению пациента привлекаются консультанты, сотрудники диагностических служб, лаборатории, медсестры, медицинские работники физиотерапевтических, реабилитационных отделений и т.п. Каждый вносит вклад в процесс оказания медицинской помощи, и каждый может повлиять на ожидаемый результат лечения.

В то же время, в проведенном нами социологическом исследовании в случайно выбранных ЛПУ проблемы взаимодействия с другими лечебными учреждениями отметили 40% врачей, а трудности во взаимодействии внутри одного лечебного учреждения – 53% врачей амбулаторного звена и 36% врачей стационаров.

Необходимым условием процессного подхода является идентификация и описание всех существующих процессов, их иерархия и взаимосвязь. Организация четкой преемственности и координации деятельности всех специалистов и подразделений медицинской системы – задача менеджеров.

Цель менеджмента – создание системы, предотвращающей возникновение ошибок и отклонений от стандартов. Поэтому очень актуальной становится разработка клиничко-организационных руководств, направленных не только на регламентацию диагностических и лечебных манипуляций, но и четко определяющих процессы взаимодействия между лечащим врачом и другими медицинскими работниками, участвующими в процессе диагностики и лечения, вопросы этапности и преемственности при оказании медицинской помощи, которые в специальной медицинской литературе, к сожалению, практически не отражаются. А между тем около 10% врачебных ошибок лежит в сфере преемственности [1].

Считается, что способствовать непрерывности лечебно-диагностического процесса на разных этапах оказания медицинской помощи, в разных лечебных учреждениях, возможно и силами ассоциаций врачей, объединяющих специалистов разного профиля, работающих в разных учреждениях и организациях, а в случае оказания качественной медицинской помощи больным РС речь может идти об экспертных медицинских советах, объединяющих узких специалистов, практикующих именно в области РС.

Напрямую с одним из принципов менеджмента, который называется «процессный подход», связан

другой принцип – «системный подход». Системный подход (например, к управлению) – это управление организацией как единой системой взаимосвязанных процессов, где любое управленческое воздействие на один процесс неизбежно повлечет за собой изменения в других процессах. При этом одной из главных задач менеджеров здравоохранения является определение приоритетных процессов, тех от которых зависит качество последующих (выходные данные), и которые диктуют требования к качеству предыдущих процессов (входные данные). Стандартизация этих процессов, обеспечение их ресурсами и контроль их результатов могут существенно изменить качество оказания медицинской помощи. При оказании медицинской помощи больным РС таким процессом является непосредственно лечебно-диагностический процесс, определяющий взаимодействие врача и пациента.

Эффективные управленческие решения, направленные на повышение качества медицинской помощи должны основываться не на интуиции руководителя, а на объективном анализе статистических данных и правильной их интерпретации.

Выбор критериев, позволяющих определить качество оказания медицинской помощи в определенном медицинском учреждении, у определенного врача, на определенной территории, отдельному больному является сложной задачей. Традиционные параметры, отслеживаемые в настоящее время, такие как заболеваемость, смертность, инвалидность, уровень госпитализации и другие, приводят к традиционному управлению лечебно-диагностическим процессом.

Задачей сегодняшнего дня становится выбор ключевых параметров, требующих пристального внимания, таких, как например, «качество жизни, связанное со здоровьем», для оценки эффективности лечения и последующей реабилитации больных РС. Качество жизни, связанное со здоровьем, может показать, каким образом физическое, эмоциональное и социальное благополучие больного изменяется в результате лечения. Если мы хотим создать объективные условия для удовлетворенности пациента от взаимодействия с медицинской системой, информация об изменениях параметров качества жизни должна стать обязательным инструментом в руках медицинских работников.

Поиск и мониторинг таких параметров требует изменения методов управления в здравоохранении. Однако, цикл Деминга-Шухарта не может быть реализован без статистических методов контроля.

Какие же методы контроля могут применяться в настоящее время для определения уровня качества оказания медицинской помощи больным РС?

По определению П.А.Воробьева и соавт. (2004), медицинская услуга – это мероприятие или комплекс мероприятий, направленных на профилактику забо-

левания, их диагностику, лечение или реабилитацию, имеющих самостоятельное законченное значение и определенную стоимость, например, осмотр невролога, компьютерная томография, анализ крови, инъекция и т.п.

Качество оказания медицинской услуги, как простой, так и сложной и комплексной, подразумевает, что медицинский работник имеет высокий уровень квалификации и выступает гарантом качества услуги. Сама же услуга должна соответствовать жестким стандартам и ожиданиям пациента, как субъективным, так и объективным.

Качество медицинской услуги могут оценивать как специалисты, так и потребители этих услуг путем сравнения с существующими стандартами.

Характеристиками качества услуги могут выступать: эффективность, безопасность, научно-технический уровень, профессиональная компетенция медицинского работника и удовлетворенность пациента.

В отличие от медицинских услуг, успешно разрешающих частные аспекты диагностики и лечения, лечебно-диагностический процесс имеет дело с патологией целостного организма, окрашенной в неповторимо индивидуальный тон, с особенностями его компенсаторных процессов, а клиницист – не только с болезнью, но и с человеческой личностью, по-своему преломляющей эту болезнь.

Врач должен уметь выбирать из множества существующих диагностических, лечебных методик, манипуляций и медикаментов те, которые, во-первых, необходимы пациенту, максимально эффективны и безопасны, а во-вторых, доступны и оптимальны с точки зрения расходования имеющихся ресурсов здравоохранения.

Логика действий врача при выборе того или иного решения также может сравниваться со стандартами и быть субъективно оценена экспертами – специалистами того же профиля с уровнем квалификации не ниже, чем у лечащего врача, но объективных критериев оценки данного процесса в настоящее время не существует.

Характеристиками качества лечебно-диагностического процесса можно считать уровень квалификации врача, результативность, эффективность, адекватность и научно-технический уровень.

В проведенном нами исследовании визуализировалась разница в состоянии пациентов с РС, чьи лечащие врачи по месту жительства в различной степени информированы о методах ведения своих пациентов. Учитывая, что уровень образованности врачей-неврологов на территории проведения данных мероприятий достаточный, было решено сравнивать пациентов с РС, получающих различные виды лечения (329 человек) и людей с РС, не получающих в силу каких-либо причин медицинского лечения (54 человека).

Таблица 1.

Распределение пациентов с разной степенью тяжести по характеру эффекта от проведенной терапии, %. n=329

Степень тяжести (по EDSS, балл)	Количество пациентов	Эффект терапии			
		положительный	отсутствует	отрицательный	итого
		(%)			
до 1	22	72,8	22,7	4,5	100,0
1-3	83	98,8	1,2	-	100,0
3,5-5,5	125	75,2	19,2	5,6	100,0
6-8,5	92	88,0	9,8	2,2	100,0
более 8,5	7	-	14,3	85,7	100,0

Изучение характера терапии 329 больных РС, зарегистрированных в ЛПУ в 2007-2008 гг., показало, что практически все из них получали симптоматическое лечение, большинство (87,2%) – физиотерапию и гормонотерапию (79,3%). Доля случаев назначения современных препаратов патогенетического воздействия колебалась от 3% (ребиф, авонекс) до 14,9% (копаксон, бетаферон). Каждый седьмой пациент (14,2%) получал пульс-терапию, а каждому пятому (19,1 %) проводилась гипербарическая оксигенация.

Выявлено, что наиболее активно лечились пациенты с незначительными функциональными изменениями и с функциональными нарушениями средней степени выраженности. Препараты патогенетического действия назначались только указанному контингенту больных, гормонотерапия – всем больным, за исключением наиболее «тяжелых» (при степени функциональных нарушений, оцениваемых в 6-8,5 баллов - только 22,9 % пациентов, в то же время при более легких нарушениях – подавляющему большинству из них). Только при минимальных нарушениях не назначалась симптоматическая терапия. Все больные с функциональными нарушениями в 1-5,5 и более 8,5 баллов получали физиотерапию (при оценке до 1 балла их доля составляла 72,7%; при оценке 6-8,5 баллов – 60,9%). Доля получивших гипербарическую оксигенацию была выше при небольшой степени выраженности функциональных нарушений; составляла 16,8% при средней степени выраженности и только 1,1% – при наличии значительных нарушений (наиболее «тяжелым» пациентам данное лечение не проводилось).

Почти все (95,7%) пациенты получали льготные медикаменты (не получавшие их были только среди больных с отсутствием – 57,1% и легкой степенью неврологического дефицита – 42,9%). Среди получавших таковые все пациенты получали медикаменты в рамках Государственных программ (по рецептам МинздравСоцразвития РФ - 66,5%; по программе медицинского университета - 12,2%; по программам Администрации области -21,3% .

Среди пациентов, наблюдаемых (состоящих на учете) в специализированном центре помощи боль-

ным РС (СЦПБРС), более половины (53,2%) консультировались ежеквартально (в основном – это больные, получающие дорогостоящие препараты), а 4,9% - чаще одного раза в квартал (среди больных с легкой степенью тяжести показатель достигал 31,2%, со средней – даже 37,5%).

Большая часть пациентов (86,3%) получала реабилитационные услуги, в т.ч. 64,7% - не реже одного раза в год; 21,6% - 2 раза в год. Не направлялись в СЦПБРС больные с отсутствием неврологического дефицита и с крайней степенью его выраженности, а также 14,5% - с легкой степенью тяжести и 4,3% - с тяжелыми изменениями. Доля получивших реабилитационные услуги 2 раза в год составляла 27,8% при легких; 24,8% при средних; 18,5% - при тяжелых функциональных нарушениях.

Оценка эффекта проведенных реабилитационных мероприятий по динамике суммы баллов в шкале EDSS показала, что положительные изменения имели место в большинстве (79,9%) случаев; в 12,2% динамика отсутствовала; а в 4,9% она носила негативный характер. Как и следовало ожидать, в целом, с увеличением тяжести заболевания эффект от проведенной терапии был менее ощутим (табл. 1). Однако указанная зависимость не вполне прямолинейна. Так, например, в группе больных с отсутствием нарушений процент отрицательных результатов вдвое выше, чем в случае наличия тяжелых нарушений. Видимо, это связано с недостаточным вниманием к данной группе пациентов и свидетельствует о необходимости усиления терапевтического воздействия в данной группе пациентов, то же справедливо в отношении группы больных со средней степенью тяжести, эффективность лечения которых ниже, чем среди больных с тяжелыми функциональными нарушениями.

При этом в группе больных РС, не получающих никакого лечения, отмечалось нарастание неврологического дефицита, увеличение числа обострений.

Субъективно положительный эффект от терапии ощущали большинство (79,9%) пациентов. В 12,2% случаев таковой отсутствовал, а 4,9% больных отметили у себя негативную динамику. У пациентов, не получающих терапию, только 2,3% настаивали на

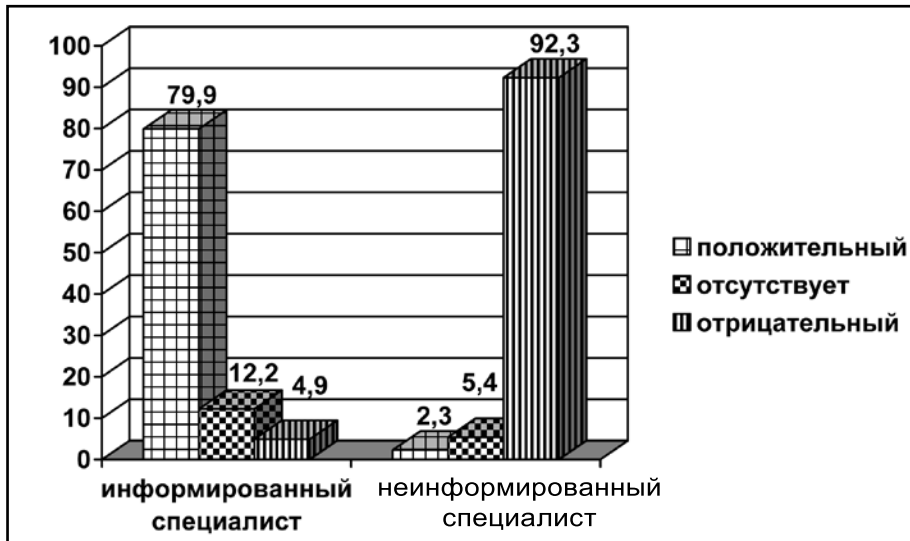


Рис. 1. Распределение пациентов с РС по субъективной оценке эффекта от проводимой терапии, %.

улучшении своего состояния, 5,4% чувствовали себя относительно стабильно, у остальных 92,3% было отмечено ухудшение самочувствия.

Приведенные данные показывают существенное отличие ожидаемых и полученных результатов между двумя группами пациентов, имеющих одинаковый диагноз, но разное качество оказанной медицинской помощи. Кроме того, полученные результаты доказывают эффективность и оправданность создания и функционирования новых организационных форм оказания медико-социальной помощи больным с РС, которые не только позволяют оказать эту помощь наиболее квалифицированно и в максимально возможном объеме, но и оказывать ее системно, централизовав на основе мониторинга за пациентами все виды помощи.

Выводы:

1. Чтобы изменить уровень качества медицинской помощи больным РС, необходимо не только увеличивать объем финансирования отрасли и данного направления медицины, но и изменить систему менеджмента, активно используя новые организационные технологии, принципы и методы управления международными стандартами ИСО серии 9000 и российском ГОСТ Р ИСО 9001, в частности процессный и системный подходы к управлению медицинскими учреждениями.

2. Отставание в области кадровых, гуманитарных технологий от организационных и производственных приводит к несоответствию достижений медицинской науки возможностям практической системы здравоохранения и ожиданиям пациента. Существует необходимость изменения системы подготовки врача, путем создания условий для непрерывного образования и мотивации для повышения уровня профессиональной компетентности.

3. Большинство дефектов оказания медицинской помощи возникает в сфере взаимодействия между структурными и организационными подразделениями одного медицинского учреждения и между учреждениями. Устранение барьеров между ними путем создания экспертных групп и специализированных центров и разработки этими группами стандартов, протоколов или алгоритмов действия в рамках одного процесса может существенно изменить качество медицинской помощи без дополнительных финансовых вливаний.

4. Ориентация на потребителя является главным принципом управления и обеспечения качества медицинской помощи. Социологические исследования, анализ жалоб и обращений граждан являются не только механизмом обратной связи между менеджерами и пациентами, но и основным источником информации о состоянии системы, ее слабых и сильных сторонах. Эта информация должна стать одним из главных инструментов менеджеров здравоохранения при планировании изменений процессов и системы в целом. Важно не превращать эту информацию в досье на врача с целью его наказания.

5. Комплексная система оказания медико-социальной помощи в России для данной категории больных по существу отсутствует; помощь, оказываемая со стороны различных государственных и негосударственных учреждений и организаций, носит разобщенный характер, что снижает ее медико-социальную и экономическую эффективность. Интеграция усилий всех заинтересованных структур и реализация системного подхода в проведении лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий обеспечивает достижение значительного положительного эффекта: по данным динамического наблюдения положительная динамика функционального статуса пациентов по шкале EDSS отмечается в большинстве (79,9%) случаев.

Литература

1. А. Донабедиан. «Качество медицинской помощи. Теория, практика, эволюция». Ж. Качество медицинской помощи 1997; 1: 41-42.
2. Материалы Первой межрегиональной конференции «Качество медицинской помощи – непрерывное медицинское образование» (Самара, ноябрь 2007г.). Медицинское обозрение «Медицина и фармация» № 21 (155) от 04 декабря 2007 г., Самара.
3. ГОСТ Р ИСО 9004-2001. Системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению деятельности.
4. ГОСТ Р ИСО 9001-2001. Системы менеджмента качества. Требования.
5. Деминг У.Э. Выход из кризиса. – Тверь: Альба, 1994. – 498 с.
6. Нив Г.Р. Пространство доктора Деминга. – М.: МГИЭТ (ТУ), 1996. – 344 с.
7. Генеральное соглашение между общероссийскими объединениями профсоюзов, общероссийскими объединениями работодателей и правительством Российской Федерации на 2008-2010 годы.
8. Внедрение в учреждениях здравоохранения систем менеджмента качества в соответствии с международными стандартами ИСО серии 9000 и российским ГОСТ Р ИСО 9001. Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи 2008; 9: 8-21.
9. А.Г.Вишневский, Я.И.Кузьминов, В.И.Шевский и др. «Российское здравоохранение: как выйти из кризиса». Доклад на VII Международной науч. конф. «Модернизация экономики и государство», 4-6 апреля 2006г. – М.: Изд. Дом ГУ ВШЭ, 2006 – 35 с.
10. В.П.Миляков, Г.Р.Бульхина. Использование программ социологического мониторинга в работе МСК «АСКО-ВАЗ» г. Тольятти. Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи 2008; 5: 27-34.
11. И.Д.Столяров, А.Н.Бойко. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 320 с.

Поступила в январе 2009 г.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ТИЗАБРИ® (НАТАЛИЗУМАБ)*

И.Д.Столяров, О.И.Столярова

Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева РАН, Санкт-Петербург,
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

TYSABRI®*

I.D.Stolyarov, O.I.Stolyarova

The Institute of the Human Brain named by N.P.Bechtereva RAS, St-Petersburg,
St.-Petersburg acad. Pavlov's State Medical University,

Натализумаб (Tysabri®; Biogen Idec, Inc., Cambridge, MA, USA and Elan Pharmaceuticals, Inc., San Francisco, CA, USA) — высокоспецифичный иммуномодулятор на основе рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к $\alpha 4\beta 1$ и $\alpha 4\beta 7$ интегрин (экспрессируется на поверхности всех лейкоцитов, кроме нейтрофилов). Это первая селективная адгезивная молекула ингибитора, доступная для лечения рецидивирующего рассеянного склероза (РС).

При присоединении к $\alpha 4$ -интегрину натализумаб ингибирует $\alpha 4$ -опосредованную адгезию лейкоцитов к адгезивной молекуле-1 (VCAM-1) рецептора, экспрессируемого на клетке эндотелия сосудов, тем самым предупреждая лейкоцитарную инфильтрацию ЦНС. В связи с этим подтверждается роль циркулирующих мононуклеарных лейкоцитов в патогенезе заболевания.

Действие препарата изучалось в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях - AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) (N=942) и SENTINEL (Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination With Interferon Beta-1a in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) (N=1171), которые были проведены для оценки эффективности и безопасности монотерапии Тизабри® (AFFIRM) или в комбинации с интерфероном β -1a (SENTINEL) с пациентами с рецидивирующей формой РС. В исследовании участвовали пациенты, имевшие хотя бы один клинический рецидив за предыдущий год и уровень EDSS (Expanded Disability Status Scale) от 0 до 5. Средний возраст - 37 лет, средняя продолжительность заболевания - 5 лет.

Препарат успешно прошел 3 стадии клинических испытаний. Тизабри® продемонстрировал значительную клиническую и MPT эффективность у пациентов с рецидивирующим РС.

Изменение клинических показателей (AFFIRM). Сокращение частоты рецидивов (за 1 год на 68%, 0,26 натализумаб против 0,81 плацебо, $p < 0,001$; за 2 года - 0,23 против 0,73, $p < 0,001$), доля пациентов без рецидивов значительно выше в группе, получающей натализумаб, по сравнению с плацебо группой (за один год - 77% против 56%, $p < 0,001$; за 2 года - 67% против 41%, $p < 0,001$). Снижается уровень инвалидизации по шкале EDSS.

MPT показатели. Редукция количества новых и увеличение уже имеющихся T2 поражений, T2-гиперинтенсивных (за 2 года уменьшение на 83% (1,9 натализумаб против 11,0 плацебо, $p < 0,001$)), T1-гипоинтенсивных поражений (за 2 года уменьшение на 76% (1,1 натализумаб против 4,6 плацебо, $p < 0,001$)), Gd+ (гадолиновых) очагов (за первый и второй год на 92% по сравнению с плацебо, $p < 0,001$).

К тому же, при такой терапии проявляется уменьшение риска снижения остроты зрения.

В ходе исследования SENTINEL, рассматривая вопросы рецидивов и инвалидизации, были сделаны выводы о большем эффекте комбинированной терапии по сравнению с использованием только интерферона β -1a.

По мере определения сферы действия и клинических эффектов антител, проявляющихся при лечении Тизабри®, выяснилось, что устойчиво-позитивные в плане антител пациенты составляют около 6% и у них имеет место понижение эффективности действия препарата.

По данным исследования методом трансфермагнитизации натализумаб способствует процессам ремиелинизации и стабилизирует процесс демиелинизации в областях поражения и в т.н. нормальном белом веществе. Сам метод зарекомендовал себя как надежный способ определения ремиелинизирующе-

* Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

го эффекта ПИТРС (препараты, изменяющие течение РС) (Ежегодная конференция Американской ассоциации неврологов, май 2009).

Препарат вводится в дозировке 300 мг (15 мл концентрата) в растворе внутривенно один раз в 4 недели.

Тизабри® может вызывать возрастание риска возникновения *прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии* (ПМЛ). ПМЛ является оппортунистической инфекцией, вызванной **папилломавирусом** человека (вирус JC). На основании клинических испытаний в настоящее время риск ПМЛ оценивается как 1 человек на каждую 1000 пациентов, лечащихся приблизительно 17,9 месяца. В ходе исследований выявлены 7 случаев возникновения ПМЛ. Это заболевание было описано у пациентов с иммуносупрессией.

В связи с этим рекомендуется использование Тизабри® пациентами с рассеянным склерозом, предыдущая терапия которых иммуномодуляторами была неэффективна (вторая линия терапии), соблюдая необходимые меры предосторожности. Стартовало исследование PLEX (Plasma Exchange), в котором изучаются возможности быстрого выведения препарата из организма при помощи плазмафереза как способа борьбы с ПМЛ.

Общие побочные эффекты при исследовании AFFIRM в целом умеренные, выражающиеся в виде головной боли, утомления (27% натализумаб против 21% плацебо, $p=0,048$), инфекций мочевого тракта, легких, артралгий, боли в конечностях и суставах, вагинитов, депрессий, диарей, болей в ротовой полости и аллергических реакций (крапивница, зуд, нарушение дыхания, боль в груди, головокружение, озноб, сыпь, тошнота, гиперемия, понижение кровяного давления) (9% против 4%, $p=0,012$). У 0,1% принимавших Тизабри® проявились клинически значимые повреждения печени. Поэтому пациентам с патологией печени

или при возникновении желтухи рекомендуется прекратить прием препарата. Гепатотоксичность может проявиться повышением в крови уровня билирубина и ферментов печени даже через 6 дней после введения первой дозы лекарства. Терапию Тизабри® также связывают с появлением меланомы, но это сопоставление еще не может считаться достоверным. Длительные эффекты препарата до конца не изучены.

Относительно взаимодействия с другими лекарственными средствами выяснилось, что наиболее безопасной является монотерапия. При комбинации с другими иммуномодулирующими средствами значительно повышается риск развития ПМЛ. До тех пор пока риск такой патологии неясен, Тизабри® используется в ограниченных программах.

В 2004 году Тизабри® был одобрен FDA (United States Food and Drug Administration), в 2005 году препарат временно ушел с рынка в связи с тремя случаями возникновения прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентов, применяющих препарат в комбинации с интерфероном-бета-1а.

Начиная с июня 2006 года, Тизабри® утвержден FDA как препарат для терапии при ремиттирующей, вторичной прогрессирующей и прогрессирующей ремиттирующей формах РС, а в апреле 2006 года утвержден Европейской Медицинской Организацией (European Medicines Agency) для лечения ремиттирующих форм РС.

Также Тизабри® одобрен FDA для лечения болезни Крона, в сентябре 2008 года начаты клинические исследования препарата как средства терапии множественной миеломы.

Препарат Тизабри® утвержден более чем в 35 странах. На конец июня 2008 года почти 32 тысячи пациентов проходили терапию РС препаратом Тизабри®.

Литература

1. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C. et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007; 69 (14): 1391–403.
2. “EMA concludes new advice to doctors and patients for Tysabri (natalizumab) needed” (in English). European Medicines Agency.
3. “FDA MedWatch - 2008 Safety Information Alerts”. Food and Drug Administration. 2008-02-28.
4. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (4): 369–74.
5. Miller DH, Soon D, Fernando KT. et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68 (17): 1390–401.
6. Mullen JT, Vartanian TK, Atkins MB. Melanoma complicating treatment with natalizumab for multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (6): 647–8.
7. Polman CH, O’Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing forms of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (9): 899–910.
8. “Press release - European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use 24-27 April 2006” European Medicines Agency.
9. “Questions and answers on Tysabri and liver injury”. European Medicines Agency. 2008-03-20.
10. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA (2005). “Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale”. *Neurology* 2005; 64 (8): 1336–42.
11. Rudick RA, Miller D, Hass S. et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann. Neurol.* 2007; 62 (4): 335–46.
12. “Tysabri: Annex I - summary of product characteristics”. European Medicines Agency.
13. U.S. Food and Drug Administration (August 2008). “Natalizumab Injection for Intravenous [‘sic’] Use (marketed as Tysabri)”

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ
С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
(ПО МАТЕРИАЛАМ РЕГИОНАЛЬНОГО СИМПОЗИУМА ПО БЕТАФЕРОНУ)****И.Д.Столяров**

Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева РАН, Санкт-Петербург

**MODERN MULTIPLE SCLEROSIS MANAGEMENT IN CLINICAL PRACTICE
(DATA FROM REGIONAL BETAFERON SYMPOSIUM)****I.D.Stolyarov**

Institute of Human Brain named after N.P.Bechtereva RAS, Saint-Petersburg

С 22 по 23 мая 2009 года в Каире (Египет) прошел региональный симпозиум по Бетаферону, в работе которого приняли участие неврологи из ряда европейских государств, Ближнего Востока, Африки.

Актуальные вопросы диагностики и лечения рассеянного склероза были представлены ведущими специалистами: М.Маурером (M.Maurer), М.Зайлером (M.Sailer), М.П.Амато (M.P.Amato), Б.Кизайром (B.Kieseier), Д.Гудиным (D.Goodin), Д.Бейтсом (D.Bates), К.Баумом (K.Baum), В.Бринар (V.Brinar), Б.Стемпер (B.Stemper).

Вопрос об обосновании патофизиологических причин необходимости ранней терапии рассеянного склероза обсуждался в выступлении М.Маурера (Германия). Раннее начало процессов аксональных повреждений вызывает известные клинические проявления заболевания, может служить индикатором его дальнейшего течения. Воспалительная активность у больных, не ограничиваясь эпизодами клинических обострений, начинается раньше и развивается в период между клиническими обострениями. Иммунологически опосредованная активность заболевания на более поздних этапах развития значительно хуже поддается медикаментозному контролю.

В докладе М.Зайлера (Германия) была представлена информация о том, что наличие даже небольшого количества очагов у больных с клинически изолированным синдромом резко увеличивает риск перехода в рассеянный склероз.

Раннее развитие когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом описано в выступлении М.П.Амато (Италия). Исследование особенностей и причин (кора головного мозга и подкорковые структуры) возникновения когнитивных нарушений имеет большое диагностическое - на ранних этапах - и реабилитационное значение. Обсуждался вопрос о положительном эффекте Бетаферона на состояние когнитивных функций.

Б.Кизайром (Германия) проанализированы результаты исследования BENEFIT. Показано, что терапия Бетафероном больных с клинически изолированным синдромом резко снижает риск развития рассеянного склероза, значительно снижает прогрессирование инвалидизации и когнитивных нарушений.

Изложенные Д.Гудиным (США) и Д.Бейтсом (Великобритания) результаты долговременного 16-летнего (исследование LTF) исследования эффекта терапии Бетафероном однозначно показывают высокую эффективность терапии по динамике развития инвалидизации, МРТ-параметрам. Долговременное исследование позволило подробно понять взаимодействие различных параметров, определяющих природу рассеянного склероза.

На симпозиуме также подробно обсуждались вопросы использования в клинической практике различных биомаркеров рассеянного склероза, особенностей терапии беременных и в детском возрасте, новые данные об эффективности терапии рассеянного склероза с помощью Алемтузумаба.



К ЮБИЛЕЮ СВЯТОСЛАВА ВСЕВОЛОДОВИЧА МЕДВЕДЕВА

1 июля 2009 года директору Института мозга человека им. Н.П.Бехтеревой РАН, члену-корреспонденту РАН Святославу Всеволодовичу Медведеву исполняется 60 лет.

С.В.Медведев входит в число крупных отечественных ученых в области системной психофизиологии и нейрофизиологии человека.

Широкое мировоззрение и энциклопедические знания в области естественных наук стали основополагающими в формировании основных научных направлений исследований С.В.Медведева с использованием самых современных высокотехнологичных методов в изучении принципов и механизмов жизнедеятельности головного мозга человека.

В 1983 году С.В.Медведев организовал лабораторию моделирования механизмов деятельности мозга в Ленинградском институте информатики и автоматизации АН СССР, которая в дальнейшем была переведена в Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова АН СССР. В 1987 году он успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Нейрофизиологические корреляты системообразования при мыслительной деятельности».

19 лет назад (1990 год) С.В.Медведев вместе с академиком Н.П.Бехтеревой принял активное участие в создании Института мозга человека РАН, который к настоящему времени входит в число ведущих научно-исследовательских центров страны, осуществляющих прижизненные теоретические и прикладные исследования мозговых механизмов организации высших психических функций, познавательной деятельности, эмоций, нормальных и патологических состояний головного мозга человека с использованием таких высоких технологий, как позитронно-эмиссионная томография.

С 1990 года С.В.Медведев - директор-организатор, а с 1991 года и по настоящее время - директор Института мозга человека РАН и заведующий лабораторией позитронно-эмиссионной томографии Института. В 1997 году он избран членом-корреспондентом РАН. С.В.Медведев проявил талант крупного организатора науки, создав в трудные для страны 90-е годы высокоэффективный исследовательский коллектив ученых, который обеспечил проведение работ на уровне мировых стандартов.

При использовании метода позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) были получены существенные результаты в изучении мозговых механизмов обеспечения речи, творчества, внимания. Картирована мозговая система обеспечения речи. Разработан принципиально новый метод лечения афазий, заключающийся в направленном изменении систем обеспечения речи. Существенно дополнены представления о базисных механизмах селективного и неосознанного внимания, точно определены области мозга, обеспечивающие эту деятельность. Исследованы механизмы произвольного внимания в высоко конкурентной среде и нейрофизиологические механизмы различных видов ментального внимания. Сформулированы представления об особенностях организации мозговой системы детекции ошибок у пациентов с обсессивно-компульсивными расстройствами. Предложен нейрофизиологический механизм, объясняющий эффективность психиургических вмешательств на основе концепции о динамике детектора ошибок в условиях болезни. При ПЭТ исследованиях значительно расширены представления о патогенезе рассеянного склероза, показано, что его прогрессирование сопровождается усилением атрофии головного мозга, пирамидных нарушений, прямо коррелирующих со скоростью метаболизма глюкозы в гиппокампе, хвостатых и чечевицеобразных ядрах. Определение степени структурно-метаболических нарушений в головном мозге может использоваться для выбора тактики лечения и оценки эффективности новых методов терапии рассеянного склероза.

С.В.Медведевым разработаны новые методы анализа результатов ПЭТ исследований. Научные разработки С.В.Медведева и его сотрудников внесли большой вклад в практическую медицину.

Святослав Всеволодович - представитель научной династии славной семьи Бехтеревых. Его прадедушка – великий русский психиатр Владимир Михайлович Бехтерев, а мама – выдающийся нейрофизиолог, общественный деятель и великая женщина Наталья Петровна Бехтерева.

Трудно нести на себе груз ответственности за продолжение династии, но С.В.Медведев не боится трудностей. Он мог бы почивать на лаврах, продолжая развивать метод вживленных электродов и комплексный метод многопараметрических исследований головного мозга, разработанный Н.П.Бехтеревой еще в 1960-1980-х годах, но вместо этого он предпочел заняться новым направлением в российской науке – позитронно-эмиссионной томографией. В 90-е годы XX века, когда все в науке, да и не только в ней, разрушалось и ветшало, он создавал. Новое дело привлекло много талантливых молодых специалистов и явилось ростком нового направления в российской науке.

С 1990 г. в руководимом С.В.Медведевым Институте мозга человека защищено 60 кандидатских и 8 докторских диссертаций. На базе Института проходят международные и Всероссийские научные форумы: в 1997 году в Санкт-Петербурге организован XXXIII Международный Конгресс физиологических наук, в 2008 году, как председатель Международного Оргкомитета XIV Международного Конгресса по психофизиологии, С.В.Медведев занимается организацией Конгресса в Санкт-Петербурге. За время руководства С.В.Медведевым Институтом проведено 17 Всероссийских конференций по нейроиммунологии и рассеянному склерозу, проведены две Всероссийские конференции «Количественная ЭЭГ и нейротерапия».

Научные исследования, проводимые в Институте под руководством С.В.Медведева, важны для теории физиологии и нейрофизиологии человека, а также для разработки новых методов диагностики и лечения и их использования в практической медицине. Эти исследования широко известны, опубликованы в международных и отечественных журналах, были неоднократно и с успехом доложены на самых крупных и авторитетных конференциях и симпозиумах.

С.В. Медведев - автор 278 печатных работ, из них 145 статей (54 за рубежом) и 6 монографий.

Мы, коллеги, друзья и ученики С.В.Медведева, редакция журнала «Нейроиммунология» хотим пожелать ему успехов и новых научных достижений на избранном им тернистом пути.

Per aspera ad astra.

К ЮБИЛЕЮ ЕВГЕНИЯ ИВАНОВИЧА ГУСЕВА



23 мая 2009 года исполнилось 70 лет Евгению Ивановичу Гусеву. Евгений Иванович родился в Москве и в 1956 году поступил во 2-й МОЛГМИ имени Н.И.Пирогова, после окончания которого работал главным врачом Гайдуковской районной больницы в Калужской области. Годы работы в больнице были одновременно одними из самых сложных и интересных лет в трудовой деятельности Евгения Ивановича. Приходилось принимать ответственные решения и оказывать экстренную и плановую медицинскую помощь при разнообразных заболеваниях, травматических повреждениях, принимать роды. После работы в Гайдуковской больнице Евгений Иванович поступил в аспирантуру на кафедру нервных болезней педиатрического факультета, где под руководством одного из ведущих неврологов страны – Л.О.Бадаляна в 1967 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Продолжая работать на этой кафедре сначала в должности ассистента, а затем доцента, Евгений Иванович занимался изучением наследственных болезней обмена веществ с поражением нервной системы и в 1973 году защитил докторскую диссертацию на эту тему. В 1974 году возглавил кафедру нервных болезней лечебного факультета 2 МОЛГМИ, которой на протяжении 18 лет руководил выдающийся невролог – Н.К.Боголепов. Глубокое знание вопросов возрастной неврологии, большой опыт врачевания, полученный во время работы в районной больнице, тесные контакты со специалистами других разделов медицины позволили

Евгению Ивановичу по-новому обосновать необходимость дальнейшей интеграции неврологии с другими нейронауками, с клиническими и фундаментальными разделами медицины, развития новых форм последилового образования в неврологии. Именно эти направления, поддержанные научным консультантом – Н.К.Боголеповым, легли в основу последующей деятельности кафедры: изучение глубинных механизмов развития заболеваний нервной системы, их диагностика и лечение на основе тесного сотрудничества с представителями других клинических и фундаментальных разделов медицины, и активное внедрение полученных результатов в образование врачей и в практику здравоохранения. В 1976 году на кафедре был создан курс нейрохирургии, который возглавил директор НИИ нейрохирургии РАМН им. Н.Н.Бурденко А.Н.Коновалов. Логичным отражением процесса внедрения новых методов обучения и повышения квалификации врачей-неврологов стала организация в 1978 году при кафедре одного из первых в стране курсов ФУВ.

Свои многолетние исследования Евгений Иванович посвятил разработке фундаментальных и прикладных аспектов неврологии. Под руководством и при непосредственном участии Е.И.Гусева проводятся стратегические исследования наиболее актуальных вопросов неврологии, им осуществляется организация, координация и развитие неврологической помощи в стране. За годы работы Е.И.Гусевым создана ведущая отечественная школа неврологии.

Ученики Евгения Ивановича руководят кафедрами неврологии и нейрохирургии, лабораториями в медицинских и научно-исследовательских институтах Российской Федерации. Под руководством и при научной консультации Е.И.Гусева выполнено и защищено 48 докторских и 94 кандидатских диссертаций.

Изучению сосудистых заболеваний нервной системы на кафедре всегда уделялось большое внимание. И это направление было продолжено и развито Евгением Ивановичем и его учениками. В сотрудничестве с учеными других разделов медицины были разработаны принципиально новые положения по механизмам развития, диагностике и лечению ишемических и геморрагических инсультов; установлены закономерности изменений центральной и церебральной гемодинамики, микроциркуляции и метаболизма в головном мозге. Под руководством и при непосредственном участии Евгения Ивановича в нашей стране внедрена система этапной помощи больным с мозговым инсультом, позволившая уменьшить летальность и улучшить функциональные исходы у этих пациентов. В последние годы возрастающее внимание Евгений Иванович уделяет профилактике сосудистых заболеваний головного мозга, в частности внедрению в практическое здравоохранение программы по ранней диагностике сосудистых заболеваний головного мозга.

Евгением Ивановичем на кафедре было начато изучение демиелинизирующей патологии и, в первую очередь, рассеянного склероза. Так, под руководством Евгения Ивановича проведено одно из первых в мире комплексных исследований рассеянного склероза, позволившее сформулировать новые взгляды на патогенез, определить соотношение внешних и наследственных факторов в его развитии и на основании полученных результатов разрабатывать новые подходы к патогенетической терапии заболевания. Активно изучается роль внешних и наследственных факторов в развитии РС, создан регистр и генетическая база больных этим заболеванием, разрабатываются новые методы диагностики и дифференциальной диагностики. Результаты работы отражены в нескольких монографиях и публикациях в ведущих по этой теме в ведущих журналах мира, таких как *Neurology*, *Lancet Neurology*. Е.И.Гусев на протяжении более 10 лет является научным руководителем Московского городского центра рассеянного склероза.

Новым направлением, также начатым на кафедре Евгением Ивановичем, является изучение эпилепсии и дегенеративных заболеваний. Изучаются и уточняются возможности новых биохимических, электрофизиологических, нейровизуализационных и иных методов диагностики. На экспериментальных моделях и в клинических условиях изучаются интимные механизмы развития заболеваний, разрабатываются новые подходы к лечению с использованием лекарственных препаратов из различных фармакологических групп.

Результаты исследований Евгения Ивановича отражены в более чем 300 научных статьях, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных медицинских изданиях, в учебниках, руководствах, методических рекомендациях федерального уровня, в патентах на изобретения.

Научную деятельность Евгений Иванович сочетает с большой организаторской работой. С 1992 года по 2007 год Е.И.Гусев руководил отделением клинической медицины Российской академии медицинских наук. В этот период при непосредственном участии Е.И.Гусева были организованы научные советы между отделением клинической медицины Академии медицинских наук и Министерством здравоохранения и социального развития РФ, созданы и получили активное развитие научные программы по основным направлениям клинической медицины. На посту академика-секретаря Евгений Иванович активно способствовал укреплению научного сотрудничества между учеными отделений клинической медицины, медико-биологических наук и профилактической медицины. Чрезвычайно важным является осуществляемое под руководством Евгения Ивановича тесное научное сотрудничество с Российской академией наук, проводимое в рамках программы Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине». Это позволило внедрить в клиническую практику новейшие генетические, биологические, иммунологические и другие методы исследования, диагностики и лечения заболеваний нервной системы, углубить представления о механизмах их развития.

Одним из наиболее любимых направлений в деятельности Евгения Ивановича является клиническая работа. Много времени Евгений Иванович уделяет консультативной работе, проведению клинических конференций и разборов наиболее сложных, диагностически неясных больных из нашей страны и государств зарубежья. Большой клинический опыт, знания «земского» врача в сочетании с большим опытом организационной работы позволяет Евгению Ивановичу выбирать наиболее правильные решения при обсуждении вопросов совершенствования медицинской помощи больным с заболеваниями нервной системы. Огромный вклад академик Гусев внес в развитие практического здравоохранения Москвы, развитие специализированной стационарной и амбулаторной помощи.

Педагогическая деятельность занимает особое место в работе Евгения Ивановича. Наряду с внедрением новых технологий образования, с совершенствованием педагогического процесса для студентов большое внимание уделяется вопросам последипломного образования неврологов и врачей других специальностей в разных регионах Российской Федерации. Результаты научных исследований в области педагогики и новые организационные формы работы активно внедряются в практическую деятельность, в том

числе в рамках Всероссийских съездов и конференций, Пленумов общества, Конгрессов Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, школ и образовательных семинаров.

Евгений Иванович возглавляет Всероссийское общество неврологов. При его личном участии установлены и расширены контакты с неврологическими обществами стран СНГ, Европы, Северной Америки, Японии, Китая, Австралии, осуществляется активное международное сотрудничество с ведущими специалистами. Качественным этапом в дальнейшем совершенствовании, координации и углублении прикладных и фундаментальных исследований по цереброваскулярной патологии в национальном масштабе стала организация в 1999 году под руководством и при активном участии Е.И.Гусева Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Деятельность Евгения Ивановича также неразрывно связана с работой основного периодического издания отечественных неврологов - «Журнала неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова». В последние годы в это издание введены новые рубрики, в част-

ности, статьи классиков отечественной и зарубежной неврологии, а также в свет выходят его приложения - «Инсульт», «Рассеянный склероз», «Эпилепсия». Журнал считается одним из лучших изданий по специальности и индексируется в Index Medicus и Current Contents.

Евгений Иванович награжден многими государственными и общественными наградами нашей страны, наградами зарубежных стран, избран членом-корреспондентом Германского общества неврологов, Почетным членом Королевского медицинского общества Великобритании (Заслуженный деятель науки РСФСР, 1994, ордена «Знак Почета», 1981, «Трудового Красного знамени», 1990, «За заслуги перед Отечеством» IV степени, 1999, «Знак Почета» Президентского медицинского центра РФ, 1999, орден Международных послов, США, «Невролог XX столетия» (Кэмбридж), 1999).

Ученики, коллеги, друзья, редакция журнала «Нейроиммунология» поздравляют Евгения Ивановича с юбилеем и желают ему здоровья, счастья, долгих лет плодотворной деятельности.

К ЮБИЛЕЮ ТАТЬЯНЫ ЛЕОНИДОВНЫ ДЕМИНОЙ

06 мая 2009 года отмечен юбилей известного невролога и специалиста по рассеянному склерозу профессора Татьяны Леонидовны Деминой.

Редакция журнала «Нейроиммунология», коллеги, друзья и ученики Т.Л.Деминой желают ей успехов и новых достижений, здоровья и благополучия.

НОВЫЕ КНИГИ NEW BOOKS

С.В.Медведев, Т.Ю.Скворцова, Р.Н.Красикова

ПЭТ в России.

Позитронно-эмиссионная томография в клинике и физиологии, 2008. – 318 с.

Монография с предварительным названием «Фундаментальные и клинические аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии». В Институте мозга человека уже почти двадцать лет эксплуатируется позитронно-эмиссионный томограф (ПЭТ). Предлагаемая монография подытоживает опыт психофизиологических и клинических исследований мозга человека на ПЭТ. В монографии обсуждаются принципы работы ПЭТ, идеология его применения. Описывается ниша, которую заполняет ПЭТ среди разнообразных методов нейровизуализации. Рассматриваются идеология и пути создания

радиофармпрепаратов для ПЭТ. Подробно описывается опыт применения ПЭТ в психофизиологических исследованиях на примерах исследования мозгового обеспечения боли, внимания, речи, эмоций и творчества. Описаны ограничения и целый ряд «подводных камней», возникающий при этих исследованиях. Подробно описывается применение ПЭТ в нейроонкологии. Описано применение ПЭТ при других заболеваниях. Дан обзор экономической эффективности ПЭТ исследований. Издание рассчитано на лиц с медико-биологическим образованием.

ИНФОРМАЦИЯ RUCTRIMS
ВСЕРОССИЙСКИЙ КОМИТЕТ ПО ИССЛЕДОВАНИЯМ
И ЛЕЧЕНИЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА
RUSSIAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH
IN MULTIPLE SCLEROSIS –
RUCTRIMS

Выписка из Решений заседания Исполкома
и членов Совета от 30 апреля 2009 года

С момента создания Всероссийского комитета по исследованиям и лечению рассеянного склероза (RUCTRIMS) в 2002 году произошли позитивные изменения в деле организации научных и научно-практических конференций, совещаний по проблеме рассеянного склероза и нейроиммунологии в Российской Федерации. В течение 2003-2008 гг. состоялись конференции в Санкт-Петербурге, Москве, Томске, Новосибирске, Самаре, Ярославле и других городах. Успешное проведение конференций позволило существенно повысить качество организации медицинской помощи, научной и клинической работы отечественных специалистов, способствовало участию в ряде международных программ, укрепило взаимодействие различных клиник и связь неврологов с общественными организациями больных, властными структурами.

28 апреля 2009 года в Санкт-Петербурге в рамках XVII Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» состоялось заседание Совета RUCTRIMS.

Члены Исполкома Совета считают возможным предложить следующий формат проводимых научных и научно-практических мероприятий: одна конференция Всероссийского комитета по исследованиям и лечению рассеянного склероза, проводимая по нечетным годам в Петербурге во второй половине мая, и одна Всероссийская конференция, проводимая по четным годам в других городах – крупных центрах по исследованиям и лечению рассеянного склероза.

В то же время не исключается проведение рабочих совещаний, симпозиумов по остро возникшим проблемам организации помощи больным рассеянным склерозом и планированию научно-клинических исследований.

Исполком Совета RUCTRIMS поддерживает предложение профессора Н.Н.Спирина о проведении Конференции Всероссийского комитета по исследованиям и лечению рассеянного склероза во второй половине октября-начале ноября 2010 года в Ярославле (в год 1000-летия основания города) и принимает предложения по проведению конференций в 2012 и 2014 годах.

28 апреля 2009 года в состав Исполкома Совета RUCTRIMS избраны д.м.н. Г.Н.Бисага и д.м.н. Н.А.Тотолян. Члены Исполкома Совета рекомендуют кандидатуру д.м.н. Н.А.Тотолян в состав Исполкома Совета Европейского комитета по исследованиям и лечению рассеянного склероза (ECTRIMS) на установленный регламентом срок.

Исполком Совета RUCTRIMS позитивно оценивает работу ведущих центров России в рамках международных клинико-исследовательских программ и планирует обсудить возможности совместных научных и научно-практических публикаций по материалам уже завершенных исследований. Исполком Совета RUCTRIMS будет в дальнейшем предпринимать усилия по разработке единых общероссийских подходов к назначению препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), единого российского регистра больных рассеянным склерозом и этического кодекса проведения научных и клинических работ по тематике.

В связи с чрезвычайной актуальностью вопроса об этических правилах проведения клинических исследований и работ в области рассеянного склероза членам Исполкома Совета RUCTRIMS профессорам А.Н.Бойко, И.А.Завалишину, И.Д.Столярову рекомендуется в мае-июле 2009 года подготовить проект этических правил. Этические правила работ предлагается принять на Конференции комитета в 2010 году.

**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 исключает 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 ИМЕНИ Н.П.БЕХТЕРЕВОЙ 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 им.Н.П.Бехтеревой 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 им.Н.П.Бехтеревой 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