

# НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ

## NeuroImmunology

Исследования. Клиника. Диагностика. Лечение.

**Ежеквартальный научно-практический  
рецензируемый журнал**

**Том VIII, № 1-2, 2010**

Основан в июне 2002 года

### Редакционная коллегия:

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

### Редакционный совет:

Д.Г.Герман (Кишинев)  
 А.Б.Гехт (Москва)  
 Е.И.Гусев (Москва)  
 С.К.Евтушенко (Донецк)  
 И.А.Завалишин (Москва)  
 Л.Каппос/ L.Karpos (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)  
 Р.И.Сепиашвили (Москва)  
 А.А.Скоромец (Санкт-Петербург)  
 В.А.Хилько (Санкт-Петербург)  
 С.Б.Чекнев (Москва)  
 В.А.Черешнев (Екатеринбург)

### Заведующая редакцией

М.В.Вотинцева

### Компьютерная верстка

А.С.Альков

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

Подписка осуществляется по Объединенному  
 каталогу «Пресса России» индекс 20990

Подписано в печать 30.05.2010  
 Формат 60X88 1/8, бумага мелованная,  
 печать офсетная, усл. печ. л. 10, 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 2  
 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**

ИНСТИТУТУ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА  
 ИМЕНИ Н.П.БЕХТЕРЕВОЙ РАН – 20 ЛЕТ  
 THE 20-TH ANNIVERSARY OF THE INSTITUTE  
 OF HUMAN BRAIN N.A. N.P.BEHTEREVA RAS..... 4

НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ  
*И.Д.Столяров*  
 NEUROIMMUNOLOGY: THE RESULTS AND THE PERSPECTIVES  
*I.D.Stolyarov*..... 6

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ  
 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ  
 ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ  
*Г.В. Идова, Е.Л. Альперина, М.А. Чейдо, С.М. Кузнецова,  
 Е.Н. Жукова, Д.В. Юрьев*  
 NEUROCHEMICAL MECHANISMS OF IMMUNOMODULATION  
 UNDER EXPERIMENTAL MODELLING OF DIFFERENT PSYCHOEMOTIONAL STATES  
*G.V. Idova, E.L. Alperina, M.A. Cheido, C.M. Kuznetsova, E.N. Zhukova, D.V. Yur'ev*..... 10

ЦИТОКИНЫ В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ  
 ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ  
*Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко*  
 CYTOKINES IN CEREBROSPINAL FLUID WITH INFECTIONS  
 OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM  
*G.F. Zheleznikova, N.V. Scripchenko*..... 17

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОПТИЧЕСКОГО НЕВРИТА  
 И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА  
*И.В. Малов, Е.В. Синеок, Я.В. Власов*  
 NEW PERSPECTIVES TO EARLIER DIAGNOSE OPTIC NEURITIS  
 AND MULTIPLE SCLEROSIS  
*I.V. Malov, E.V. Sineok, Y.V. Vlasov*..... 27

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ И ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ  
 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)  
*А.Н. Белова, В.Н. Крупин, И.А. Соколова*  
 MULTIPLE SCLEROSIS AND REPRODUCTIVE PROBLEMS  
*A. Belova, V. Krupin, I. Sokolova*..... 32

**КОРТЕКСИН: НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ**

*О.К. Гранстрем, Е.Г. Сорокина, М.А. Салыкина, Т.П. Сторожевых, А.М. Сурин, Г.В. Штучная, В.П. Реутов, А.Л. Крушинский, В.С. Кузенков, В.Г. Пинелис, М.М. Дьяконов*

CORTEXIN: NEUROPROTECTION AT THE MOLECULAR LEVEL

*O.K. Granstrem, E.G. Sorokina, M.A. Salykina, T.P. Storozhevykh, A.M. Surin, G.V.*

*Shtuchnaya, V.P. Reutov, A.L. Krushinsky, V.S. Kuzenkov, V.G. Pinelis, M.M. Dyakonov*.....40

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

CLINICAL OBSERVATIONS

**КОНЦЕНТРИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ БАЛО (НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ)**

*Т.Н. Трофимова, Е.С. Малахова, Ж.И. Савинцева, Т.Ю. Скворцова, З.Л. Бродская, Л.Н. Прахова*

BALO'S CONCENTRIC SCLEROSIS (CASE REPORT)

*T.N. Trofimova, E.S. Malakhova, Zh.I. Savintseva, T.Yu. Skvortsova, Z.L. Brodskaya, L.N. Prakhova*.....47

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КРИЗОВ ПРИ МИАСТЕНИИ**

**(ОПЫТ РАБОТЫ САМАРСКОГО ОБЛАСТНОГО МИАСТЕНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА)**

*Т.В. Романова*

THE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF CRISIS THERAPY  
IN PATIENTS WITH MYASTHENIA

*T.V. Romanova*.....51

**ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ГОНАДОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ ФИТОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН,  
БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ДРУГИМИ НЕРВНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ**

*О.Д. Барнаулов, М.А. Зайцева*

THE POSITIVE HONADOTROPIC EFFECT OF PHYTOTHERAPY OF WOMEN  
WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER NEUROGENIC DISEASES

*O.D. Barnaulov, M.A. Zaytseva*.....54

**ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ**

ORGANIZATION OF MEDICAL-SOCIAL ASSISTANCE

**ДОРОГОСТОЯЩЕЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ:**

**ВЗГЛЯД ПАЦИЕНТОВ И ЭКСПЕРТОВ**

*Я.В. Власов, М.В. Чураков*

THE EXPANSIVE MEDICINAL ENSURING: THE VIEW OF PATIENTS AND EXPERTS

*Y.V. Vlasov, M.V. Churakov*.....65

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

*Instructions for Authors*.....70



## ИНСТИТУТУ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ИМЕНИ Н.П.БЕХТЕРЕВОЙ РАН — 20 ЛЕТ

### THE 20-TH ANNIVERSARY OF THE INSTITUTE OF HUMAN BRAIN N.A. N.P.BEKTEREVA RAS

Институту мозга человека имени Н.П.Бехтерева РАН исполнилось двадцать лет. Это и много и мало. И очень мало, если считать не формально, а начинать историю с Отдела прикладной нейрофизиологии человека Института экспериментальной медицины АМН СССР. Именно тогда, в 1963 году, под руководством Н.П.Бехтерева начала складываться команда, дух которой живет у нас в институте. Наталья Петровна сумела блестяще решить две задачи: выдвинуть направления научных исследователей и создать команду, костяк которой - жесткие звенья системы - позволяет работать и развиваться нашей организации.

Могу с уверенностью сказать, что за двадцать лет наш институт приобрел мировую известность. Это подтверждается и нашими научными контактами с лабораториями многих стран, и тем, что к нам нередко приезжают на лечение больные из разных стран, включая индустриально развитые. Наши сотрудники занимают достойные места в руководстве различных международных организаций, а на диагностику с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) к нам едут больные со всех концов нашей страны, в том числе и из Москвы. Мы состоялись и как учреждение фундаментальной науки, и как учреждение клиническое. Во многом это связано с тем, что мы не старались хвататься за все. Мы вели

фундаментальные и прикладные исследования в четко определенных направлениях, и именно в них мы достигли выдающихся результатов. И, конечно, это связано с тем, что с нами до недавнего времени была академик Наталья Петровна Бехтерева, имя которой теперь носит наш институт.

Задача исследования мозга человека, соотношения мозга и психики – одна из самых захватывающих задач в науке. Поставлена цель познать нечто, равное по сложности самому инструменту познания. Ведь все, что до сих пор исследовалось, - и атом, и галактика, и мозг животного – было проще мозга человека. С философской точки зрения, неизвестно, есть ли у нас вообще принципиальная возможность исследовать человеческий мозг, понять до конца, что в нем происходит. Ведь главное средство познания – не приборы и не методы, им остается опять-таки наш человеческий мозг.

Что отличает ИМЧ РАН от других физиологических и медицинских институтов сходного профиля? Мы исследуем то, что делает человека человеком. Наш институт специально ориентирован на исследование того, что нельзя изучать на животных. Традиционно большая часть исследований мозга проводится на животных, однако данные, полученные на кроликах или крысах, не всегда дают адекватное представление о работе мозга человека. Есть

---

явления, которые могут быть изучены только на человеке. Например, одна из тем, разрабатываемых в лаборатории позитронно-эмиссионной томографии, - исследование мозговой организации обработки речи, ее орфографии и синтаксиса. Согласитесь, что на крысах это исследовать сложно.

По-настоящему полноценное, комплексное исследование принципов организации и механизмов деятельности мозга человека можно осуществлять только в условиях клиники. Отдельные механизмы и определенные виды деятельности можно исследовать и на здоровых испытуемых. Но в любой науке основным методом исследования является внесение возмущений, экспериментальное воздействие на объект изучения, и по отслеживанию реакции на это возмущение делаются заключения о природе объекта. Однако эксперимент на человеке недопустим! Тем не менее, природа часто сама его ставит. Это различные заболевания и травмы. Именно таким образом в середине XIX века были обнаружены знаменитые речевые зоны Брока и Вернике. Вот почему Институт мозга человека немислим без клиники. Нельзя просто исследовать больных людей. Надо пытаться им помочь, причем эти попытки приносят новые находки о механизмах работы мозга. Поэтому наряду с задачей исследования принципов организации и механизмов деятельности мозга важнейшей задачей института является поиск новых методов лечения его заболеваний и применение их в клинике. Ведь если знаешь, как механизм устроен, его можно существенно эффективнее лечить. А из двух первых задач логично вытекает третья: создание и использование новых эффективных методов исследования мозга и методов лечебного воздействия на мозг.

Наличие клиники во многом определяет возможности фундаментальных и прикладных исследований ИМЧ. У нас выполняются практически все стандартные манипуляции, наряду с ними и хирургическое лечение эпилепсии и паркинсонизма, проводятся психохирургические операции, в том числе и хирургическое лечение обусловленного героином обсессивно-компульсивного синдрома, лечение методом магнестимуляции мозга, лечение афазии с помощью электростимуляции и многое другое. Накоплен уникальный двадцатилетний опыт клинических обследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии, которая «прорубила окно» для раскрытия физиологии и патофизиологии центральной нервной системы у живого человека. Накопленный багаж знаний показал важность использования дополнительной патофизиологической оценки различных заболеваний головного мозга не только в научной работе, но и в практической диагностике. Неинвазивная оценка физиологических и биохимических процессов у больного стала составной частью комплексного клинического обследования и лечения в нашем институте при целом ряде заболеваний ЦНС. Кроме того, результаты ПЭТ-исследований, проводимых в лаборатории института, активно используются в других медицинских центрах России и за рубежом.

Наш институт с уверенностью смотрит вперед. Перед нами лежит широкое поле исследований. И нашу уверенность укрепляет то, что за последний год у нас для этого появились самые современные приборы. Мы оснащены на мировом уровне, а идей, что на этих приборах делать, у нас хватает на трехсменную работу.

Директор Института мозга человека  
им. Н.П.Бехтеревой РАН,  
член-корреспондент РАН

**С.В. Медведев**

## НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

И.Д.Столяров

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

## NEUROIMMUNOLOGY: THE RESULTS AND THE PERSPECTIVES

I.D.Stolyarov

The Institute of the Human Brain n.a. N.P. Behтерева RAS, Saint-Petersburg

Ведущим направлением научной деятельности лаборатории нейроиммунологии Института мозга человека им. Н.П.Бехтерева РАН (заведующий лабораторией - профессор И.Д.Столяров) является исследование механизмов взаимодействия иммунной и нервной систем, нейроиммунологические механизмы развития нейродегенеративных патологических процессов центральной нервной системы (ЦНС) человека. Работы в данной области предполагают использование известных и открытие новых методов для изучения патогенеза заболеваний нервной и иммунной систем, комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с заболеваниями ЦНС, демиелинизирующими процессами и иммунодефицитами.

Клинический этап развития нейроиммунологии опирается на возможности нейроимиджевой оценки состояния структур ЦНС (магнитно-резонансная томография (МРТ), функциональная МРТ (ф-МРТ), спектроскопия, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)), значительные достижения иммунофармакологии, позволяющие воздействовать на отдельные звенья иммунной системы, в том числе, с применением моноклональных антител и генной терапии.

Формирование клинического этапа нейроиммунологии совпало по времени с периодом создания и развития нашего института. За этот период были созданы принципиально новые способы иммунологической диагностики ряда неврологических заболеваний и, что еще более важно, новые иммунокорректирующие препараты для терапии заболеваний ЦНС, существенно превышающие по своей эффективности ранее применяемые лекарственные средства. Развитию клинического этапа нейроиммунологии способствует возрастающая общественная потребность в создании этих препаратов, значительный масштаб международного сотрудничества, в том числе, в проведении мультицентровых клинических испытаний лекарственных средств.

Рассеянный склероз (РС) – тяжелое хроническое заболевание головного и спинного мозга, поражающее сравнительно молодых людей 20-40 лет. В последние годы отмечается неуклонная тенденция к росту заболеваемости рассеянным склерозом и омоложению контингента больных. Неясность многих вопросов возникновения и механизмов развития заболевания, трудности диагностики на ранних стадиях развития, разнообразие клинических вариантов течения с быстрой инвалидизацией, отсутствие эффективных методов лечения вывели изучение рассеянного склероза в круг наиболее актуальных задач современной медицины.

Оценка повреждения ЦНС при рассеянном склерозе как типичной модели нейроиммунологического патологического процесса проводилась сотрудниками лаборатории с применением как клинических неврологических, так и радиологических и иммунологических методов. Данный подход позволил одновременно оценивать как системные аутоиммунные нарушения при рассеянном склерозе, так и локальные функциональные и морфологические изменения в центральной нервной системе. Комплексное нейроиммунологическое, инструментальное, клиническое исследование пациентов с различными типами течения рассеянного склероза позволяет установить важную роль поражений коры и подкорковых структур в механизмах развития этого заболевания, а также способствует разработке новых методов восстановления утраченных функций и определения прогноза заболевания.

Существенный вклад в представление о патогенезе рассеянного склероза вносит изучение роли метаболических нарушений в ЦНС в формировании клинической картины заболевания. У пациентов с различными типами течения рассеянного склероза был проведен анализ регионарных изменений скорости метаболизма глюкозы (СМГ) в сером веществе голо-

вного мозга и сопоставление выявленных изменений с неврологической картиной заболевания, у многих пациентов осуществлено динамическое наблюдение. Показано, что существует прямая взаимосвязь между снижением регионарной скорости метаболизма глюкозы в сером веществе головного мозга и длительностью и тяжестью заболевания. Установлено, что при прогрессирующих типах течения рассеянного склероза имеют место существенно более распространенные изменения регионарной скорости метаболизма глюкозы в сером веществе головного мозга, что свидетельствует о более выраженном вовлечении в патологический процесс коры и подкоркового серого вещества головного мозга.

Ранее наличие неврологических и когнитивных нарушений связывали только с очаговыми поражениями белого вещества головного мозга. Сотрудниками лаборатории совместно с коллегами из лаборатории ПЭТ института получены данные о важном значении диффузных нарушений белого вещества, а также определенных зон серого вещества головного мозга. Происходит расширение зон гипометаболизма с последующим возникновением зон компенсаторного гиперметаболизма. Измерение локальных атрофических изменений и определение их соотношений со скоростью метаболизма глюкозы в различных структурах головного мозга может быть высокоинформативным способом диагностики стадии заболевания и его прогноза. Определение степени структурно-метаболических нарушений в головном мозге может использоваться для выбора тактики лечения и оценки эффективности новых методов терапии рассеянного склероза.

Сотрудниками лаборатории получены данные, позволяющие сформулировать концепцию динамического развития патологического аутоиммунного процесса, как в белом, так и в сером веществе головного мозга. Наши исследования позволили описать последовательность развития атрофических изменений в подкорковых структурах головного мозга больных с РС, этапы компенсаторных корковых процессов.

Структурные очаговые изменения возникают в белом веществе головного мозга и сопровождаются диффузными атрофическими процессами в целом мозге (тотальная атрофия). Тотальная атрофия головного мозга развивается у пациентов с умеренной инвалидизацией и нарастает у тяжелых больных. Выраженность тотальной атрофии коррелирует со степенью пирамидных, мозжечковых, чувствительных, зрительных нарушений и с тяжестью инвалидизации. При ремиттирующем типе течения рассеянного склероза установлена положительная взаимосвязь тяжести заболевания и когнитивных нарушений. Уже на ранних этапах заболевания обнаружена локальная атрофия мозжечка и чечевицеобразных ядер, которая сопровождается снижением скорости метаболизма глюкозы в обоих полушариях мозжечка и нараста-

нием координаторных и пирамидных расстройств. Таким образом, впервые описана динамика развития локальной атрофии различных мозговых структур параллельно с развитием клинических и функциональных изменений у больных с рассеянным склерозом.

Когнитивные нарушения, эмоциональные и психопатологические изменения вносят весомый вклад в клиническую картину рассеянного склероза. Сотрудниками лаборатории было проведено исследование взаимосвязи когнитивных изменений и состояния про- и противовоспалительного цитокинового профиля при ремиттирующем типе рассеянного склероза. В ходе психологического обследования были выявлены когнитивные нарушения в виде увеличения времени выполнения психологических тестов, тенденции к снижению процессов запоминания и снижения объема долговременной памяти.

Разработан новый метод объективной оценки двигательных нарушений при рассеянном склерозе. При сопоставлении данных исследования неврологического статуса пациентов с РС с данными педографии установлено, что для пациентов с РС характерны коррелирующие с неврологической симптоматикой изменения походки (сниженное плантарное давление коррелирует с уровнем спастичности; слабая нагрузка пяточной области коррелирует с мозжечковыми нарушениями). Ранее для оценки эффективности новых препаратов и реабилитационных мероприятий использовались методы грубой оценки, не отражающие тонких механизмов двигательных нарушений. Данная методика используется для количественной характеристики степени двигательных нарушений, их характера и динамики. Полученные результаты позволяют создать базу для создания принципиально новых способов лечения РС, которые разрабатываются сотрудниками лаборатории в рамках международного сотрудничества.

К настоящему времени в Институте создан высокоэффективный центр диагностики и лечения РС, включающий в себя амбулаторную службу, радиологическую службу (МРТ, ПЭТ, КТ) и стационар (заведующий отделением И.Г.Заволоков). На базе Института осуществляется диагностика и мониторинг терапии интерфероновыми препаратами и копаксоном у сотен больных с РС из Санкт-Петербурга, Северо-Запада и других регионов РФ. Клиническая работа осуществляется в тесном взаимодействии с кафедрой неврологии Санкт-Петербургского медицинского университета (акад. А.А.Скоромец), Военно-медицинской академией (чл.-корр. РАМН М.М.Одинак).

Кроме того, оказание помощи пациентам с РС и их родственникам – важнейшая медико-социальная задача. Научные сотрудники лаборатории работают в тесном взаимодействии с созданной на базе Института мозга человека Санкт-Петербургской общественной организацией инвалидов, больных РС - членом Общероссийской общественной организа-

ции инвалидов, больных РС (ОООИБРС), входят в руководящие органы этих организаций. Основные цели деятельности организаций: защита прав и законных интересов инвалидов, больных РС; содействие в оказании членам организаций своевременной квалифицированной медицинской, социальной, правовой, психологической и иной помощи; содействие и помощь в улучшении условий жизни.

С целью оказания своевременной эффективной диагностической, лечебной и социальной помощи больным рассеянным склерозом создана база данных больных РС в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Начинает создаваться база данных по Северо-Западу РФ.

В 2009 году создан информационно-образовательный интернет-портал «Рассеянный склероз» ([www.rscleros.ru](http://www.rscleros.ru)), на котором в свободном доступе размещена подробная информация о диагностике, лечении и патогенезе РС. Регулярно публикуются последние новости современной медицины в области изучения РС с анализом информации, представленной на научно-практических конференциях, в книгах и журналах. Организован постоянно действующий форум для всех посетителей, создан список учреждений и специалистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, занимающихся проблемой РС. Создан форум для специалистов, в котором в режиме он-лайн возможно обсуждение диагностики, дифференциальной диагностики, тактики ведения пациентов.

Свой опыт и опыт коллег был обобщен в вышедших в последние годы монографиях и руководствах, где представлены данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, диагностике, клинике, лечении и реабилитации пациентов с РС («Рассеянный склероз» (под ред. И.Д.Столярова, Б.А.Осетрова); «Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты.» (под ред. И.Д.Столярова, А.Н.Бойко)).

В 2009 году вышел справочник «Рассеянный склероз» (авторы акад. РАМН Гусев Е.И., проф. Бойко А.Н., проф. Столяров И.Д.), который включает более 450 терминов и определений, наиболее часто используемых в литературе по РС. В монографию также вошли материалы о современных методах диагностики заболевания и сведения о новых препаратах как патогенетического, так и симптоматического лечения РС.

В последние годы резко увеличивается количество и обеспеченность клинических исследований при РС, в проведении которых весьма существенный вклад делают ведущие отечественные центры. Существующий опыт создания новых препаратов, влияющих на аутоиммунный патологический процесс, свидетельствует о необходимости сбалансированной оценки прямого и побочного терапевтического эффекта, проведения специализированных исследований, расширяющих представления о патогенезе рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний.

Клинические исследования новых методов патогенетического лечения РС, в которых активное участие принимает лаборатория нейроиммунологии, проходят по ряду направлений:

- препараты более сильные, чем  $\beta$ ИФН и ГА, при хорошей переносимости (в основном моноклональные антитела)

- препараты, более удобные в использовании (как правило, иммуносупрессоры и противовоспалительные лекарственные средства в таблетированной форме), при хорошей переносимости

- более эффективные и имеющие меньше побочных реакций лекарственные формы известных препаратов форм или их комбинации.

К 2010 году позитивные результаты показал ряд препаратов моноклональных антител. В то же время мы являемся свидетелями большой борьбы за первенство в производстве неинъекционного препарата для лечения РС, который будет гораздо удобнее для пациентов и будет способствовать повышению приверженности и общей удовлетворенности процессом лечения. На стадии изучения находится несколько препаратов для перорального приема, все примерно на одном уровне разработки, и после регистрации эти препараты должны значительно изменить спектр выбора методов лечения для пациентов с РС. С приходом этих препаратов появится выбор не только метода введения, но и механизма действия препарата.

Результаты исследований лекарственных препаратов создаст в ближайшие 2-3 года принципиально новые большие возможности терапии РС, потребуют нового понимания и оценки соотношения прямых и побочных эффектов, индивидуального подхода к оценке терапевтического эффекта.

Иммунологические механизмы играют роль не только при демиелинизирующей патологии ЦНС. Разрушение части мозговой ткани при инсультах также вызывает иммунологические сдвиги. Сотрудниками лаборатории было изучено изменение состояния иммунной системы у больных с право- и левосторонним ишемическим инсультом (с локализацией патологических очагов преимущественно в коре лобной, височной и теменной долей, внутренней капсуле) при применении по показаниям интрацеребральных и транскраниальных электрических стимуляций (ТЭС). Реакция иммунной системы в условиях морфофункциональных нарушений в ЦНС, характерных для ишемического инсульта в так называемой «подострой» стадии заболевания состояла в изменении как количественных, так и функциональных показателей Т- и В- звеньев иммунитета. Иммунодисфункция, определяемая, в том числе, полушарной асимметрией головного мозга, проявлялась различиями в группах больных с право- и левосторонним инсультом, в частности, правогемисферные поражения сопровождалась более выраженным Т-клеточным иммуноде-



фицитом, значительным подавлением супрессорной активности иммунокомпетентных клеток, усилением как спонтанной пролиферации лимфоцитов, так и митогенного ответа при стимуляции ФГА, Кон-А и митогеном лаконоса, большей нейросенсибилизацией иммуноцитов.

Стимуляции сопровождались нормализацией функций иммунной системы пациентов. Однако при правосторонней локализации патологического очага восстановление иммунологических показателей после курсов ТЭС было более выражено, чем у больных с левосторонними инсультами.

Экспериментальная модель инсульта была использована для изучения и подтверждения динамики иммунологических перестроек при различных вариантах локализации поражения.

Были получены данные, свидетельствующие о тесном нейроиммунном взаимодействии при фокальной ишемии в эксперименте и ишемическом инсульте в клинике.

Оценка иммунного статуса, специальных нейроиммунологических показателей важна не только при заболеваниях нервной системы. Иммунные нарушения могут служить причиной возникновения опухолей, аутоиммунных заболеваний, тяжелых инфекционных осложнений.

Сотрудниками лаборатории проводятся нейроиммунологические обследования пациентов неврологического и нейрохирургического профиля, в том числе при инсультах, черепно-мозговых травмах, опухолях, арахноидитах, нейроинфекциях, эпилепсии, паркинсонизме, работающих при воздействии неблагоприятных производственных факторов, при подозрениях на иммунодефицитное состояние и иной патологии. Иммунодиагностика во многих случаях рационализирует тактику лечения, поскольку позволяет учитывать не только степень иммунозависимости заболеваний, но и особенности нарушений иммунного статуса в каждом конкретном случае.

Опыт коллег, собственные данные изложены в книге для практических врачей «Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике» (издательство «Сотис», С.-Петербург, 1999).

В 1992-2009 гг. сотрудниками лаборатории на базе Института подготовлено и проведено 17 Всероссийских конференций «Нейроиммунология» с международным участием по проблемам рассеянного склероза и демиелинизирующих заболеваний.

С 2002 года при активном участии сотрудников ИМЧ РАН издается Всероссийский научно-практический рецензируемый журнал «Нейроиммунология» (главный редактор – проф. И.Д.Столяров).

## НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Г.В. Идова, Е.Л. Альперина, М.А. Чейдо, С.М. Кузнецова, Е.Н. Жукова, Д.В. Юрьев

Учреждение Российской академии медицинских наук  
«Научно-исследовательский институт физиологии СО РАМН», Новосибирск

## NEUROCHEMICAL MECHANISMS OF IMMUNOMODULATION UNDER EXPERIMENTAL MODELLING OF DIFFERENT PSYCHOEMOTIONAL STATES

G.V. Idova, E.L. Alperina, M.A. Cheido, S.M. Kuznetsova, E.N. Zhukova, D.V. Yur'ev

The Research Institute of physiology SB RAMS, Novosibirsk

В обзоре представлены данные о важной роли эмоционального состояния в процессе нейроиммуномодуляции при экспериментальном моделировании у животных агрессии, сублимиссии, депрессивно-подобного поведения и стресса. Показано, что характер иммунного ответа - иммуностимуляция при агрессии и иммуносупрессия при подчиненном или депрессивно-подобном поведении, стрессе - обусловлены распределением в различных подкорковых структурах мозга медиаторов – серотонина (5-НТ), дофамина (DA) и их метаболитов, а также функциональным состоянием отдельных медиаторных рецепторов (соматодендритных 5-НТ<sub>1A</sub>-ауторецепторов ядер шва среднего мозга, постсинаптических 5-НТ<sub>1A</sub>- и 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторов, а также DA D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторов). Смена нейрохимической картины мозга инверсией поведения или фармакологическим путем нормализует иммунологическую дисфункцию, имеющую место в условиях психоэмоционального напряжения.

**Ключевые слова:** психонейроиммуномодуляция, экспериментальное моделирование психоэмоциональных состояний, серотонин- и дофаминергические нейромедиаторные системы.

An overview of the important role of emotional state in the process of neuroimmunomodulation is presented. The data have been obtained using animal models of different psychoemotional states (aggression, submission, depressive-like behavior and stress). It is shown that immune response character (immunostimulation under aggression and immunosuppression under submissive, depressive-like behaviors or stress) is determined by corresponding pattern of the distribution of serotonin (5-HT) and dopamine (DA) and their metabolites in subcortical brain structures as well as by functional state of separate mediator receptors (somatodendritic 5-HT<sub>1A</sub>-autoreceptors of the midbrain nuclei raphe, postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub>- and 5-HT<sub>2A</sub>-receptors, DA D<sub>1</sub>- and D<sub>2</sub>-receptors). Changes in neurochemical pattern of the brain by behavior inversion or pharmacological agents can normalize immune dysfunction occurring under altered psychoemotional status.

**Key words:** psychoneuroimmunomodulation, animal models of different psychoemotional states, serotonin and dopamine neuromediator systems.

В рамках бурно развивающегося в настоящее время направления психонейроиммунологии (ПНИМ) особое внимание привлекает изучение связи эмоционального состояния, социального поведения человека и животных и иммунологической реактивности организма [6,10,24,28,38,39,49]. Многие соматические заболевания, усиление злокачественного клеточного

роста, часто встречающиеся при психоэмоциональном напряжении и психопатологиях, в значительной мере определяются нарушением механизмов ПНИМ и, как следствие, несостоятельностью в таких условиях защитных и иммунологических систем организма [10,17,21].

В этой связи все большее значение приобретает поиск адекватных экспериментальных моделей на животных, дающих возможность более полно анализировать тонкие механизмы ПНИМ, лежащие в основе дисрегуляции иммунной системы, связанной с воздействием эмоционального стресса, возрастом, аффективными расстройствами и многими другими состояниями, изучение которых на человеке затруднено.

В наших исследованиях одним из экспериментальных подходов было использование модели дистантного сенсорного контакта, позволяющей под влиянием повторного опыта социальных побед и поражений сформировать у мышей различных линий оппозитные типы поведения [18]. В этих условиях агрессивные животные демонстрируют нападение и атаки, а подчиненные или субмиссивные - позы вертикальной и боковой защиты от нападающего противника, бегство, а также неподвижные позы полного подчинения. Субмиссивные мыши линии C57BL/6J с длительным опытом социального конфликта являются потенциальной моделью тревожно-депрессивно-подобного состояния, близкого по ряду параметров клинической депрессии [1]. При этом важно отметить, что депрессивные расстройства, сопровождающиеся иммунологической дисфункцией [26,44], в настоящее время являются одними из самых распространенных в мире психических заболеваний.

Установлено, что само формирование агрессивного или субмиссивного поведения в отсутствие иммунной активации (без антигенной нагрузки) сопровождается характерными для каждого типа поведения изменениями содержания субпопуляций Т-клеток в иммунокомпетентных органах.

Так, в костном мозге у неиммунизированных мышей линии C57BL/6J с субмиссивным поведением нарастает число CD8<sup>+</sup> Т-клеток, имеющих супрессорную/цитотоксическую функцию. В то же время у агрессивных животных повышается количество CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов с хелперной активностью, которое выявляется только при продолжительном тестировании конфронтаций [10,14].

В отличие от повышения числа Т-лимфоцитов в костном мозге, в тимусе и селезенке таких животных обнаруживается снижение числа CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [22]. При этом у животных с 20-дневным опытом поражений (в отличие от 10-дневного), состояние которых оценивается как выраженное тревожно-депрессивно-подобное [1], в тимусе происходят более глубокие изменения, чем в селезенке. Так, если в тимусе значительно снижается число Т-лимфоцитов с маркерами CD3<sup>+</sup> (общая популяция Т-клеток), CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-лимфоцитов с рецепторами к ИЛ-2, а также CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, то в селе-

зенке - только CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, что может говорить о нарушениях центральной дифференцировки Т-лимфоцитов [22].

Следует отметить, что динамическое перераспределение клеток, участвующих в развитии иммунной реакции, является основополагающим механизмом модулирующего влияния нейроэндокринной системы на иммунную функцию, адаптивной реакцией организма с быстрым включением этих клеток в физиологические, иммунологические и воспалительные процессы [37,46]. По-видимому, перераспределение отдельных субпопуляций клеток, сочетающееся с нарушением центральной дифференцировки Т-лимфоцитов, и лежит в основе различий в величине иммунного ответа у животных, отличающихся по типу поведения при иммунизации их Т-зависимым антигеном – эритроцитами барана (ЭБ). И, действительно, было обнаружено, что, независимо от линии мышей (CBA или C57BL/6J) и времени тестирования конфронтаций, у агрессивных животных уровень иммунной реакции был выше, чем у подчиненных [5,10,31]. При сравнении с контролем (мыши без опыта побед и поражений) между линиями обнаружены некоторые различия, зависящие от продолжительности тестирования конфронтаций, и, по-видимому, от генетически детерминированных особенностей распределения и активности медиаторов и их метаболитов, которые участвуют в механизмах иммуномодуляции. Так, у агрессивных мышей линии CBA усиление иммунной реакции отмечается уже при 10-дневном тестировании конфронтаций, а у мышей линии C57BL/6J оно проявляется только в результате длительного (20 дней) опыта конфронтаций, как это отмечалось в костном мозге и для числа CD4<sup>+</sup> Т-хелперов у неиммунизированных мышей. Стимуляция иммунного ответа и повышение CD4<sup>+</sup> Т-хелперов при агрессии у мышей C57BL/6J, по-видимому, обеспечивается соответствующими нейрохимическими сдвигами в подкорковых структурах мозга, для которых требуется более продолжительное тестирование конфронтаций [10,14].

В экспериментах на мышках линии CBA (как и линии C57BL/6J, что отмечалось выше при сравнении агрессоров с 10- и 20-дневным опытом социальных побед) нами установлено повышение числа CD4<sup>+</sup> Т-хелперов только при длительном опыте столкновений. Наличие более 3-х конфронтаций у агрессивных мышей при тестировании у них поведения в течение 10 дней сопровождается нарастанием количества CD4<sup>+</sup> Т-хелперов в костном мозге, тогда как 1 или 2 конфронтации не вызывают изменения их уровня [14].

Существуют и другие данные, указывающие на зависимость иммунной реактивности от агрессивного поведения, являющегося неотъемлемой чертой неко-

торых психопатологий. Так, анализ параметров гуморального и клеточного иммунитета, проведенный на 4500 военнослужащих, выявил прямую зависимость между выраженностью агрессии и иммунологическими показателями, особенно количеством Т-хелперов/индукторов, которое не зависело от возраста и уровня тестостерона [39].

Что касается субмиссивных мышей линии C57BL/6J, состояние которых после поражений разной продолжительности расценивается как тревожно-депрессивно-подобное, то у них иммунный ответ понижен (в отличие от субмиссивных мышей CBA), не только при сопоставлении с агрессивными, но и контрольными животными. Следует отметить, что мыши линий CBA и C57BL/6J различаются по уровню базовой тревожности и тревожности при формировании субмиссивного поведения в условиях социального конфликта [1], при этом именно мыши линии C57BL/6J характеризуются более высокой тревожностью. Более того, величина иммунного ответа может изменяться в зависимости от уровня тревожности. Так, на крысах линии Вистар, тестируемых в приподнятом крестообразном лабиринте, показано, что у высокотрвожных животных иммунный ответ значительно ниже, чем у низкотрвожных [19].

Таким образом, депрессивно-подобное поведение, сформированное при длительных социальных конфронтациях, сопровождается у неиммунизированных мышей линии C57BL/6J повышением числа CD8<sup>+</sup> Т-супрессорных/цитотоксических клеток в костном мозге [10,14] при их снижении в селезенке и тимусе [22], а у иммунизированных Т-зависимым антигеном (ЭБ) - подавлением иммунного ответа [5,10]. При этом снижается число антителообразующих клеток (IgM-АОК) в селезенке по сравнению с агрессивными и контрольными мышами и повышается количество CD8<sup>+</sup> Т-супрессорных/цитотоксических клеток в костном мозге. В то же время агрессивное поведение сопровождается повышением после иммунизации числа АОК в селезенке и количества CD4<sup>+</sup> Т-хелперов в костном мозге. Данный эффект зависит от линии мышей и выраженности агрессии (наличие конфронтаций за время их тестирования).

Возникает вопрос, какие же механизмы лежат в основе различий в величине иммунного ответа у животных, отличающихся по типу поведения? В настоящее время известно, что, во-первых, формирование агрессивного, субмиссивного и депрессивно-подобного типов поведения характеризуется определенными изменениями распределения в подкорковых структурах мозга медиаторов серотонина (5-НТ), дофамина (DA) и их метаболитов - 5-оксиндолуксусной кислоты (5-Н1АА) и диоксифенилуксусной кислоты (DOPA) [10,12]. Во-вторых, именно 5-НТ- и DAергические сис-

темы участвуют в контроле иммунологической функции организма [9,11,12,25,32,34,47].

Определение медиаторов и их метаболитов в 11 структурах мозга высокоэффективным методом жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией показало, что наиболее высокое соотношение 5-Н1АА/5-НТ – показателя, отражающего активность 5-НТергической системы, отмечено у субмиссивных мышей в ядрах шва среднего мозга, прилежащем и А9 ядрах и гипоталамусе, т.е. структурах, принимающих участие в нейроиммуномодуляции [10,12].

В пользу участия 5-НТергической системы в иммуносупрессии, наблюдаемой при развитии субмиссивного и тревожно-депрессивного состояния, говорят и другие факты. Так, обнаружено изменение чувствительности в этих условиях 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторов. Введение мышам с субмиссивным или депрессивно-подобным поведением высокоселективного агониста данного типа рецепторов 8-ОН-DРАТ в дозе 1 мг/кг, влияющей на постсинаптические рецепторы, не оказывает влияния на иммунный ответ, в отличие от агрессивных и без опыта конфронтаций мышей, у которых препарат вызывал иммуносупрессию [42]. Можно полагать, что в условиях активации 5-НТергической системы при формировании субмиссивного и депрессивно-подобного состояния происходит полное включение постсинаптических 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторов, что приводит к десенситизации и, таким образом, их неспособности реагировать на последующие активирующие воздействия.

Вместе с тем показано, что снижение активности 5-НТергической системы отменяет иммуносупрессию, имеющую место при субмиссии или депрессивно-подобном состоянии: блокада постсинаптических 5-НТ<sub>1А</sub>- или 5-НТ<sub>2А</sub>-типов рецепторов вызывала не снижение иммунной функции, а ее усиление [10,42]. Аналогичные данные получены и при снижении содержания 5-НТ в мозге, достигнутого введением п-хлорфенилаланина (ПХФА), блокатора фермента биосинтеза медиатора триптофангидроксилазы. В этом случае происходит повышение числа АОК не только по сравнению с субмиссивными мышами линий CBA и C57BL/6J, но и контрольными животными, что скорее характерно для мышей с агрессивным типом поведения [15]. Более того, анализ соотношения 5-Н1АА/DOPA показал, что, если у мышей при субмиссии и депрессии практически во всех структурах отмечается доминирование тормозной в отношении иммунной функции 5-НТ системы над DA системой, на фоне которого иммунизация и вызывала у животных снижение иммунного ответа, то агрессия, сформированная при длительном тестировании конфронтаций, сопровождается снижением активности 5-НТергической системы при преобладании

ДАергической [10], которая, являясь иммуностимулирующей системой [9,32,34], по-видимому, и обуславливает наблюдаемую у таких мышей повышенную иммунную реакцию.

Таким образом, убедительно показано, что стимуляция иммунного ответа у агрессивных животных происходит на фоне повышения активности ДАергической системы, а снижение иммунной реакции при субмиссии и депрессии - при доминировании 5-НТергической системы в определенных подкорковых структурах мозга. При этом изменения касаются ДА нигростриатных (А9 и хвостатое ядра) и мезолимбических структур (А10 и прилежащее ядра), 5-НТ структур (ядра шва среднего мозга), а также гипоталамуса, т.е. областей мозга, которые, по нашим [2,12,32] и другим результатам [16,20,30,50], включены в центральные механизмы нейроиммуномодуляции.

Значительным числом исследований установлено, что повышение активности 5-НТергической системы, достигнутое воздействием на различные стороны синтеза и обмена медиатора, а также рецепторные механизмы вызывает снижение числа IgM-АОК в селезенке, угнетение титров гемагглютининов в крови в первичном и вторичном иммунном ответе [9,11,12,34,43,47], что говорит о нарушении в этих условиях формирования клеток памяти, обеспечивающих иммунный ответ на повторное введение одного и того же антигена. Кроме того, обнаруживается подавление реакции гиперчувствительности замедленного типа и трансплантационного иммунитета [11].

Таким образом, активация 5-НТергической системы сопровождается подавлением как клеточного, так и гуморального иммунитета, ассоциированных, как известно, с участием двух различных типов Т-хелперов, соответственно, Тх1 и Тх2. Наряду с этим отмечается перераспределение Т-лимфоцитов: снижение числа CD8<sup>+</sup> Т-клеток, относящихся к популяции цитотоксических/супрессорных лимфоцитов, в селезенке и тимусе с накоплением их в костном мозге [12], что, как отмечалось выше, характерно для мышей с субмиссивным и депрессивно-подобным поведением [14]. В эти эффекты включены ядра шва среднего мозга и иннервируемый их проекциями гипоталамус. Влияние на иммунные реакции, полученное в результате изменения активности 5-НТергической системы фармакологическим путем или разрушением структур, является центральным и реализуется через гипоталамус-гипофиз, о чем свидетельствуют эксперименты с гипофизэктомией или пересечением ножки гипофиза. На периферии иммуносупрессирующее действие 5-НТергической системы реализуется через надпочечники [3,11,12].

О роли 5-НТ мозга во взаимодействии нейроэндокринной и иммунной систем свидетельствуют и данные о том, что активация иммунной системы (введение Т- и В-зависимых антигенов, опухолевых клеток, некоторых цитокинов) приводит к изменению содержания во многих подкорковых структурах мозга 5-НТ и 5-Н1АА, причем характер изменений зависит от фазы развития иммунной реакции [12,36].

Что касается ДАергической системы, то повышение ее активности, независимо от способа, вызывает увеличение иммунологической реактивности [2,11,32]. В этот процесс включены нигростриатная (ядра А9 и хвостатое) и мезолимбическая (ядро А10 и прилежащее - аккумбене) системы [2,32]. Иммуномодулирующее действие ДАергической системы реализуется через гипоталамус, куда идут терминали из ядер А9, А10, хвостатого и прилежащего, далее через гипофиз и тимус, при удалении которых стимулирующее влияние ДАергической системы не проявляется [3,11,12]. При активации ДАергической системы происходит перераспределение CD4<sup>+</sup> Т-клеток хелперов, нарастание числа IgM-АОК в селезенке молодых и старых животных, отмена стресс-индуцированного угнетения иммунной реакции [41], снижение развития опухоли [25].

Экспериментальные исследования с электролитическим выключением определенных ДА структур дают возможность понять, что нарушения иммунологического статуса при многих психопатологиях связаны именно с изменением активности нейромедиаторных систем, участвующих в механизмах нейроиммуномодуляции. Так, разрушение ДА нигростриатной системы ядерной (А9) и терминальной (хвостатое ядро) зон вызывает снижение иммунного ответа [2,32]. Эти результаты позволяют провести определенные параллели с развитием болезни Паркинсона, сопровождающейся снижением иммунологической реактивности организма [17,29], ключевым нейрохимическим механизмом которой является недостаточность нигростриатной ДА системы, обусловленной дегенерацией ДАсинтезирующих нейронов и снижением содержания в мозге ДА [40]. В то же время при активации ДАергической системы в экспериментах на мышах и крысах показано, что апоморфин (агонист D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторов) и высокоселективные агонисты отдельных типов ДА рецепторов вызывают иммуностимуляцию [9,11,34], имеющую место и при развитии шизофрении [17,21,48], которая характеризуется гиперактивацией ДА системы [35].

Особое внимание исследователей сегодня привлекают генетические аспекты ПНИМ, занимающие важное место в изучении контроля иммунной функции при различных психоэмоциональных состояниях и их нарушениях. Так, интересными в этой связи яв-

ляются наши исследования, проведенные совместно с лабораторией нейрогеномики поведения Института Цитологии и генетики СО РАН на мышах линии ASC с наследственно-детерминированной предрасположенностью к депрессивно-подобному поведению. Для таких животных характерными являются увеличение времени неподвижности в тестах принудительного плавания Порсолта и tail suspension, снижение двигательной активности и исследовательского поведения в тесте «открытое поле», а также чувствительность к хроническому введению антидепрессантов – флуоксетину и имипрамину [7]. Было установлено, что величина иммунного ответа у таких животных на пике реакции снижена по сравнению с родительскими линиями (CBA и AKR) [4]. При этом важно отметить, что хроническое введение мышам линии ASC флуоксетина (10 и 20 мг/кг), широко используемого в клинике антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, нормализовало иммунный ответ, но при этом не оказывало на него влияния у мышей линии CBA [23]. Отсутствие различий в величине иммунной реакции между группами, получавшими флуоксетин в указанных дозах, говорит о достижении максимального эффекта препарата уже при использовании меньшей дозы, 10 мг/кг. Поскольку наблюдаемые эффекты флуоксетина проявляются только у мышей линии ASC, можно полагать, что они связаны с антидепрессивным действием препарата. Важно отметить, что отсутствие действия флуоксетина на поведение и иммунную реакцию у животных родительской линии CBA в тех же условиях напоминает клиническое действие антидепрессантов, не влияющих на здоровых людей.

Данные литературы свидетельствуют, что различные стрессорные влияния (особенно психоэмоциональные) могут приводить к развитию депрессивных расстройств. В качестве неизбежного стрессора мы использовали иммобилизацию мышей на спине, что является для грызунов сильным эмоциональным воздействием. При иммобилизации у мышей различных линий и возраста, как и при развитии депрессивно-подобного состояния, было обнаружено снижение иммунного ответа [41]. В связи с тем, что иммобилизационный стресс, по данным литературы, сопровождается активацией 5-НТергической системы ядер шва среднего мозга и усилением 5-НТ нейротрансмиссии, опосредованной 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторами [45], можно думать, что у стрессированных животных угнетение иммунной реакции определяется именно активацией 5-НТергической системы. Об этом свидетельствуют и наши данные об отмене стресс-индуцированной супрессии иммунного ответа при снижении содержания серотонина в мозге блокадой его синтеза ПХФА [15].

В заключение необходимо подчеркнуть, что увеличение иммунного ответа происходит на фоне повышения активности DAергической системы, наблюдаемого при формировании агрессивного поведения и иммуносупрессия проявляется при доминировании 5-НТергической системы в условиях развития субмиссии, депрессивно-подобного состояния и иммобилизационного стресса.

Возникает вопрос, можно ли на основе знаний нейробиохимических центральных механизмов нейромодуляции нормализовать измененную в результате психоэмоционального напряжения иммунную реактивность. Проведенные нами исследования позволяют думать, что смена у животных нейробиохимической картины мозга 5-НТергической на DAергическую и наоборот фармакологическим путем или инверсией поведения, восстанавливает нарушенную в условиях социального стресса иммунологическую функцию. И, действительно, инверсия поведения у животных, сопровождающаяся изменением нейробиохимической картины мозга [18], позволяет менять и характер иммунного ответа [33]. Например, это происходит при ссаживании в модели дистантного сенсорного контакта двух самцов с длительным опытом поражений, когда у одной особи сохраняется депрессивное поведение и иммуносупрессия, а у другой поведение меняется на агрессивное, и при этом наблюдается повышение иммунной реакции по сравнению с контролем [33].

Направленное влияние на активность медиаторных систем стимуляцией или блокадой отдельных типов рецепторов также может нормализовать иммунологическую дисфункцию, вызванную психоэмоциональным напряжением. Нами показано, что снижение активности 5-НТергической системы с помощью активации пресинаптических 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов, блокады постсинаптических 1A и 2A типов 5-НТ-рецепторов или стимуляции DA D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторов повышает уровень иммунного ответа у животных как с субмиссивным или депрессивным состоянием, так и при стрессе. В то же время активация 5-НТ системы или блокада DA системы позволяют нормализовать иммунную реакцию при агрессии [10,15,41]. Подобный эффект достигается и при изменении активности мю-, каппа- и дельта- опиоидергических систем [13], которые в процессе нейромодуляции находятся во взаимосвязи с 5-НТ- и DAергическими системами [27].

Таким образом, экспериментальное моделирование различных психоэмоциональных состояний позволяет провести анализ взаимосвязи поведения, функциональной активности медиаторных систем и относящихся к ним отдельных типов рецепторов с иммунологической реактивностью. Такой подход открывает принципиально новые возможности для коррекции иммунологического статуса организма при расстройствах психоэмоциональной сферы.

## Литература

1. Августиневич Д.Р., Алексеенко О.В., Бакштановская И.В. и соавт. Динамические изменения серотонинергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование. Успехи физиол. наук 2004; 35 (4): 19-40.
2. Альперина Е.Л. Участие допаминаргических структур мозга в нейроиммуномодуляции. Бюл. СО РАМН 1994; 4: 40-45.
3. Альперина Е.Л., Идова Г.В., Девойно Л.В. Роль гипофиза в модулирующем влиянии на иммунный ответ допаминаргической и серотонинергической систем. Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова 1985; 11: 1428-1431.
4. Альперина Е.Л., Куликов А.В., Попова Н.К. и соавт. Характер иммунного ответа у мышей новой линии ASC (ANTIDEPRESSANTS SENSITIVE CATALEPSY). Бюл. эксперим. биол. и мед. 2007; 144 (8): 188-190.
5. Альперина Е.Л., Павина Т.А. Изменение иммунологической реактивности у мышей линии C57BL/6J в условиях зоосоциального конфликта. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1996; 122 (11): 541-543.
6. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы. Успехи физиол. наук 2004; 35 (4): 49-64.
7. Базовкина Д.В., Куликов А.В., Кондаурова Е.М. и соавт. Селекция на предрасположенность к катаlepsии усиливает депрессивноподобное поведение у мышей. Генетика 2005; 41 (9): 1-6.
8. Девойно Л.В., Альперина Е.Л. Анализ взаимодействия дофаминергической и серотонинергической систем в иммуномодуляции. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова СССР 1984; 70 (2): 239-246.
9. Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. и соавт. Нейромедиаторные системы мозга в модуляции иммунной реакции (дофамин, серотонин, ГАМК). Нейроиммунология 2005; 3 (1): 1-8.
10. Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. Психонейроиммуномодуляция. Поведение и иммунитет. Роль «нейромедиаторной установки мозга». – Новосибирск: «Наука», 2009. -167 с.
11. Девойно Л.В., Ильюченко Р.Ю. Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций (серотонин, дофамин).- Новосибирск: Наука, 1983.- 234 с.
12. Девойно Л.В., Ильюченко Р.Ю. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: серотонин, дофамин, ГАМК, нейропептиды. - Новосибирск: «ЦЭРИС», 1993. - 237 с.
13. Идова Г.В., Альперина Е.Л., Чейдо М.А. и соавт. Иммунологическая реактивность при экспериментальном моделировании депрессивно-подобного состояния. Сибирский вестн. психиатр. и наркол. 2008; 48 (1): 30-33.
14. Идова Г.В., Павина Т.А., Альперина Е.Л. и соавт. Влияние субмиссивного и агрессивного типов поведения на изменение числа CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в костном мозге. Иммунология 2000; 1: 24-26.
15. Идова Г.В., Чейдо М.А., Девойно Л.В. Иммунная реакция у мышей при психоэмоциональном напряжении в условиях снижения синтеза серотонина в мозге. Докл. Акад. Наук 2004; 398 (1): 132-134.
16. Корнева Е.А. О взаимодействии нервной и иммунной систем. Иммунофизиология. - Санкт-Петербург: «Наука», 1993. -681 с.
17. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. - М.: НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. - 438 с.
18. Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В. Нейрохимический контроль агрессии и подчинения. Журн. высш. нерв. деят. 1991; 41 (3): 459-466.
19. Лоскутова Л.В., Идова Г.В., Геворгян М.М. Иммунный ответ у крыс Вистар с высоким и низким уровнем ситуационной тревожности. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2007; 144 (5): 706-708.
20. Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунофизиология. – М.: ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН, 2005. - 158 с.
21. Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И. и соавт. Клиническая нейроиммунопатология.- Томск: РАСКО, 2003. - 298 с.
22. Тендитник М.В., Шурлыгина А.В., Мельникова Е.В. и соавт. Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов иммунокомпетентных органов мышей под влиянием хронического социального стресса. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова 2004; 90 (12): 1522-1529.
23. Тихонова М.А., Альперина Е.Л., Толстиков Т.Г. и соавт. Влияние хронического введения флуоксетина на катаlepsию и иммунный ответ мышей с генетической предрасположенностью к реакции замирания: роль серотониновых рецепторов 1A и 2A типов и генов tph2 и SERT. Журн. высш. нервн. деят. 2009; 59 (2): 237-244.

24. Avitsur R., Kinsey S.G., Bidor K. et al. Subordinate social status modulates the vulnerability to the immunological effects of social stress. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32 (8-10): 1097-1105.
25. Basu S., Dasgupta P.S. Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system. *J. Neuroimmunol.* 2000; 102 (2): 113-124.
26. Capuron L., Miller A., Irwin M.R. Psychoneuroimmunology of depressive disorder: mechanisms and clinical implications. *Psychoneuroimmunology* 2007; 1: 509-530.
27. Cheido M.A., Idova G.V. The contribution of serotonin 1A receptors to kappa opioid immunosuppression. *Neurosci Behav Physiol.* 2009; 39 (6): 587-590.
28. Costa-Pinto F.A., Cohn D.W., Sa-Rocha V.M. et al. Behavior: a relevant tool for brain-immune system interaction studies. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1153: 107-119.
29. Członkowska A., Kurkowska-Jastrzebska I., Członkowski A. et al. Immune processes in the pathogenesis of Parkinson's disease – a potential role for microglia and nitric oxide. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8 (8): 165-177.
30. Devi R.S., Sivaprakash R.M., Namasivayam A. Rat hippocampus and primary immune response. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2004; 48 (3): 329-336.
31. Devoino L., Alperina E., Kudryavtseva N. et al. Immune responses in male mice with aggressive and submissive behavior patterns: strain differences. *Brain Behav Immun.* 1993; 7 (1): 91-96.
32. Devoino L., Alperina E., Galkina O. et al. Involvement of brain dopaminergic structures in neuro-immunomodulation. *Intern. J. Neurosci.* 1997; 91 (3-4): 213-228.
33. Devoino L., Alperina E., Pavina T. Immunological consequences of the reversal of social status in C57BL/6J mice. *Brain Behav. Immun.* 2003; 17: 28-34.
34. Devoino L., Idova G., Alperina E. et al. Brain neuromediator systems in the immune response control: pharmacological analysis of pre- and postsynaptic mechanisms. *Brain Res.* 1994; 633: 267-274.
35. Di Forti M., Lappin J.M., Murray R.M. Risk factors for schizophrenia - all roads lead to dopamine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; 17 (2): 101-107.
36. Dunn A.J., Wang J. Cytokine effects on CNS biogenic amines. *Neuroimmunomodulation* 1995; 2 (6): 319-328.
37. Engler H., Engler A., Bailey M.T. et al. Tissue-specific alterations in the glucocorticoid sensitivity of immune cells following repeated social defeat in mice. *J. Neuroimmunol.* 2005; 163 (1-2): 110-119.
38. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5 (3): 253-251.
39. Granger D.A., Booth A., Johnson D.R. Human aggression and enumerative measures of immunity. *Psychosomat. Med.* 2000; 62: 583-590.
40. Huot P., Levesque M., Parent A. The fate of striatal dopaminergic neurons in Parkinson's disease and Huntington's chorea. *Brain* 2007; 130 (1): 222-232.
41. Idova G., Cheido M., Devoino L. Modulation of the immune response by changing neuromediator systems activity under stress. *Int. J. Immunopharmacol.* 1997; 19 (9-10): 535-540.
42. Idova G., Davydova S., Alperina E. et al. Serotonergic mechanisms of immunomodulation under different psychoemotional states: I. A role of 5-HT 1A receptor subtype. *Intern. J. Neurosci.* 2008; 118 (11): 1594-1608.
43. Jackson C., Cross R.J., Walker R.F. et al. Influence of serotonin on the immune response. *Immunology* 1985; 54: 505-512.
44. Miller A.H. Depression and immunity: a role for T cells? *Brain Behav. Immun.* 2010; 24 (1): 1-8.
45. Narita M., Miyagawa K., Narita M. et al. The functional change in the 5-HT1A receptor induced by stress and the role of the 5-HT1A receptor in neuroprotection. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 2005; 25 (2): 91-104.
46. Ottaway C.A., Husband A.J. The influence of neuro-endocrine pathways on lymphocyte migration. *Immunol. Today* 1994; 5 (11): 511-517.
47. Pellegrino T.C., Bayer B.M. Role of central 5- HT2 receptors in fluoxetine-induced decreases in T lymphocyte activity. *Brain Behav. Immun.* 2002; 16 (2): 87-103.
48. Rothermundt M., Arolt V. Schizophrenia and immunity. *Psychoneuroimmunology* 2007; 1: 563-577.
49. Segerstrom S.C. Optimism and resources: effects on each other and on health over 10 years. *J. Res. Pers.* 2007; 41 (4): 772-786.
50. Wrona D., Trojniar W. Suppression of natural killer cell cytotoxicity following chronic electrical stimulation of the ventromedial hypothalamic nucleus in rats. *J. Neuroimmunol.* 2005; 163 (1-2): 40-52.

*Поступила в февраль 2010 г.*



## ЦИТОКИНЫ В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ

Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко

ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург

## CYTOKINES IN CEREBROSPINAL FLUID WITH INFECTIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

G.F. Zheleznikova, N.V. Scripchenko

The Research Institute of Children Infections, Federal medical agency of Russia, Saint-Petersburg

В обзоре представлены результаты изучения патогенеза воспалительных изменений в ЦНС при заболеваниях, в основном, инфекционного генеза. Основной акцент в этих исследованиях сделан на выяснении роли цитокинов в защитных реакциях мозга и/или в его повреждении. Определение концентраций цитокинов в спинномозговой жидкости (СМЖ) пациентов с вирусными или бактериальными инфекциями ЦНС выявило важную роль ряда цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10) и хемокинов (IL-8, MCP-1, IP-10, RANTES) в ответе ЦНС на внедрение возбудителя. Даны рекомендации по использованию концентраций информативных цитокинов в СМЖ для дифференциальной диагностики и прогноза дальнейшего течения болезни.

**Ключевые слова:** инфекция, иммунный ответ, цитокины, мозг.

The review includes the results of inflammatory CNS lesion pathogenesis study in diseases mainly of infectious etiology. Principal goal in these investigations was to reveal the role of cytokines in protective responses of brain and/or in brain lesions. Quantification of cytokine levels in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with viral and bacterial infections of CNS allowed to clarify the important role of cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10) and chemokines (IL-8, MCP-1, IP-10, RANTES) in CNS responses upon pathogen invasion. Certain recommendations were proposed about the use of the levels of suitable cytokines in CSF for differential diagnosis and prognosis of subsequent disease current.

**Key words:** infection, immune response, cytokine, brain.

В течение многих лет центральная нервная система (ЦНС) рассматривалась как «иммунопривилегированный» орган, не чувствительный к воспалительным стимулам и не формирующий воспалительных реакций. В настоящее время общепризнано, что резидентные клетки ЦНС в ответ на повреждение или внедрение инфекционных агентов генерируют медиаторы воспаления, включая провоспалительные цитокины, которые в свою очередь индуцируют хемокины (хемотаксические цитокины) и молекулы адгезии, рекрутируют в ЦНС иммунные клетки и активируют клетки глии. Реакции воспаления в ЦНС сопровождаются нарушениями неврологических функций, в восстановлении которых также участвуют цитокины [27]. При инфекциях, распространяющихся с кровью, главными реактивными клетками являются периваскулярные макрофаги мозга, которые продуцируют интерлейкин (IL)-1 $\beta$  и фактор некроза опухолей (TNF)- $\alpha$ . Мишенью этих цитокинов служит эндотелий, в котором IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$

усиливают экспрессию молекул адгезии, обеспечивая инфильтрацию лейкоцитов в окружающие ткани. Роль этих цитокинов в повреждении мозга и в восстановительных процессах недостаточно ясна и в настоящее время активно изучается [23]. В защите ЦНС от вирусной инфекции важную роль играют интерфероны I типа (IFN- $\alpha/\gamma$ ), которые, оказывая прямое антивирусное действие, лимитируют раннее распространение ряда вирусов в тканях ЦНС. Однако обратимые и необратимые нарушения, возникающие вследствие длительного воздействия IFN- $\alpha/\gamma$  на ЦНС, подчеркивают необходимость тонкой регуляции гомеостаза IFN I типа в этом органе [37]. Хемокины, привлекающие иммунные клетки в ЦНС и активирующие их *in situ*, по современной классификации разделены на 4 группы по положению в молекуле остатков цистеина – CXC, CC, C и CX3C ( $\alpha$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -хемокины соответственно) [2]. Большинство из них наряду с обозначением по данной классификации сохраняют и прежнее функциональное название.

Локальные реакции иммунной защиты и воспаления играют двойственную роль в патогенезе инфекции, обеспечивая уничтожение возбудителя, но и усугубляя повреждение тканей. Баланс между этими эффектами поддерживается сложным набором регуляторных механизмов, ограничивающих избыточный воспалительный стимул и защищающих ткани от повреждения. Эти факторы негативной регуляции воспаления особенно важны, если инфекция затрагивает такой чувствительный к повреждению орган, как мозг. Воспалительные стимулы или продукты клеток воспаления индуцируют экспрессию регуляторов негативной обратной связи, таких как белки семейства супрессоров сигнала от цитокинов (SOCS), антиоксидантные ферменты и противовоспалительные цитокины. В продукции этих факторов участвуют самые изобилующие в мозгу клетки – астроциты, что предохраняет микроглию от гиперактивации. Полагают, что выраженность и продолжительность воспаления в ЦНС тонко регулируется путем взаимодействия комплекса механизмов для достижения максимального антипатогенного эффекта при наименьших тканевых повреждениях [48].

Главный противовоспалительный цитокин IL-10 синтезируется в ЦНС и ограничивает неврологические симптомы при менингитах, рассеянном склерозе (РС), инсультах и болезни Альцгеймера. Этот цитокин повышает выживаемость нейронов и клеток глии, блокируя эффекты провоспалительных цитокинов и усиливая сигналы к выживанию клетки. В экспериментальной модели японского энцефалита обнаружено прогрессивное снижение уровня IL-10, степень которого пропорциональна активации микроглии, гибели нейронов и выраженности негативных неврологических последствий этой вирусной инфекции [42]. В согласии с этими данными, недостаточный ответ противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-4 в мозге мышей, инфицированных вирусом японского энцефалита, ассоциирован с ростом вирусной нагрузки и усилением воспалительных реакций, вызываемых провоспалительными цитокинами IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  [40].

### **Цитокины в клинике вирусных инфекций ЦНС**

Определение цитокинов в клинике нейротрофических инфекций имеет не только исследовательское, но и практическое значение, так как уровень локальной и системной продукции этих медиаторов отражает эффективность иммунной защиты в целом и может быть использован в дифференциальной диагностике инфекций или в прогнозе дальнейшего течения заболевания [1]. В частности, определение методом проточной цитометрии (cytometric bead assay) концентраций 6 цитокинов (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) взрослых пациентов было использовано в поиске дифференциальных маркеров менингизма и вирусного менингита.

Оказалось, что уровень всех цитокинов у пациентов с менингизмом был ниже контроля, тогда как при вирусном менингите обнаружен значительный подъем концентраций IFN- $\gamma$  и IL-6 [34]. У 11-месячного ребенка с энцефалопатией (левосторонний гемипарез и диффузные повреждения правого полушария на МРТ), ассоциированной с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, в острой фазе болезни также обнаружили нарастание IL-6 в ЦСЖ, как это было показано ранее при гриппозной энцефалопатии [36].

Среди возбудителей вирусных менингитов преобладают энтеровирусы [5]. У детей первого года жизни с энтеровирусным менингитом рост уровня IL-6 и свободных радикалов в ЦСЖ опережал развитие плеоцитоза, что позволило рекомендовать эти показатели для ранней диагностики вирусного менингита [22]. При энтеровирусной (EV71) инфекции, осложненной менингитом, миелопатией, энцефалитом без отека или с отеком легких, изучили содержание IL-6 и IL-1 $\beta$  в сыворотке и ЦСЖ больных. Уровень IL-6 в ЦСЖ оказался существенно выше в течение 2 дней после поражения ЦНС, чем в более поздние сроки. Пациенты с отеком легких имели драматически варьирующие показатели крови, включая содержание IL-6, уровень глюкозы и лейкоцитоз. Предполагают, что при EV71 инфекции сочетание системного воспалительного ответа с поражением ЦНС может явиться триггером сердечно-легочной недостаточности с летальным исходом [25].

Серьезным неврологическим осложнением EV71-инфекции является стволовой энцефалит (СЭ). У детей с СЭ средние концентрации цитокинов в ЦСЖ, определенные методом проточной цитометрии (particle-based flow cytometry immunoassay), были сопоставлены с тяжестью болезни. Содержание IL-1 $\beta$ , IL-6 и IFN- $\gamma$  при СЭ с отеком легких значительно превышало показатели при изолированном СЭ, тогда как больные с признаками дисрегуляции вегетативной нервной системы отличались более высоким уровнем IL-6 и IFN- $\gamma$ . С другой стороны, неосложненный энтеровирусный менингит (ЕСНО вирусы) был ассоциирован с высоким содержанием IL-1 $\beta$  при низких концентрациях IFN- $\gamma$  в ЦСЖ. По-видимому, каждый вирус индуцирует особый спектр цитокинов в ЦНС, а уровень их продукции нарастает с тяжестью инфекции [46]. Те же авторы позднее сравнили концентрации хемокинов в плазме крови и ЦСЖ детей с EV71-ассоциированным СЭ, неосложненным и осложненным вегетативными нарушениями или отеком легких. Содержание в плазме ряда хемокинов – индуцированного IFN- $\gamma$  протеина-10 (IP-10), индуцированного IFN- $\gamma$  монокина (MIG), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и IL-8 было значительно выше у пациентов с отеком легких, чем с неосложненным СЭ. Уровни MIG в ЦСЖ у пациентов с отеком легких существенно превышали показатели при неосложненном СЭ или СЭ с вегетативными нару-

шениями. Соотношение концентраций MCP-1 и IL-8 в ЦСЖ и плазме было самым высоким при неосложненном СЭ, имея тенденцию к снижению с нарастанием тяжести болезни. Полагают, что стимуляция каскада хемокинов в ЦНС играет важную роль в осуществлении иммунного ответа против EV71. Соотношение уровня хемокинов в ЦСЖ и плазме указывает на то, что MCP-1, IL-8, IP-10 и, возможно, MIG синтезируются клетками мозга в ходе воспаления [47].

Среди всех вирусных энцефалитов наиболее часто встречается, особенно у детей, энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов [5]. С использованием двух методов – проточной цитометрии и иммуноферментного анализа (cytometric bead array and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) установлено, что в ЦСЖ пациентов с герпетическим энцефалитом значительно повышены концентрации IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10 и растворимого рецептора 1 TNF (sTNFR1), причем между этими показателями имеются значительные корреляции. В отличие от этого у пациентов с негерпетическим острым лимбическим энцефалитом содержание цитокинов (за исключением IL-6) в ЦСЖ не превышало нормальный уровень, с чем авторы связывают более благоприятный прогноз этого заболевания [17]. При инфекции, вызванной вирусом герпеса-6 человека (HHV-6), может развиваться острая энцефалопатия, иммунопатогенез которой не ясен. В одной из последних работ того же коллектива было проведено сравнение концентраций IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 и sTNFR1 в сыворотке и ЦСЖ 15 детей с острой энцефалопатией и 12 – с фебрильными судорогами при HHV-6 инфекции. Уровни IL-6, IL-10 и sTNFR1 в сыворотке, а также IL-6 и sTNFR1 в ЦСЖ у детей с энцефалопатией были значительно выше, чем у детей с фебрильными судорогами. Неврологические последствия при острой энцефалопатии ассоциированы с более высокими концентрациями IL-6, sTNFR1 в сыворотке и IL-6 в ЦСЖ. Авторы предполагают, что цитокины опосредуют патогенез острой энцефалопатии при HHV-6 инфекции, при этом повышенные уровни IL-6 и sTNFR1 в сыворотке, а IL-6 – в ЦСЖ могут предсказывать развитие остаточных неврологических нарушений [18].

Анализируя концентрации Th1/Th2 цитокинов и кортизола в ЦСЖ пациентов с асептическим (вирусным) менингоэнцефалитом, обнаружили кортизол в 100% образцов ЦСЖ, а IFN- $\gamma$  – в 86,5%, тогда как противовоспалительный цитокин IL-10 присутствовал в ЦСЖ лишь у небольшой части пациентов (24%). Интрацеллюлярный уровень IFN- $\gamma$  позитивно коррелировал с количеством лейкоцитов и лимфоцитов в ЦСЖ, снижаясь, как и уровень кортизола, по мере продолжительности болезни. Полученные результаты показывают, что при вирусном менингоэнцефалите превалирует Th1-подобный иммунный ответ, причем роль противовоспалительного компонента выполняет кортизол, самые высокие концентрации которого оп-

ределены у пациентов с клещевым энцефалитом [14]. У пациентов с клещевым энцефалитом (менингит или менингоэнцефалит) или гнойным менингитом концентрации IL-6 и IL-10 в сыворотке и ЦСЖ были повышены до и после 4 недельного курса лечения, что, по мнению авторов, доказывает значительную роль этих цитокинов в воспалительном процессе в ЦНС. Более высокие концентрации обоих цитокинов в ЦСЖ, чем в сыворотке, свидетельствуют об их локальной продукции и обнаруживают тенденцию к ограничению воспалительной реакции в ЦНС через синтез IL-10. Уровни IL-6 и IL-10 в ЦСЖ и сыворотке были существенно выше у пациентов с гнойным менингитом, чем с клещевым энцефалитом, что может быть использовано в диагностике этиологии менингитов и менингоэнцефалитов [49].

Заболевание клещевым энцефалитом (КЭ) широко распространено в лесной и лесостепной климатических зонах Евразийского континента. Диссеминация вируса из депо первичного размножения происходит лимфогенным, гематогенным путем или периневрально. При лимфо- и гематогенном пути вирус размножается в эпителии кровеносных и лимфатических сосудов, лейкоцитах крови, в органах ретикулоэндотелиальной системы, в клетках печени, почек и селезенки (висцеральная фаза инфекции). Если в этой фазе не происходит нейтрализации вируса, то возбудитель проникает в ЦНС, где происходит его дальнейшая репликация (невральная фаза) и развивается менингеальная или очаговая форма КЭ [4]. Причиной распространения вируса в ЦНС, вероятно, служит недостаточность протективного иммунного ответа Th1-типа, о чем свидетельствует дефицит в крови IFN- $\gamma$  в ранней фазе иммуногенеза [3]. Установлено, что при этой инфекции в ЦНС формируются периваскулярные инфильтраты, а в ЦСЖ развивается плеоцитоз с преобладанием CD4+ Т-лимфоцитов. В связи с этим ряд исследований посвящен оценке локальной продукции хемокинов при КЭ. В привлечении лимфоцитов в ЦНС участвует хемотактический фактор для лимфоцитов – хемокин CCL5 (Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted, RANTES), концентрацию которого определили (методом ELISA) в ЦСЖ и сыворотке больных с разной клинической формой КЭ (менингит, энцефаломенингит или миелоэнцефаломенингит). Обнаружили, что концентрации RANTES повышены в ЦСЖ, но не в сыворотке крови пациентов с КЭ. Увеличение уровня RANTES не зависит от клинической формы болезни и сохраняется в периоде реконвалесценции, после исчезновения симптомов острой инфекции [12]. В трансэндотелиальной миграции лейкоцитов участвуют два известных фактора – молекула-1 адгезии тромбоцитов к клеткам эндотелия (PECAM-1) и провоспалительный хемокин MCP-1, активирующий лейкоциты. Определение концентраций этих молекул (методом ELISA) в ЦСЖ пациентов с КЭ выявило существенное увеличение их

уровня в сравнении с пациентами группы контроля. Рост содержания обоих факторов в ЦСЖ мог быть результатом их усиленного высвобождения из клеток эндотелия, активированных Т-лимфоцитов, тромбоцитов и моноцитов. Полагают, что повышенная экспрессия PECAM-1 является значительным, но не специфическим событием в иммунологических процессах при КЭ, тогда как увеличение концентраций MCP-1 более характерно для патогенеза воспаления в ЦНС при данной инфекции [29].

Ранее установлено, что при менингитах и энцефаломенингитах в привлечении лейкоцитов в ЦНС участвует хемоаттрактант для мононуклеаров CCL3 (макрофагальный воспалительный протеин-1 $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ ). У 26 больных КЭ в форме менингита или энцефаломенингита определена концентрация (методом ELISA) CCL3 в ЦСЖ и сыворотке крови, в сравнении с уровнем в группе контроля. Выявлены высокие концентрации CCL3 в сыворотке и ЦСЖ больных КЭ, независимо от формы болезни, при отсутствии фактора во всех контрольных образцах. Сравнение градиентов концентраций ЦСЖ/сыворотка для хемокина CCL3 и альбумина указало на возможность интратекального синтеза CCL3, несмотря на то, что содержание CCL3 в ЦСЖ было намного ниже, чем в сыворотке крови. Последнее аргументирует против значительной роли CCL3 как фактора привлечения лейкоцитов в ЦНС при КЭ [13]. Два других хемокина – CXCL10 (IP-10) и CXCL11 (I-TAC) определяли в ЦСЖ больных КЭ наряду с цитокинами Th1-типа иммунного ответа (p40 субъединица IL-12, общая для IL-12 и IL-23, IL-18, IL-15). ЦСЖ пациентов содержала все тестируемые факторы, но концентрации CXCL10 были на порядок выше остальных и втрое выше, чем в сыворотке. Авторы рассматривают высокий уровень CXCL10 (IP-10) как доказательство роли этого хемокина в рекрутировании в ЦНС Т-клеток, экспрессирующих соответствующий рецептор CXCR3, то есть клеток фенотипа Th1 [24].

Особую медицинскую и научную проблему представляют демиелинизирующие заболевания ЦНС – острый диссеминированный энцефаломиелит и рассеянный склероз. Острый диссеминированный энцефаломиелит (ДЭМ) определен как мультифокальное, монофазное, демиелинизирующее воспалительное заболевание ЦНС. Развивается ДЭМ обычно через 6 недель после антигенного воздействия в виде инфекции или иммунизации. У большинства (~70%) пациентов ДЭМ имеет вирусную этиологию [6]. Типичными патологическими признаками ДЭМ являются перивентрикулярное воспаление, отек и демиелинизация. Триггеры иммунопатологии при ДЭМ не известны, но существуют две популярные гипотезы – молекулярная мимикрия и аутосенсibilизация, развивающаяся при инфекции ЦНС. Считают, что в патогенезе очагов повреждения ЦНС при ДЭМ активную роль играют провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$ , IL-2 и IFN- $\gamma$ . На этом основании выдвинута гипотеза, что заболе-

вания, сопровождающиеся системной продукцией провоспалительных цитокинов, такие как васкулиты и ревматические болезни, потенциально могут явиться причиной развития ДЭМ. При системных воспалительных заболеваниях цитокины и другие медиаторы воспаления стимулируют экспрессию молекул адгезии на клетках эндотелия мозговых капилляров, нарушают проницаемость гематоэнцефалического барьера, способствуя миграции в ЦНС клеток-эффекторов воспаления. Эти клетки могут атаковать основной белок миелина, результатом чего и является демиелинизация, характерная для ДЭМ [39]. Измерение методом проточной цитофлуориметрии (fluorescent bead-based immunoassay) 16 цитокинов в ЦСЖ пациентов с ДЭМ выявило значительный подъем концентраций IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, MIP-1 $\beta$  и, особенно, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) относительно контроля. Содержание IFN- $\gamma$ , IL-6 и IL-8 находилось в значительной прямой корреляции с показателями воспаления в ЦСЖ – уровнем белка и количеством клеток. Эти результаты свидетельствуют, что в активации макрофагов и микроглии участвуют различные цитокины, в том числе цитокины Th1 и Th2 [20].

Большой интерес представляют результаты сравнительного исследования (методом ELISA) концентраций 8 цитокинов Th1/Th2-типов и 18 хемокинов в ЦСЖ и сыворотке у 17 взрослых пациентов с ДЭМ и 14 – с рассеянным склерозом (РС), по сравнению с 7 здоровыми лицами. Пациенты с ДЭМ имели в СМЖ значительно повышенные концентрации хемокинов с аттрактантными и активирующими свойствами по отношению к нейтрофилам (CXCL1 и CXCL7), моноцитам и Т-клеткам (CCL3 и CCL5), Th1 (CXCL10) и Th2 (CCL1, CCL22 и CCL17). Уровень плеоцитоза коррелировал с содержанием в ЦСЖ хемокинов CXCL1, CXCL10, CCL1, CCL17 и CCL22. В отличие от данных [20], цитокины Th1/Th2 типов не выявлены в большинстве образцов ЦСЖ. Важно, что средние концентрации хемокинов CXCL7, CCL1, CCL22 и CCL17 в ЦСЖ (но не в сыворотке крови) были значительно выше у больных ДЭМ, чем у пациентов с РС, а уровень CCL11 (Eotaxin) был ниже при РС не только, чем при ДЭМ, но и относительно контроля. Эти данные показывают, что стимуляция в ЦНС синтеза хемокинов с активностью по отношению к нейтрофилам и Th2, дифференцирует ДЭМ от РС, и что при ДЭМ могут синтезироваться хемокины для привлечения в ЦНС как Th1, так и Th2 [9].

В отличие от острого ДЭМ, РС определяют как хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС человека. Хотя этиология РС не ясна, предполагают, что триггером процесса может быть перенесенная вирусная инфекция. Характерной чертой патогенеза РС является аккумуляция и активация мононуклеарных клеток в ЦНС. Естественно предположить, что главную роль в рекрутировании этих кле-

ток в ЦНС и их активации играют хемокины, поэтому большое число работ посвящено определению уровня хемокинов в ЦСЖ пациентов с РС. Определение ряда хемокинов (в ELISA) в ЦСЖ 23 пациентов с ремиттирующе-прогрессирующей (РП) формой РС в активной или стабильной фазе показало, что содержание CCL2 (MCP-1) и CXCL10 (IP-10) в фазу ремиссии не отличается от показателей в группе контроля. Хемокин CCL5 (RANTES) не обнаружен у большинства пациентов и в контроле. Однако концентрации CXCL10 и CCL2 имели оппозитные различия в зависимости от активности процесса. Если содержание CXCL10 в ЦСЖ пациентов в фазе обострения РС было существенно выше, то уровень CCL2, напротив, был ниже «контрольных» показателей. Авторы заключают, что хемокины CXCL10 и CCL2 включены в механизмы патогенеза РС, и их концентрации в ЦСЖ могут быть использованы для определения активности болезни [31].

Оценили также эффект терапии метилпреднизолоном на уровень CXCL10 (IP-10) и CCL2 (MCP-1) в ЦСЖ 14 больных РП формой РС в активной фазе. До терапии пациенты с РС имели в ЦСЖ более высокие концентрации CXCL10 и более низкие – CCL2, чем у лиц группы контроля. После курса терапии метилпреднизолоном наряду с клиническим улучшением у больных РС обнаружены изменения в содержании обоих хемокинов в сторону возвращения к нормальным значениям. Таким образом, эти показатели можно использовать у пациентов с РС как маркеры ответа на терапию [32]. У пациентов с РП течением РС в фазе обострения обнаружили в ЦСЖ повышенные уровни IL-6 при снижении концентраций CCL2. Содержание CCL2 в ЦСЖ находилось в корреляции с показателями интратекальной продукции IgG и легкой субъединицы белка нейрофиламента – маркера повреждения аксонов, что подтверждает роль CCL2 в иммунопатогенезе РС [28]. Сравнивая содержание хемокина CCL22 (Macrophage Derived Chemokine, MDC), аттрактанта для Th2, в ЦСЖ больных РС обоего пола, обнаружили статистически значимое увеличение его уровня только у женщин с РС. Возможно, этот хемокин у пациенток-женщин играет большую роль в патогенезе РС, рекрутируя в мозг Th2, продуцирующие противовоспалительные цитокины [10].

Описаны особенности экспрессии молекул адгезии и цитокинов в крови и ЦСЖ при первично-прогрессирующем (ПП) РС по сравнению с вторично-прогрессирующим (ВП) РС. У пациентов с ПП РС в крови и ЦСЖ уровень молекулы-1 межклеточной адгезии (ICAM-1) был более высоким, чем при ВП РС, тогда как содержание молекулы-1 васкулярной адгезии (VCAM-1) было выше только в крови. Экспрессия в ЦСЖ очень позднего антигена активации-4 (VLA-4) при ПП РС находилась в прямой корреляции с общим объемом патологических изменений в мозге и количеством диффузных очагов при магнитно-резонансной томографии (МРТ), тогда как уровень в ЦСЖ антигена-1,

ассоциированного с функциями лимфоцитов (LFA-1) коррелировал с числом спинальных очагов на МРТ в режиме T2. Не установлено различий содержания цитокинов в сыворотке или ЦСЖ у пациентов с ПП или ВП РС, однако при ПП РС выявлены корреляции концентраций MCP-1 в сыворотке с объемом спинальных (T2) повреждений и с оценкой по расширенной шкале статуса нетрудоспособности (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Кроме того, имелись доказательства интратекальной синтеза IL-8 и MCP-1. Повышенная экспрессия молекул адгезии и интратекальная продукция хемокинов IL-8 и MCP-1 указывают на значение воспалительных реакций в патогенезе ПП РС [45]. Сравнение профиля цитокинов/хемокинов методом проточной цитофлюориметрии (fluorescent bead-based immunoassay) в ЦСЖ при разных типах миелитов показало, что у пациентов с оптикоспинальным РС концентрации IFN- $\gamma$ , IL-17 и G-CSF оказались значительно выше, чем у больных с миелитами другой этиологии (атопический миелит, HTLV-1-ассоциированная миелопатия, миелит, связанный с синдромом Sjögren). Пациенты с атопическим миелитом отличались от больных других групп высоким содержанием в ЦСЖ хемокина CCL11 (Eotaxin), IL-9 (цитокин Th2) и рецепторного антагониста IL-1 (IL-1ra), в прямой корреляции с финальной отметкой по шкале EDSS. Результаты показывают, что локальный ответ цитокинов при атопическом миелите и РС прямо противоположен. Атопический миелит развивается с активацией ответа Th2-типа, тогда как для оптикоспинального РС характерны потенциально аутоиммунные условия ответа, связанные с продукцией IL-17 и IFN- $\gamma$  [43]. В другом исследовании у пациентов с РС или поперечным миелитом была изучена продукция IL-17 и IL-6 стимулированными мононуклеарами крови *in vitro*, в сравнении с показателями в группе здоровых лиц. Содержание обоих цитокинов в супернатанте культур больных РС в среднем втрое превышало уровень контроля, причем пациенты с историей болезни менее 2 лет имели самые высокие концентрации IL-17 и IL-6. Однако у пациентов с поперечным миелитом уровень продукции обоих цитокинов значительно превышал таковой при РС. Показано, что IL-6 является главным стимулятором продукции IL-6 астроцитами [11].

### **Цитокины в клинике бактериальных нейроинфекций**

Наиболее важными элементами защитных реакций при бактериальных менингитах являются цитокины TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и IL-10. Продукция цитокинов в ЦНС запускает каскад медиаторов воспаления, поэтому характеристика ответа системы цитокинов при бактериальном менингите может иметь важное клиническое применение в дифференциальной диагностике, прогнозе и лечении этого заболевания [7]. Оценка комбинации в ЦСЖ медиаторов воспаления – IL-8, матриксных металлопротеаз и

растворимой формы молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 (sICAM-1) у детей с вирусными и бактериальными менингитами показала, что эти факторы сильнее экспрессированы в ЦСЖ при бактериальных менингитах в сравнении с вирусными [41]. У детей с бактериальным менингитом в ЦСЖ были значительно повышены концентрации TNF- $\alpha$  и IL-8, в то время как протеин, связывающий липополисахарид (LBP), сывороточный уровень которого может быть успешным диагностическим маркером бактериальной инфекции, в ЦСЖ у большинства пациентов не обнаружен [44]. Определяя у взрослых с бактериальным или асептическим (серозным) менингитом концентрации кортизола и цитокинов IL-6 и IL-8 в ЦСЖ, установили, что уровень кортизола значительно выше при бактериальном менингите и обнаруживает слабую прямую корреляцию с интратекальным содержанием IL-6 и IL-8 [15]. Предполагая, что в патофизиологии бактериальных менингитов особую роль играют цитокины IL-6 и IL-12, оценили их содержание (в ELISA) в ЦСЖ у 95 пациентов с бактериальным или серозным менингитом. Оказалось, что уровни IL-6 и IL-12 при бактериальном менингите более чем втрое превышают показатели при асептическом менингите, что позволяет рекомендовать определение в ЦСЖ этих цитокинов для дифференцировки бактериального и серозного менингитов [16].

В позитивной и негативной регуляции Т-клеточного иммунного ответа центральную роль играют молекулы костимуляции семейства B7, из которых «классическими» являются B7-1 и B7-2. За последние несколько лет открыт ряд новых членов семейства B7. Один из них – B7-H3 (CD276) экспрессирован на мембране вспомогательных клеток и активированных Т-лимфоцитов, способных высвобождать растворимую форму этой молекулы (sB7-H3) в окружающую среду. Установлено, что sB7-H3 циркулирует в крови и присутствует в сыворотке здоровых доноров. Показано, что sB7-H3 связывается со своим рецептором на Т-лимфоцитах и усиливает их пролиферацию, повышая секрецию IFN- $\gamma$  и IL-10 [50]. В одной из последних работ изучено (методом ELISA) содержание этого фактора, наряду с цитокинами TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-17, в ЦСЖ и плазме детей с бактериальным или серозным менингитом. Уровень sB7-H3 и TNF- $\alpha$  в ЦСЖ и плазме был существенно выше при бактериальном менингите, чем серозном или в группе контроля. В плазме пациентов с бактериальным менингитом содержание sB7-H3 позитивно коррелировало с уровнем TNF- $\alpha$  и лейкоцитоза, а в ЦСЖ – с TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Однако не обнаружено существенных различий содержания IFN- $\gamma$  в ЦСЖ и плазме пациентов с бактериальным и асептическим менингитом, а IL-17 не найден ни у одного из обследованных. По итогам исследования авторы предлагают использовать определение концентраций sB7-H3 и TNF- $\alpha$  в ЦСЖ и плазме больного для дифференцировки бактериального и серозного менингита [8].

В развивающихся странах серьезную медицинскую проблему представляет туберкулезный менингит – наиболее известная форма внелегочного туберкулеза. С целью изучения роли цитокинов клеточно-опосредованного иммунного ответа в патогенезе туберкулезного менингита в сыворотке и ЦСЖ 31 больного были измерены в иммуноферментном анализе (ELISA) концентрации TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Обнаружен значительный подъем уровня обоих цитокинов в сыворотке и ЦСЖ пациентов по сравнению с группой контроля. По окончании 6-месячного курса терапии антибиотиками концентрации TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  оставались повышенными, особенно в ЦСЖ, в положительной корреляции с признаками продолжающегося воспаления в ЦНС. Авторы полагают, что длительное высвобождение цитокинов у пациентов, подвергающихся терапии антибиотиками, указывает на то, что тяжесть туберкулезного менингита является результатом иммунного ответа скорее, чем воздействия самого микроорганизма [35]. Антигенспецифическая продукция IFN- $\gamma$  в последние годы широко используется в диагностике туберкулеза и, в частности, туберкулезного менингита. Клетки крови или ЦСЖ инкубируются с протеинами *M. tuberculosis* ESAT-6 и CFP-10, после чего измеряется уровень IFN- $\gamma$ , секретированного антигенспецифическими Т-лимфоцитами (TB Gold Quantiferon Test). Применяв этот тест для диагностики туберкулезного менингита в образцах ЦСЖ пациентов, установили, что специфичность его достигает 94%, а чувствительность даже выше, чем метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) [21]. Результат TB Gold Quantiferon Test намного опережает бактериологическое подтверждение в культуре ЦСЖ, которое составляет менее 15% и требует в среднем 23 дня инкубации. В диагностике туберкулезного менингита специфичность этого теста в ЦСЖ пациентов оказалась выше, чем в крови (96% и 88% соответственно) и давала оценку позитивного прогноза более чем в 90% случаев [26]. У пациента в коме туберкулезный менингит был диагностирован путем определения в ЦСЖ клеток, секретирующих IFN- $\gamma$  в ответ на воздействие протеина ESAT-6, которые идентифицировались методом Enzyme-Linked Immunosorbent Spot (ELISPOT) [33].

С целью оценить участие в патогенезе бактериальной (нейроборрелиоз) и вирусной (КЭ) нейроинфекций главного медиатора Th1-ответа IFN- $\gamma$  и растворимых молекул межклеточной адгезии (sICAM-1, sICAM-2 и sICAM-3) определили уровень этих факторов (методом ELISA) в ЦСЖ и сыворотке крови у 20 больных с боррелиозным менингитом и 20 – с менингеальной формой КЭ. До лечения концентрации IFN- $\gamma$  и молекул адгезии в ЦСЖ и сыворотке больных обеих групп были значительно повышены. Исключение составил уровень sICAM-2 в сыворотке больных КЭ, не выходящий за пределы контроля. После курса терапии у пациентов с КЭ сывороточные параметры факторов

Таблица 1.

**Цитокины, участвующие в локальном иммунном ответе при заболеваниях ЦНС**

Заболевания ЦНС	Цитокины в ЦСЖ	Основные функции	Ссылки
Вирусный менингит	IL-6	Стимуляция воспаления	34
Энтеровирусный менингит	IL-6	Стимуляция воспаления	22, 25
Энтеровирусный стволовой энцефалит	MCP-1, IL-8, IP-10	Привлечение лейкоцитов в ЦНС	47
Клещевой энцефалит	IL-6 и IL-10	Стимуляция и ограничение воспаления	49
Клещевой энцефалит	CCL5 (RANTES)	Привлечение лимфоцитов в ЦНС	12
Клещевой энцефалит	CXCL10 (IP-10)	Рекрутирование Th1 в ЦНС	24
Диссеминированный энцефаломиелит	CXCL7, CCL1, CCL22, CCL17	Привлечение лейкоцитов в ЦНС	9
Рассеянный склероз	CCL2 (MCP-1), CXCL10 (IP-10)	Рекрутирование МФ* и Th1 в ЦНС	31
Рассеянный склероз	CCL2 (MCP-1)	Рекрутирование МФ* в ЦНС	28
Первично прогресс-сирующий РС	IL-8 и MCP-1	Привлечение лейкоцитов в ЦНС	45
Оптикоспинальный РС	IFN- $\gamma$ , IL-17	Клеточный иммунный ответ	43
Атопический миелит	IL-9 и CCL11 (Eotaxin)	Иммунный ответ Th2-типа	43
Бактериальный менингит	IL-6 и IL-10	Стимуляция и ограничение воспаления	49
Туберкулезный менингит	TNF- $\alpha$ и IFN- $\gamma$	Стимуляция воспаления и клеточный ответ	35
Сальмонеллезная энцефалопатия	IL-6, IL-8, MCP-1	Организация воспаления	30, 19

Примечание: МФ\* – макрофаги

вернулись к уровню контрольных значений, тогда как содержание тех же факторов в ЦСЖ все еще было повышенным. У пациентов с нейроборрелиозом после лечения концентрации sICAM-1 и sICAM-2 в сыворотке оставались повышенными, остальные показатели в ЦСЖ и сыворотке значительно снизились. Результаты исследования подтверждают участие IFN- $\gamma$  и молекул адгезии в патогенезе нейроборрелиоза и КЭ, с существенными отличиями динамики уровня этих факторов в крови и ЦНС в ходе выздоровления [38].

Редким и тяжелым осложнением инфекции, вызванной энтеропатогенной (нетифоидной) *Salmonella*, является энцефалопатия, развивающаяся после перенесенного энтерита и характеризующаяся быстро прогрессирующей дисфункцией мозга. У 5-летнего мальчика с энцефалопатией, ассоциированной с инфекцией *Salmonella urbana*, поступившего в клинику в судорожно-комагтозном состоянии, обнаружили резкий подъем IL-6 и IL-8 в ЦСЖ с возвращением к нормальному уровню на 5-й день болезни. У больного развился тяжелый резидуальный дефицит в виде спастической тетраплегии и нарушения ментальных функций [30]. По-видимому, в патогенезе сальмонеллезной энцефалопатии, кроме IL-6 и IL-8, участвует также хемокин MCP-1, так как у всех 7 пациентов в ЦСЖ имел место значительный подъем уровней всех трех провоспалительных цитокинов [19].

### Заключение

Результаты представленных исследований свидетельствуют о том, что в реакции ЦНС на инфекцию важную роль играют цитокины, которые синтезируются локально резидентными клетками ЦНС (астроциты, микроглия, нейроны, эндотелий сосудов и др.). В таблице 1 суммированы сведения о повышенных концентрациях цитокинов в ЦСЖ при разных заболеваниях ЦНС. В таблицу включены только те публикации, в которых есть прямые указания на локальную («интратекальную») продукцию цитокинов. Провоспалительные цитокины (IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) усиливают воспалительные реакции в тесном взаимодействии с хемокинами (IL-8, MCP-1, IP-10, RANTES и др.), которые привлекают в очаг воспаления различные популяции лейкоцитов. По-видимому, синтезируемые локально цитокины представляют первую линию иммунной защиты при попадании возбудителя инфекции в ЦНС, но они же могут вызвать повреждения в тканях мозга, активируя каскад других медиаторов воспаления. Уменьшение повреждающего действия провоспалительных цитокинов достигается локальной продукцией IL-10, которая обнаружена, например, при клещевом энцефалите (менингеальная форма) и бактериальном менингите [49].

Таблица 2

## Использование результатов определения цитокинов в ЦСЖ в клинике нейроинфекций

Заболевания ЦНС	Цитокины в СМЖ	Цель определения	Ссылки
Менингизм и вирусный менингит	IFN- $\gamma$ и IL-6	Дифференциальный диагноз	34
Энтеровирусный менингит	IL-6	Ранняя диагностика	22
Энтеровирусный ствольной энцефалит	IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , CXCL9 (MIG)	Уточнение тяжести заболевания	46, 47
Энцефалопатия при HHV-6 инфекции	IL-6	Прогноз резидуальных последствий	18
Менингит и менингоэнцефалит	IL-6 и IL-10	Диагностика этиологии	49
Диссеминированный энцефаломиелит и рассеянный склероз	CXCL7, CCL1, CCL11 CCL22, CCL17	Дифференциальный диагноз	9
Рассеянный склероз РР форма	CXCL10 и CCL2	Диагностика фазы обострения и маркеры ответа на терапию	31, 32
Атопический миелит	IL-9, CCL11, IL-1Ra	Дифференцировка от миелитов другой этиологии	43
Вирусный и бактериальный менингит	IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12	Дифференциальный диагноз	41, 44, 16, 8
Туберкулезный менингит	Антигенспецифическая продукция IFN- $\gamma$ в клетках ЦСЖ	Диагностика	21, 26

Цитокины, синтезируемые в других органах и тканях, вовлеченных в инфекционный процесс, циркулируют в крови и также вносят свой вклад в локальные воспалительные реакции, проникая в ЦНС при нарушении гематоэнцефалического барьера, сопутствующем инфекции. По-видимому, в ряде случаев усиление системной продукции цитокинов происходит при дефиците локального ответа, что приводит к дальнейшему распространению возбудителя и нарастанию тяжести болезни [47].

Спектр цитокинов и интенсивность их продукции зависит от характера взаимодействия конкретного возбудителя с резидентными клетками ЦНС и от уровня антигенной нагрузки. В связи с этим определение концентраций ряда информативных цитокинов и хемокинов в ЦСЖ рекомендуется использовать в дифференциальной диагностике актуальных заболеваний ЦНС, в оценке тяжести и в прогнозировании неврологических последствий заболевания (таблица 2).

## Литература

1. Железникова Г.Ф. Цитокины в диагностике и прогнозе течения инфекций. Нейроиммунология 2008; 6(3-4): 4-12.
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
3. Моргацкий Н.В., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Иммуногенетические особенности клещевого энцефалита у детей и новые подходы к терапии. Мед. Иммунол. 2007; 9(2-3): 235-236.
4. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей. – М.: ОАО «Издательство Медицина», 2008. – 424 с.
5. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. – М.: ОАО «Издательство Медицина», 2004. – 416 с.
6. Старшинов Я.Ю., Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф. и др. Диссеминированные энцефаломиелиты у детей: клинико-иммунологические и томографические корреляции. Детские инфекции 2003; 2: 9-13.
7. Bociaga-Jasik M., Garlicki A., Kalinowska-Nowak A., Sobczyk-Krupiarz I. The role of cytokines in bacterial meningitis. Przegl. Lek. 2001; 58(12): 1055-1058.
8. Chen X., Zhang G., Li Y. et al. Circulating B7-H3(CD276) elevations in cerebrospinal fluid and plasma of children with bacterial meningitis. J. Mol. Neurosci. 2009; 37(1): 86-94.
9. Franciotta D., Zardini F., Ravaglia S. et al. Cytokines and chemokines in cerebrospinal fluid and serum of adult patients with acute disseminated encephalomyelitis. J. Neurol. Sci. 2006; 247(2): 202-207.
10. Galimberti D., Fenoglio C., Comi C. et al. MDC/CCL22 intrathecal levels in patients with multiple sclerosis. Mult. Scler. 2008; 14(4): 547-549.
11. Graber J., Allie S., Mullen K. et al. Interleukin-17 in transverse myelitis and multiple sclerosis. J. Neuroimmunol. 2008; 196(1-2): 124-132.
12. Grygorczuk S., Zajkowska J., Swierzbńska R. et al. Concentration of beta-chemokine CCL5 (RANTES) in cerebrospinal fluid in patients with tick-borne encephalitis. Neurol. Neurochir. Pol. 2006; 40(2): 106-111.



13. Grygorczuk S., Zajkowska J., Swierzbńska R. et al. Elevated concentration of the chemokine CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ) in cerebrospinal fluid and serum of patients with tick borne encephalitis. *Adv. Med. Sci.* 2006; 51: 340-344.
14. Holub M., Beran O., Lacinov $\check{z}$  Z. et al. Interferon-gamma and cortisol levels in cerebrospinal fluid and its relationship to the etiology of aseptic meningoencephalitis. *Prague Med. Rep.* 2006; 107(3): 343-353.
15. Holub M., Beran O., Dzubov $\check{c}$  O. et al. Cortisol levels in cerebrospinal fluid correlate with severity and bacterial origin of meningitis. *Crit. Care* 2007; 11(2): R41.
16. Hsien C., Lu J., Chen S. et al. Cerebrospinal fluid levels of IL-6 and IL-12 in children with meningitis. *Childs Nerv. Syst.* 2009; 25(4): 461-465.
17. Ichiyama T., Shoji H., Takahashi Y. et al. Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine* 2008; 44(1): 149-153.
18. Ichiyama T., Ito Y., Kubota M. et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev.* 2009; 31(10): 731-738.
19. Imamura M., Nishi J., Tamada I. et al. Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid from patients with nontyphoidal *Salmonella* encephalopathy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008; 27(6): 558-559.
20. Ishizu T., Minohara M., Ichiyama T. et al. CSF cytokine and chemokine profiles in acute disseminated encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 2006; 175(1-2): 52-58.
21. Juan R., S $\acute{o}$ ñchez-Su $\acute{b}$ rez C., Rebollo M. et al. Interferon gamma quantification in cerebrospinal fluid compared with PCR for the diagnosis of tuberculous meningitis. *J. Neurol.* 2006; 253(10): 1323-1330.
22. Kawashima H., Ioi H., Ishii C. et al. Viral loads of cerebrospinal fluid in infants with enterovirus meningitis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2008; 22(3): 216-219.
23. Konsman J., Drukarch B., Van Dam A. (Peri)vascular production and action of pro-inflammatory cytokines in brain pathology. *Clin. Sci.* 2007; 12(1): 1-25.
24. Lepej S., Misi $\acute{c}$ -Majerus L., Jeren T. et al. Chemokines CXCL10 and CXCL11 in the cerebrospinal fluid of patients with tick-borne encephalitis. *Acta Neurol. Scand.* 2007; 115(2): 109-114.
25. Lin T., Hsia S., Huang Y. et al. Pro-inflammatory cytokine reactions in enterovirus 71 infection of the central nervous system. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36(3): 269-274.
26. Luca M., Petrovici C., V $\acute{a}$ tr A. et al. Gamma interferon testing in blood and cerebrospinal fluid – rapid method for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2008; 112(1): 108-110.
27. Lucas S., Rothwell N., Gibson R. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147 (Suppl.1): S232-240.
28. Malmestrom C., Andersson B., Haghighi S., Lycke J. IL-6 and CCL2 levels in CSF are associated with the clinical course of MS: implications for their possible immunopathogenic roles. *J. Neuroimmunol.* 2006; 175(1-2): 176-182.
29. Michalowska-Wender G., Losy J., Kondrusik M. et al. Evaluation of soluble platelet cell adhesion molecule sPECAM-1 and chemokine MCP-1(CCL2) concentration in CSF of patients with tick-borne encephalitis. *Pol. Merkur Lekarski.* 2006; 20(115): 46-48.
30. Minami K., Yanagawa T., Okuda M. et al. Cerebrospinal fluid cytokines in *Salmonella urbana* encephalopathy. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004; 203(2): 129-132.
31. Moreira M., Souza A., Lana-Peixoto M. et al. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with active and stable relapsing-remitting multiple sclerosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2006; 39(4): 441-445.
32. Moreira M., Tilbery C., Monteiro L. et al. Effect of the treatment with methylprednisolone on the cerebrospinal fluid and serum levels of CCL2 and CXCL10 chemokines in patients with active multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2006; 114(2): 109-113.
33. Murakami S., Takeno M., Oka H. et al. Diagnosis of tuberculous meningitis due to detection of ESAT-6-specific gamma interferon production in cerebrospinal fluid enzyme-linked immunospot assay. *Clin. Vaccine Immunol.* 2008; 15(5): 897-899.
34. Nagafuchi M., Nagafuchi Y., Sato R. et al. Adult meningism and viral meningitis, 1997-2004: clinical data and cerebrospinal fluid cytokines. *Intern. Med.* 2006; 45(21): 1209-1212.
35. Nagesh Babu G., Kumar A., Kalita J., Misra U. Proinflammatory cytokine levels in the serum and cerebrospinal fluid of tuberculous meningitis patients. *Neurosci. Lett.* 2008; 436(1): 48-51.
36. Otake Y., Yamagata T., Morimoto Y. et al. Elevated CSF IL-6 in a patient with respiratory syncytial virus encephalopathy. *Brain Dev.* 2007; 29(2): 117-120.
37. Paul S., Ricour C., Sommereyns C. et al. Type I interferon response in the central nervous system. *Biochimie* 2007; 89(6-7): 770-778.
38. Pietruczuk M., Pietruczuk A., Pancewicz S. et al. Intercellular adhesion molecules sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 and IFN-gamma in neuroborreliosis and tick-borne encephalitis. *Przegl. Epidemiol.* 2006; 60(Suppl.1): 109-117.
39. Sabayan B., Zolghadrasli A. Vasculitis and rheumatologic diseases may play role in the pathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis. *Med. Hypotheses* 2007; 69(2): 322-324.
40. Saxena V., Mathur A., Krishnani N., Dhole T. An insufficient anti-inflammatory cytokine response in mouse brain is associated with increased tissue pathology and viral load during Japanese encephalitis virus infection. *Arch. Virol.* 2008; 153(2): 283-292.
41. Shapiro S., Miller A., Lahat N. et al. Expression of matrix metalloproteinases, sICAM-1 and IL-8 in CSF from children with meningitis. *J. Neurol. Sci.* 2003; 206(1): 43-48.
42. Swarup V., Ghosh J., Duseja R. et al. Japanese encephalitis virus infection decrease endogenous IL-10 production: correlation with microglial activation and neuronal death. *Neurosci. Lett.* 2007; 420(2): 144-149.

43. Tanaka M., Matsushita T., Tateishi T. et al. Distinct CSF cytokine/chemokine profiles in atopic myelitis and other causes of myelitis. *Neurology* 2008; 71(13): 974-981.
44. Ubenauf K., Krueger M., Henneke P., Berner R. Lipopolysaccharide binding protein is a potential marker for invasive bacterial infections in children. *Pediatr. Infect. Dis.* 2007; 26(2): 159-162.
45. Ukkonen M., Wu K., Reipert B. et al. Cell surface adhesion molecules and cytokine profiles in primary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2007; 13(6): 701-707.
46. Wang S., Lei H., Su L. et al. Cerebrospinal fluid cytokines in enterovirus 71 brain stem encephalitis and echovirus meningitis infections of varying severity. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13(7): 677-682.
47. Wang S., Lei H., Yu C. et al. Acute chemokine response in the blood and cerebrospinal fluid of children with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis. *J. Infect. Dis.* 2008; 198(7): 1002-1006.
48. Yang M., Min K., Joe E. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation. *J. Neurosci. Res.* 2007; 85(11): 2298-2305.
49. Zajkowska J., Grygorczuk S., Pryszynt J. et al. Concentration of interleukin 6 and 10 in tick-borne and purulent encephalomyelitis. *Pol. Merk. Lekarski.* 2006; 21(121): 29-34.
50. Zhang G., Hou J., Shi J. et al. Soluble CD276 (B7-H3) is released from monocytes, dendritic cells and activated T cells and is detectable in normal human serum. *Immunology* 2008; 123(4): 538-546.

*Поступила в мае 2010 г.*

## НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОПТИЧЕСКОГО НЕВРИТА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

И.В. Малов, Е.В. Синеок, Я.В. Власов  
Самарский государственный медицинский университет

## NEW PERSPECTIVES TO EARLIER DIAGNOSE OPTIC NEURITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS

I.V. Malov, E.V. Sineok, Y.V. Vlasov  
The Samara State Medical University

В статье изложены современные взгляды окулистов и неврологов на проблему ранней диагностики рассеянного склероза (РС) у пациентов, манифестация заболевания у которых начинается с оптических нарушений. Рассматривается анатомо-патогенетическая связь между оптическим невритом (ОН) и РС и обсуждается возможность использования новых визуализационных технологий с целью проведения диагностики дифференциальной диагностики ОН и РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, оптический неврит, оптическая когерентная томография, ранняя диагностика.

The article gives an account of recent views of both ophthalmologists and neurologists on the issue of early diagnosis of multiple sclerosis (MS) in patients, whose disease manifestation begins with optic disorders. The study investigates anatomic and pathogenetic connection between optic neuritis (ON) and multiple sclerosis, as well as there is a discussion on the use of latest visualized technologies in order to carry out differential diagnostics for ON and MS.

**Key words:** multiple sclerosis, optic neuritis, optical coherence tomography, early diagnosis.

Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся образованием локальных воспалительных и демиелинизирующих очагов в головном мозге, спинном мозге и зрительных нервах [9]. У большинства больных РС развивается в возрасте от 20 до 40 лет, т.е. у людей, ведущих активную трудовую деятельность и социальную жизнь. Через 10 лет у половины этих больных начинаются трудности с выполнением своих профессиональных обязанностей, еще через 5-10 лет у 50% больных возникают трудности в самостоятельном передвижении и самообслуживании [3]. В последние годы РС все чаще стал выявляться у детей, особенно до 10 лет. По мнению ряда авторов, РС у 5% больных может начинаться в детском возрасте. Причем у 30% детей начальным диагнозом был изолированный оптический неврит (ОН) [4,5]. Нарушения зрительных функций и глазодвигательные расстройства развиваются почти у 90% больных РС [3,4,5]. Более половины из них

переносят многократные рецидивы ОН, заканчивающиеся, как правило, частичной атрофией зрительных нервов [3,4]. Особо стоит отметить, что ОН не только сопровождают течение болезни, но и являются одним из первых и зачастую единственным симптомом начала РС [3,4,6,7,17]. Среди первых симптомов РС зрительные и глазодвигательные нарушения стоят на втором месте после расстройств чувствительности [3,7]. Только у 35-55% больных развивается острая клиническая картина ОН, а у 45-65% поражения зрительных нервов протекают в субклинической форме. При этом больные не обращаются за помощью к врачу-офтальмологу, а через 3-5 лет возможно появление первых симптомов двигательных нарушений [4,7]. Известно, что после первой манифестации оптического неврита рассеянный склероз развивается у 45-75% больных через 3-20 лет [3,4,6,7].

Все это позволяет говорить, что поражение зрительных волокон может являться пусковым механизмом развития РС [15,17].

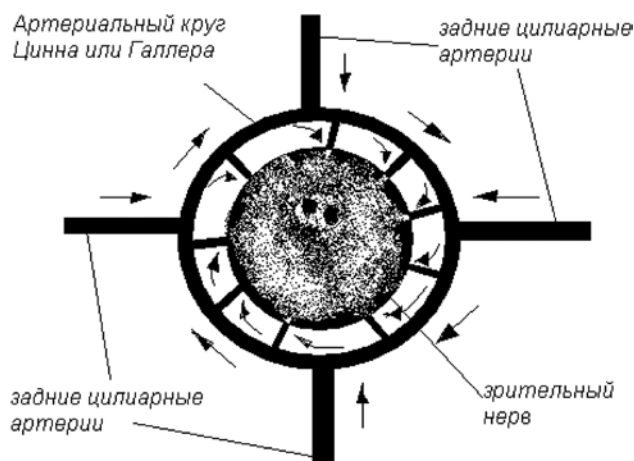


Рис 1. Схематическое изображение артериального кровотока зрительного нерва в интрасклеральной части и на участке выхода из склеры глазного яблока.

*(Задние цилиарные артерии отходят со стороны прямых мышц глазного яблока и ее ветви образуют анастомозы вокруг зрительного нерва, образуя круг Цинна или Галлера. Стрелками показан вариант циркуляции артериальной крови. Аутоиммунные комплексы способны осаждаться на эндотелии сосудов и задерживаться в тканях зрительного нерва.)*

Предпосылкой к этому могут являться особенности кровоснабжения глазного яблока. Известно, что в сосудистой оболочке - хориоиде, эписклере - превалирует большое количество венозных анастомозов, которые ведут к задержке циркулирующих иммунных комплексов и частому развитию аутоиммунных процессов. Сообщается также о некотором депо лимфатических клеток в хориоиде, что позволяет сравнивать глазное яблоко с лимфатическим органом [1,2]. Питание зрительного нерва осуществляется ветвями артериального круга Галлера или Цинна (circulus arteriosus n.optici Zinni s. Halleri), который формируется собственными анастомозами задних цилиарных артерий (см. рис.1) [1,2]. Артерио-артериальные анастомозы также способствуют задержке Т-лимфоцитов и приводят к скоплению лимфоидных клеток, что может приводить к частому развитию аутоиммунных воспалений в зрительном нерве с повреждением миелиновых оболочек.

Развитие аутоиммунного процесса центральной нервной системы при РС, в настоящее время, считается доказанным фактом в международном научном сообществе. Так, в экспериментах, было показано, что введение основных белков миелина (MOG - myelin oligodendrocyte glycoprotein) совместно с вирусными или бактериальными антигенами вызывало у животных морфологическую и гистологическую картину

поражения зрительных нервов, головного и спинного мозга, подобного при РС [14,15,17,19]. При этом ОН развивался более чем у 60% животных. Доказано, что в патологическом иммунном ответе принимают активное участие дендритные клетки периферической крови (моноциты, макрофаги), Т-лимфоциты, В-лимфоциты и провоспалительные факторы, которые они вырабатывают, в частности: провоспалительные цитокины, гамма-интерферон, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), лимфотоксин, интерлейкин-1 (ИЛ1), ИЛ2, ИЛ12, ИЛ15. Нельзя отрицать при этом роль срыва генетически детерминированной иммунологической толерантности, которая обеспечивается Т-супрессорами, и нарушение элиминации аутоагрессивных Т-лимфоцитов вилочковой железой [2,3].

Конечным итогом воспалительных изменений при ОН является токсическое повреждение миелиновых оболочек, нарушение электролитного баланса, изменение физикохимических, иммунохимических и конформационных свойств белков миелина и повышенная уязвимость миелина к иммунокомпетентным клеткам.

Именно повышению уязвимости миелина отводится важная роль в трансформации ОН в рассеянный склероз. В силу особенностей кровообращения глазного яблока и зрительного нерва для этого имеются все условия. Стоит также заметить, что отток венозной крови от глазного яблока осуществляется в полость черепа в пещеристую пазуху (sinus cavernosus) [1,2], что может способствовать переходу аутоиммунных комплексов в нервную ткань головного мозга. Так, по данным МРТ, очаги демиелинизации в головном и спинном мозге отмечаются у 23-75% пациентов с ОН [15,17]. При этом выявляются от 2 до 30 очагов поражения размерами от 2 до 20 мм, что соответствует картине РС. При одновременном проведении МРТ и вызванных потенциалов больным с изолированным ОН у 79% больных обнаруживались патологические изменения, указывающие на выявляемые субклинические очаги поражения ЦНС. У больных с двусторонним ОН с рецидивирующим течением были выявлены признаки активности демиелинизирующего процесса, характерные для РС: повышение содержания в биологических жидкостях лейцинаминопептидазы (фермента миелина), R-белков, а также показателей нарушения синтеза миелина в олигодендроцитите, характеризующиеся изменениями в холинотрициновом цикле в виде увеличения концентрации N-метиламинокислот и формальдегида [3,4].

По мнению ряда авторов, трансформация ОН в РС тесно связана с перенесенными вирусными заболеваниями и наличием хронических очагов инфекции. В частности, антигены некоторых ретровирусов, аденовирусов и вирусов простого герпеса

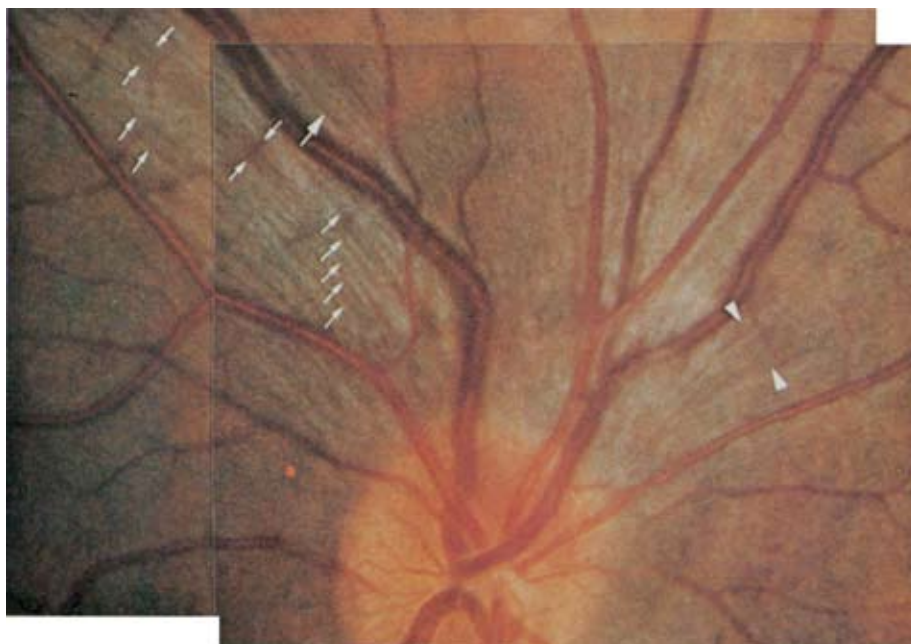


Рис. 2. Очаги демиелинизации ганглионарных волокон сетчатки - чередование темных и белых полосок, веерообразно отходящих от диска зрительного нерва, локализирующихся вдоль крупных сосудов (фундус-камера) [11,18].

совпадают с аминокислотным составом пептидов миелина [3,4,5,15,17]. Инфекционные агенты могут участвовать в развитии демиелинизации при РС за счет неспецифического поражения миелина и повышения его уязвимости к иммунцитам. Локальные воспалительные и аутоиммунные очаги формируются в белом веществе мозга и зрительном нерве, сопровождаются клеточными реакциями на собственные антигены. Дальнейшая деградация миелина лишь усиливает иммунный ответ и вызывает каскад реакций, связанный с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Нарушение баланса в системе цитокинов приводит к неконтролируемой активации «запрещенных» клонов лимфоцитов, сенсibilизированных к антигенам миелина, что приводит к срыву толерантности и аутоиммунным реакциям и замыканию патологического круга.

На общность оптического неврита и рассеянного склероза может указывать и существование клинической формы оптического неврита в сочетании с миелопатией (оптикомиелит), впервые описанной Е.Девиком в 1894 году.

Однако, по мнению ряда авторов, патоморфологическая картина при оптикомиелите отличается от таковой при РС. В случае оптикомиелита очаги демиелинизации в головном мозге, помимо зрительных нервов и хиазмы, обнаруживаются крайне редко, и они не располагаются, как обычно при РС, перивентрикулярно. Также при оптикомиелите де-

миелинизация сопровождается выраженным отеком с образованием полостей и некроза, макроскопически поражается и белое, и серое вещество, стенки сосудов утолщены, гиалинизированы, нарушена их целостность. Тогда как при РС - очаги демиелинизации с минимальным отеком, без образования полостей и некроза, поражается в основном белое вещество. Отличается оптикомиелит от РС и по составу цереброспинальной жидкости [7].

Это создает трудности при попытке рассмотреть в единстве патологические изменения в зрительных нервах и спинном мозге. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос, является ли оптикомиелит самостоятельной нозологической формой или разновидностью РС.

Подобный подход к исследованию патогенетических взаимосвязей ОН и РС делает использование некоторых современных визуализационных методов перспективным. Одним из них является метод оптической когерентной томографии (ОКТ).

ОКТ представляет наибольший интерес среди известных методов исследования глазного дна. Это неинвазивный и высокоточный метод исследования, с помощью которого стало возможным получать изображение поперечного среза исследуемых тканей *in vivo*, был разработан в Массачусетском технологическом университете в конце 80-х годов XX века. Суть ОКТ заключается в измерении времени задержки светового луча, отраженного от исследуе-

мой ткани. Поскольку современное оборудование не позволяет непосредственно измерять этот параметр на столь малых пространственных отрезках, работа ОКТ построена на принципах световой интерферометрии. Высокая разрешающая способность спектральных ОКТ позволяет четко идентифицировать границы между слоями сетчатки в автоматическом режиме. В результате становится возможным получать не только карту толщины сетчатки, но и ее отдельных слоев (слой ганглиозных клеток и нервных волокон, фоторецепторных клеток, пигментного эпителия).

Для диагностики РС важным критерием является выявление очагов демиелинизации в нервной ткани. Метод ОКТ позволяет количественно и качественно оценить процессы демиелинизации ганглионарных волокон сетчатки. В частности, имеет значение исследование толщины ганглионарного слоя сетчатки (RNFL) [8,9,10,13,16].

В норме толщина ганглионарных волокон (RNFL) по данным ОКТ колеблется от 92,5 до 127,4 нм (в среднем  $111,11 \pm 11,42$  нм) [8,9,10,13,16,20]. Методика заключается в сканировании сетчатки глаза в четырех основных зонах непосредственно вокруг диска зрительного нерва соответственно: верхний квадрант, нижний, наружный (височный) и внутренний (носовой). У больных с ОН и РС выявлено истончение нервных волокон с уменьшением толщины RNFL на 8-33% [12]. При РС выявлено неравномерное истончение ганглионарного слоя во всех квадрантах, в большей степени в височной зоне и меньше всего в макулярной зоне, составляя в среднем от 35,58 до 77,10 нм (в среднем  $59,79 \pm 10,80$  нм). Важно, что ряд авторов выявили достоверную корреляцию между истончением нервных волокон сетчатки и уменьшением амплитуды и увеличением латентности зрительно-вызванных потенциалов N75, P100 [12,16].

Важным является, что метод ОКТ может выявлять субклинические формы ОН и РС, что особенно ценно для ранней диагностики РС. С меньшей точностью можно выявлять демиелинизирующие процессы на глазном дне с помощью фундус-камеры. При этом очаги демиелинизации выглядят, как линейные участки просветления и затемнения, расходящиеся веерообразно от диска зрительного нерва вдоль сосудов (рис. 2) [11,18].

Для достоверной диагностики демиелинизирующего процесса в сетчатке глаза должны быть использованы высокоразрешающие спектральные ОКТ. Одной из последних разработок является CARS microscopy (Coherent anti-Stokes Raman scattering) -

томограф антистоксовый комбинированного рассеивания, аксиальное и боковое разрешение которого составляет в среднем 0,75 и 0,23 нм, что позволяет рассматривать ультраструктуру нервных волокон *in vivo* с достоверным подтверждением потери миелина [12].

Таким образом, не вызывает сомнения тот факт, что современные методы исследования сетчатки, каким является ОКТ, имеют дальнейшие перспективы в осуществлении ранней диагностики РС и ОН.

Учитывая, что в 17-30% ОН может быть единственным проявлением РС, необходимость в объективных методах обследования врачом-офтальмологом возрастает вдвойне. Однако не только ранняя диагностика, но и реабилитация имеет огромное значение в лечении больных РС. Целью ее является обеспечение максимальной функциональной независимости путем стабилизации состояния, уменьшением инвалидизации и предупреждением вторичных осложнений.

Это позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Развитие ОН при РС, возможно, связано с особенностями обильного кровообращения зрительного нерва, повторной циркуляции и задержки аутоиммунных комплексов и токсинов.

2. ОН может приводить к развитию аутоиммунного повреждения миелиновых оболочек с последующим возможным развитием РС.

3. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва позволяет выявлять очаги демиелинизации нервных волокон, что с высокой вероятностью позволяет подозревать демиелинизирующий процесс в центральной нервной системе.

4. Выявление клинических и субклинических форм ОН способствует ранней диагностике РС и предупреждению возможной инвалидизации пациентов.

## Литература

1. Авербах И.М. Элементы анатомии офтальмолога. М., 1952. — 105 с.
2. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетьева Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П. Офтальмология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 944 с.
3. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004. — 540 с.
4. Гусева М.Р. Клиника и диагностика оптических невритов у детей при рассеянном склерозе. Русский медицинский журнал 2001; 2 (1): 6-12.
5. Гусева М.Р., Бойко С.Ю., Маслова О.И. Результаты клинико-иммуногенетического обследования при оптических невритах у детей с достоверным рассеянным склерозом. Неврол. журн. 1999; 5: 10—15.
6. Манойлова И.К., Акмаева М.А., Богданова Т.Ю. и др. Об исходах ретробульбарных невритов у молодых больных в ближайшие и отдаленные сроки. Сб. научн. тр. Юбилейная конф. Т.И. Ерошевского, 2005: 480—483.
7. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина, 2003. — 160 с.
8. Cense B., Chen T.C., Park B.H., et al. Thickness and Birefringence of Healthy Retinal Nerve Fiber Layer Tissue Measured with Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2004; 45: 2606—2612.
9. Cettomai D., Pulicken M., Gordon-Lipkin E. et al. Reproducibility of Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis. Arch Neurol. 2008; 65: 1218—1222.
10. Fisher J.B., Jacobs D.A., Markowitz C.E., Galetta S.L. et al. Relation of Visual Function to Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Multiple Sclerosis. American Academy of Ophthalmology Annual Meeting 2005, Chicago — Illinois.
11. Frisen L., Hoyt W.F. Insidious Atrophy of Retinal Nerve Fibers in Multiple Sclerosis. Arch Ophthalmology 1974; 92: 52—61.
12. Fu Y., Talavage T.M., Cheng Ji-Xin et al. New imaging techniques in the diagnosis of multiple sclerosis. Expert Opin Med Diagn. 2008; 2 (9): 1055—1065.
13. Hougaard J.L., Kessel L., Sander B. et al. Evaluation of Heredity as a Determinant of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness as Measured by Optical Coherence Tomography. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2003; 44: 3011— 3016.
14. Kornek B., Storch M. K., Weissert R. et al. Multiple Sclerosis and Chronic Autoimmune Encephalomyelitis A Comparative Quantitative Study of Axonal Injury in Active, Inactive, and Remyelinated Lesions. American Journal of Pathology 2000; 157: 267—276.
15. Lessell S., Behan P., Lamarche J. et al. Sensitivity to encephalitogenic protein in optic neuritis. British Journal Ophthalmology 1970; 54: 731— 735.
16. Parisi V., Manni G., Spadaro M. et al. Correlation between Morphological and Functional Retinal Impairment in Multiple Sclerosis Patients. Investigative Ophthalmology and Visual Science 1999; 40: 2520—2527.
17. Shindler K.S., Ventura E., Rex T.S. et al. SIRT1 Activation Confers Neuroprotection in Experimental Optic Neuritis. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2007; 48: 3602—3609.
18. Sharpe J.A., Sanders M.D. The retina in optic neuritis. Atrophy of myelinated nerve fibres. British Journal Ophthalmology 1975; 59: 229—232.
19. Shao H., Huang Z., Sun S.L. et al. Myelin/Oligodendrocyte Glycoprotein-Specific T-Cells Induce Severe Optic Neuritis in the C57Bl/6 Mouse. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2004; 45: 4060—4065.
20. Zaveri M.S., Conger A., Salter A. et al. Retinal Imaging by Laser Polarimetry and Optical Coherence Tomography Evidence of Axonal Degeneration in Multiple Sclerosis. Arch Neurol. 2008; 65 (7): 924— 928.

*Поступила в апреле 2010 г.*

## РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ И ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

\*ФГУ «ННИИТО Росмедтехнологий»

\*\*Нижегородская государственная медицинская академия

\*\*\*Городской центр рассеянного склероза, Нижний Новгород

### MULTIPLE SCLEROSIS AND REPRODUCTIVE PROBLEMS

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

\*The State Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Nizhny Novgorod, Russia

\*\*The State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

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

---

Женщины болеют рассеянным склерозом чаще, чем мужчины, при этом болезнь поражает, в первую очередь, лиц детородного возраста. Поэтому проблемы, связанные с рождением детей, являются при рассеянном склерозе одними из наиболее актуальных. В обзоре представлены данные о влиянии беременности на течение рассеянного склероза и о влиянии рассеянного склероза на плод. Рассмотрены вопросы планирования беременности и ведение беременных, страдающих рассеянным склерозом.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, беременность.

Multiple sclerosis affects women more commonly than men and causes disability in young adults. Therefore, reproductive aspects become of significant importance to patients and their families. The effect of pregnancy on the outcome of multiple sclerosis and the effect of multiple sclerosis on pregnancy are reviewed. The management of pregnant women who have multiple sclerosis is discussed.

**Key words:** multiple sclerosis, pregnancy.

---

Рассеянный склероз (РС) – это инвалидизирующее аутоиммунное заболевание нервной системы, при котором женщины страдают в 2 раза чаще, чем мужчины, а среди молодых пациентов соотношение женщин и мужчин достигает 3:1 [2,3,5,6,26,52]. Проблемы, связанные с планированием семейной жизни и рождением детей, являются для женщин, больных РС, одними из наиболее актуальных. Практические врачи не всегда имеют правильные представления об особенностях ведения беременности при РС. Цель настоящего обзора – предоставить объективные сведения, касающиеся особенностей планирования и ведения беременности у больных рассеянным склерозом.

#### **Влияние беременности на развитие обострений и характер течения рассеянного склероза**

Вплоть до конца 70-х годов 20 века среди неврологов преобладала точка зрения о негативном влиянии беременности на течение РС [58]. Истоки этих

воззрений относятся к концу 19 века: в 1893 г. английский невропатолог Уильям Ричард Говерс, профессор Лондонского университета, предположил, что дебют РС возникает во время беременности, затем болезнь имеет стабильное течение вплоть до следующей беременности, после которой наступает прогрессирование заболевания (E.Dwosh, 2003). Однако в 50-х годах прошлого столетия были начаты научные исследования, посвященные изучению краткосрочного и отдаленного эффектов беременности на течение РС, изменившие представления о негативных последствиях беременности [34, 54,72,75]. Одним из самых крупных стало проспективное исследование PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis, или Беременность при Рассеянном Склерозе), в котором были проанализированы данные 227 пациенток, ставших беременными [82]. Каждое из таких исследований, как правило, имеет те или иные погрешности, обусловленные целым рядом факторов (ретроспективный характер многих научных работ; малочисленность выборок, отсутствие единых критериев



включения в исследования; невозможность отделить влияние самой беременности от влияния сопряженных с ней стрессов и переутомления; трудности в организации длительного наблюдения в послеродовом периоде и пр.), поэтому результаты в значительной степени варьируют [27]. Но в целом полученные данные указывают на то, что в период вынашивания ребенка частота обострений не только не увеличивается, а, наоборот, снижается, а сами обострения протекают легче [8]. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что беременность имеет протективное влияние на течение РС, особенно в третьем триместре, при этом эффект беременности в плане снижения частоты обострений превышает эффект всех известных на сегодняшний день иммуномодулирующих препаратов [7,12,13,16,37,38,42,52,56]. По данным PRIMS, показатель среднегодового числа обострений, составлявший  $0,7 \pm 0,9$  в год, снизился в третьем триместре беременности до  $0,2 \pm 1,0$  [82]. Описаны два случая, когда беременным женщинам, больным РС, были выполнены МРТ-исследования головного мозга в период вынашивания ребенка и в послеродовом периоде; у обеих женщин во второй половине беременности МРТ-активность (число T2 очагов) уменьшалась, а в послеродовом периоде возвращалась к родовому уровню [76]. Дебют РС во время беременности, которое описал Говерс, наблюдается редко; напротив, согласно результатам одного из исследований, риск развития РС у нерожавших женщин достоверно выше, чем у женщин, родивших не менее троих детей [63]. Каждая женщина, однако, должна осознавать, что такой эффект беременности нельзя считать универсальным, возможны индивидуальные особенности протекания периода вынашивания плода: более чем у половины больных на протяжении периода вынашивания плода продолжается нарастание степени неврологического дефицита [49].

После родов, особенно в первые 3 месяца после родов, частота обострений обычно возрастает (в исследовании PRIMS показатель среднегодового числа обострений в этот период возрос до  $1,2 \pm 2,0$ ), поэтому в среднем частота обострений у родивших пациенток не отличается достоверно от показателя нерожавших женщин. К факторам риска развития обострений в первые 3 месяца после родов относятся высокая активность заболевания в течение года, предшествовавшего беременности, и наличие обострений во время беременности; в то же время грудное вскармливание, вероятно, не влияет на риск развития обострений в послеродовом периоде [81].

Беременность, согласно результатам многочисленных исследований, не оказывает влияния на долгосрочный прогноз заболевания [45,59,62,63,71,74,77,86], хотя надо иметь в виду возможные погрешности результатов, обусловленные методологическими сложностями выполнения столь длительных исследований [84]. Не обнаружено связей между темпом нарастания инвалидизации и такими факторами, как наличие и

число беременностей у женщины, временной интервал между дебютом РС и беременностью, наличие/отсутствие обострений во время беременности [52,62]. По результатам PRIMS, средний прирост балла по шкале EDSS за 45-месячный период наблюдения у рожавших женщин составил 0,9 и приближался к таковому у нерожавших. Высказывались предположения о том, что беременность, напротив, может играть положительную роль: способствовать отсрочке дебюта РС и удлинению периода времени до перехода болезни в фазу вторично-прогрессирующего течения. Так, опубликованы данные, согласно которым среднегодовой риск перехода заболевания во вторично-прогрессирующую фазу у рожавших женщин в 3,2 раза ниже, чем у аналогичной когорты нерожавших [8]. По результатам еще одного исследования [77], у пациенток, забеременевших уже после дебюта РС, период времени до наступления тяжелой инвалидизации (передвижение только в инвалидном кресле) увеличился на 50% в сравнении с нерожавшими после начала болезни женщинами. Возможно, эти факты отражают не прямую связь между беременностью и прогнозом РС, а наличие иного независимого фактора (например, витальность), ассоциированного и с желанием иметь ребенка, и с благоприятным характером течения болезни. Не исключено, что наличие беременностей у пациентки с РС может служить маркером хорошего прогноза [63], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Механизмы защитной роли беременности связывают с изменением гормонального фона женщины, вынашивающей ребенка. В настоящее время предрасположенность женщин к аутоиммунным заболеваниям, в частности, к рассеянному склерозу, рассматривается в первую очередь с позиций особенностей их гормонального фона (высокий, в сравнении с мужчинами, уровень эстрогенов); при этом, поскольку Т-лимфоциты не имеют рецепторов к эстрогенам, вероятно, эстрогены модулируют иммунный ответ опосредованно – через фибробласты, макрофаги и клетки стромы [22]. Полагают, что женщины в большей степени, чем мужчины, предрасположены к T1-типу лимфоцитарного ответа, который при РС лежит в основе патологических иммунных реакций. В период беременности в крови женщины повышается содержание определенных гормональных фракций: эстриола, 17 бета эстрадиола, прогестерона, пролактина, тестостерона, а также увеличивается содержание кальцитриола – активного метаболита витамина D3, имеющего стероидную природу и оказывающего мощное регуляторное влияние на обмен кальция [22]. Изменение гормонального фона у беременной женщины приводит к снижению активности иммунных ответов ее организма, в особенности в окружении матки. В механизмах иммуносупрессии во время беременности, вероятно, участвуют материнские и плацентарные факторы, а также сам плод [85]. Так, показано, что плод выделяет цитокины, снижающие

продукцию материнским организмом провоспалительных цитокинов и «переключающие» баланс Т1 и Т2 лимфоцитарных реакций в сторону последних [18,22,46]. Эстриол в экспериментах на животных (модель острого рассеянного энцефаломиелита) продемонстрировал способность снижать активность патологического процесса путем влияния на продукцию цитокинов и антител к основному белку миелина [48]; введение мышам эстриола или эстрадиола позволяло отсрочить начало и снизить активность экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита и ассоциировалось с переключением баланса Т1 и Т2 лимфоцитарных реакций в сторону Т2-активности [11]. Прогестерон в эксперименте тормозил синтез микроглией оксида азота и фактора-альфа некроза опухолей [24]. Возможно, эстрогены, проникая через гематоэнцефалический барьер, могут уменьшать апоптоз нейронов и активизировать спрутинг аксонов [41]. Кальцитриол, (ассоциированный с беременностью протеин), как выяснено, также ингибирует Т1-хелперы, снижает продукцию цитокинов и пролиферацию лимфоцитов [22,70]. В целом, повышение уровня эстрогенов и прогестерона приводит, вероятно, к доминированию Т2-типа лимфоцитарного ответа. Изменение соотношений Т-иммунных реакций носит у беременной женщины не только локальный (в области матки), но и системный характер. Такая Т1-иммуносупрессия во время беременности с физиологических позиций является абсолютно необходимой приспособительной реакцией, предотвращающей реакцию отторжения плода материнским организмом [46,73]. Плод, по сути, является для материнского организма аллогенным трансплантатом, несущим в себе антигены отца. Временная супрессия цитотоксичных иммунных реакций клеточного Т1-типа позволяет сохранить плод. В то же время, не все иммунные реакции при беременности должны быть подавлены: гуморальные Т2-типа иммунные реакции необходимы для пассивного транспорта антител из организма матери к плоду. Таким образом, выживание плода требует снижения активности Т1-ответа и усиления Т2-реакций [57]. Нарушение такого «переключения» иммунного ответа приводит и в экспериментах на животных, и у человека к спонтанным абортam [44]. Поскольку патогенез РС тесно связан с патологической лимфоцитарной аутоагрессией, изменение характера его течения при беременности становится вполне объяснимым.

После родов содержание названных гормонов в крови резко падает, а иммунные функции возвращаются к прежнему уровню активности, в частности, при РС восстанавливается дисбаланс системы Т-лимфоцитов с преобладанием активности Т1 клеток [52].

#### **Влияние рассеянного склероза на плод**

Согласно результатам ретроспективных и проспективных исследований, проводимых на протяже-

нии 50 лет, наличие у матери рассеянного склероза не сопровождается явным увеличением частоты самопроизвольных абортов, мертворождений, детской смертности и врожденных мальформаций у ребенка в сравнении с общей популяцией женщин [36,28,29,36,59,68,75,86]. В то же время, есть отдельные данные о том, что при РС выше риск рождения недоношенного ребенка и больше вероятность отставания массы тела новорожденного от соответствующей его гестационному возрасту [15,17,42].

Один из самых частых вопросов, возникающих у женщины с РС, планирующей беременность, является вопрос о риске развития РС у ребенка. В настоящее время уже накоплены данные о риске заболеваемости потомства больных РС, в первую очередь благодаря исследованиям канадской группы ученых [30,31,64,65,66]. Показано, что генетические факторы играют более значимую роль в этиологии РС у биологических родственников, чем факторы окружающей среды [30]. Если один из родителей болен РС и других больных в семье не было, то риск развития РС у ребенка на протяжении жизни составляет 3–5%, тогда как в общей европейской популяции этот показатель равен 0,2% [14,60,61]. При этом важно разъяснить матери, что цифра 3–5% приблизительно равна средне-популяционному риску выявления у ребенка какого-либо иного врожденного дефекта [28]. Если оба родителя больны РС, то риск РС у ребенка на протяжении его жизни составляет до 30% [31]. Если оба родителя здоровы, но брак является родственным, и кто-то из родственников был болен РС, то риск развития РС у ребенка может достигать 9% [64]. Возможно, существуют аутосомно-доминантные варианты наследования заболевания [25]. К сожалению, пока нет надежных пренатальных тестов, позволяющих прогнозировать развитие РС у плода [29], хотя уже выявлены ассоциации РС с сочетанием аллелей нескольких генов [1,4]. Возможно, дальнейшие работы по выявлению генетических маркеров РС [1,4] позволят в будущем точнее определять индивидуальный риск развития заболевания у потомства больных РС.

#### **Планирование беременности и ведение беременных, страдающих рассеянным склерозом**

Решение о том, иметь ребенка или нет, должно быть тщательно обдумано и принято самой пациенткой после обсуждения этого вопроса с партнером и лечащим врачом. Задача врача - не только ответить на вопросы пациентки о влиянии беременности на РС и РС на беременность, но и предупредить о необходимости прекращения лечения иммуномодифицирующими препаратами на период беременности и кормления грудью, информировать пациентку о проблемах, которые могут ожидать женщину в послеродовом периоде (возможные обострения, выраженная астенизация).

В тех случаях, когда женщина не хочет иметь ребенка, либо зачатие нежелательно (например, в период обострения или на фоне частых обострений), женщине рекомендуют использовать методы контрацепции. Незапланированная беременность, в частности, может возникать у женщин со сниженными когнитивными функциями с оценкой по шкале EDSS 6 и более баллов [29]. Прием гормональных эстроген-содержащих средств пациенткам с РС не противопоказан. Напротив, в ряде исследований было обнаружено, что заболеваемость РС среди женщин, принимавших оральные эстроген-содержащие контрацептивные препараты, была ниже, чем у не принимавших данные препараты сверстниц [78,43]; однако, эти результаты не достигли уровня статистической достоверности [80]. Попытки использовать эстрогены как средство лечения данного заболевания [79] также пока не увенчались успехом (возможно, для подавления активности РС необходимо применять иные дозы и типы эстрогенов, аналогичные тем, которые характерны для периода беременности, либо комбинировать эстрогены с другими факторами беременности для обеспечения их синергизма) [45,80]. В то же время в качестве контрацептивных средств препараты данного ряда для пациенток с рассеянным склерозом вполне приемлемы. Однако при назначении эстроген-содержащих средств необходимо помнить о том, что некоторые препараты симптоматической терапии РС, которые могут принимать пациентки (например, карбамазепин, ряд антибиотиков широкого спектра действия) могут снижать эффективность эстроген-содержащих контрацептивов. Важно учитывать также, что прием эстроген-содержащих контрацептивных препаратов может увеличить риск тромбозов глубоких вен в связи с уменьшением эластичности сосудов, снижением тонуса вен, пролиферацией эндотелия с гиперплазией сосудистой стенки, при этом особенно велик риск тромбообразования у женщин старше 35 лет, курящих, с ограниченной мобильностью и склонностью к гиперкоагуляции; таким женщинам лучше выбрать иные способы предохранения от беременности. [28].

Если женщина, в принципе, настроена на рождение ребенка, то (с учетом прогрессирующей природы РС) целесообразно мотивировать ее делать это без долгих отлагательств на будущее, дождавшись, однако, периода стойкой ремиссии [27]. Поскольку в настоящее время недостаточно данных о влиянии на плод препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), существуют рекомендации по прекращению их введения за 3 месяца до планируемого зачатия [29]. Этот временной период, однако, определен эмпирически и не имеет пока научных обоснований [83]. Зачатию может препятствовать сексуальная дисфункция, которая отмечается у подавляющего большинства больных РС; так, у женщин наблюдаются снижение интереса к половой жизни, аноргазмия, уменьшение вагинальной лумбрикации [19,21,33,69]. Выявление

и коррекция этих расстройств требуют участия специалиста–сексолога.

Тактика ведения беременной в пренатальном периоде соответствует той, которая принята для всех остальных женщин, ждущих ребенка [20]. Следует, однако, учитывать, что если у пациентки и ранее наблюдались проблемы с мочеиспусканием или с работой кишечника, то в период беременности, как правило, происходит нарастание расстройств функции тазовых органов. Женщины становятся особенно уязвимыми в отношении инфекций мочеполового тракта, которые, при отсутствии терапии, могут приводить к развитию пиелонефрита [20]. При наличии в анамнезе инфекций мочевыводящих путей пациентке может потребоваться профилактический курс лечения антибиотиками; наиболее безопасными в плане тератогенного эффекта считаются ампициллин и нитрофураны [40]. Кроме того, могут усиливаться такие симптомы, как астения. Особое внимание следует уделять профилактике падений, риск которых у женщины, страдающей РС, существенно выше, чем у остальных беременных в связи с частым наличием координаторных и двигательных расстройств.

Следует заметить, что данных о безопасности выполнения МРТ в период беременности в настоящее время недостаточно, хотя нет и данных об ассоциации аномалий плода с выполнением этого обследования; МРТ выполняют беременной лишь в тех случаях, когда результаты исследования могут реально изменить тактику ведения пациентки [52].

Медикаментозная терапия в период беременности проводится с учетом соотношения пользы от конкретного препарата и риска его неблагоприятного воздействия на плод. Управление Контроля Продуктов и Лекарств США (Food and Drug Administration, или FDA) разделило препараты на 5 категорий в зависимости от безопасности их применения в период беременности [53]:

*Категория А:* контролируемые исследования у людей не показали риска для плода; эти препараты безопасны.

*Категория В:* исследования у животных не показали риска для плода, а исследования у людей не проводились; либо исследования у животных показали риска для плода, но хорошо спланированные исследования у людей не продемонстрировали такого риска.

*Категория С:* адекватных исследований ни у животных, ни у людей не проводилось, либо у животных получены побочные эффекты у плода, а данных, касающихся людей, нет.

*Категория D:* имеются данные о риске препарата для людей, но в некоторых случаях преимущества при использовании препарата превышают риск (например, угрожающие жизни состояния, либо серьезные заболевания, при которых безопасные препараты неэффективны или не могут быть использованы).

*Категория X:* доказанный риск для плода превышает все возможные преимущества препарата

Выраженные обострения РС лечат внутривенным введением кортикостероидов (относятся к классу С). Терапия беременных кортикостероидами считается относительно безопасной [35]. В то же время известно, что в эксперименте введение больших доз кортикостероидов беременным животным может привести к отставанию роста плода и к угнетению развития ЦНС; у беременных женщин на фоне введения стероидов описаны случаи гипогликемии и адреналовой супрессии плода [52]. Согласно Европейским рекомендациям, для лечения обострений во время беременности и в послеродовом периоде используется внутривенное введение иммуноглобулина в высоких дозах [32].

Средства симптоматической терапии при беременности ограничены. Препаратов, относящихся к категории А, для пациенток с РС нет. К классу В относится оксидбутирин (терапия нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря). Большая часть симптоматических лекарственных средств относится к категориям С (баклофен, карбамазепин, тизанидин, флуоксетин, габапентин, пропранолол, толтеродин), D (бензодиазепины, фенитоин) и X.

Данных о том, как влияют на плод и иммунную систему препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), если женщина продолжает получать их во время беременности, недостаточно. По результатам проведенного в Аргентине исследования частота врожденных дефектов у детей, рожденных женщинами, которые применяли во время беременности ПИТРС, была выше, чем у детей тех женщин, которые прекратили прием этих препаратов за 3 месяца до зачатия [34]. В то же время проспективный анализ данных Службы Терапевтической Информации (Берлин, Германия) за период 1996 по 2007 гг. не выявил значительной токсичности глатирамера и интерферонов для плода в тех случаях, когда женщины продолжали вводить эти ПИТРС на протяжении беременности. Нельзя не учитывать, однако, что среди 21 женщин, получавших интерферон бета 1б, у 28% случился самопроизвольный аборт, у 2 женщин из 31, получавших глатирамер, дети имели при рождении врожденные пороки (косопласть и атриовентрикулярный канал), и что у матерей, получавших интерфероны, дети рождались с достоверно более низким весом, чем у здоровых женщин и у больных РС, не получавших во время беременности ПИТРС [83]. Более высокая частота самопроизвольных прерываний беременности в тех случаях, когда пациентки продолжали принимать ПИТРС либо прекращали инъекции позднее, чем за 2 недели до зачатия, отмечена и в других работах [67].

Согласно действующим рекомендациям, иммуномодулирующие и иммуносупрессорные препараты во время беременности не назначают, беременность зарегистрирована как противопоказание к их применению [29,39,45,51].

### **Ведение пациенток в родах и в послеродовом периоде**

Частота осложнений в родах у пациенток с РС не превышает общепопуляционную, поэтому метод родоразрешения рекомендуют выбирать на основании акушерских показаний [35]. Следует учитывать, однако, что повышенная утомляемость, типичная для пациенток с РС [23], в некоторых случаях приводит к слабости родовой деятельности, что, в свою очередь, может потребовать специализированной помощи при родах [20]. Так, частота оперативных вмешательств при родах у больных РС, по некоторым данным, превышает аналогичную у здоровой популяции женщин [17,47].

В процессе родов могут быть использованы все виды анестезии (общая, эпидуральная, локальная инфльтрационная). Выбор метода анестезии определяется теми же факторами, что и у здоровых женщин; общая анестезия не является противопоказанной при РС, и нет данных о большей частоте обострений в послеродовом периоде при использовании того или иного метода обезболивания [9,10,18]. Если пациентке в период беременности проводилась пульс-терапия кортикостероидными гормонами, то для профилактики надпочечниковой недостаточности у новорожденного может потребоваться введение ему гормонов [40].

Кормление новорожденного грудью сопровождается лактационной аменореей и, возможно, снижает риск обострений РС. Так, в одном из наблюдений установлено, что среди женщин, которые хотя бы 2 месяца продолжали грудное вскармливание и имели лактационную аменорею, обострения на протяжении первого года после родов наблюдались в 36% случаев, тогда как среди не кормивших – у 87% [50]. В то же время есть и противоположные данные, свидетельствующие о том, что частота обострений у кормящих грудью и применяющих искусственное питание женщин достоверно не различается, и кормление не способствует удлинению временного промежутка до наступления обострения [55]. Отмечено, что у значительной части рожениц, получавших во время беременности в связи с обострениями терапию кортикостероидами, наблюдалось отсутствие молока [42]. Еще одна причина, которая обычно заставляет женщин отказываться от грудного вскармливания, – это желание возобновить иммуномодулирующую терапию. Вопрос о возможности назначения ПИТРС в период кормления пока остается открытым, так как недостаточно изучено влияние этих препаратов на иммунную систему ребенка. Нет пока убедительных доказательств и в пользу каких-либо конкретных сроков, оптимальных для возобновления введения этих препаратов в послеродовом периоде (немедленно после родов, после появления первых признаков обострения); эти вопросы еще предстоит решать в ходе дальнейших исследований

## Литература

1. Бабенко С.А., Алиферова В.М., Орлова Ю.Ю., Пузырев В.П. Полиморфизм гена VDR у больных рассеянным склерозом. Журн Неврол и Психиатр им. С.С.Корсакова 2009; 109 (7):23-27.
2. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. М., 2001.
3. Столяров И.Д., Осетров Б.А.(ред.). Рассеянный склероз. С-Петербург, 2002.
4. Фаворова О.О., Фаворов А.В., Бойко А.Н., Судомоина М.А., Андреевский Т.В. и соавт. Генетическая предрасположенность к рассеянному склерозу как к полигенному аутоиммунному заболеванию. Журн Неврол и Психиатр им. С.С.Корсакова 2009; 109 (7): 16-22.
5. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.:Медицина, 2003.
6. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: руководство для врачей в 2-х томах. М.:Медицина, 2001.
7. Abramsky O. Pregnancy and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36(Suppl):S39-S41.
8. Andersen O. Natural history of multiple sclerosis. In: C.Raine, H.McFarland, R.Hohlfeld (eds). *Multiple sclerosis*. Saunders Elsevier, 2008.
9. Bader AM, Hunt CO, Datta S, Naulty JS, Ostheimer GW. Anesthesia for the obstetric patient with multiple sclerosis. *J Clin Anesth*. 1988;1(1): 21-24.
10. Bamford C, Sibley W, Laguna J. Anesthesia in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1978 Feb; 5(1): 41-44.
11. Bebo B.F., Fyfe-Johnson A., Adlard K. et al. Low-dose estrogen therapy ameliorates experimental encephalomyelitis in two different inbred mouse strains. *J Immunol* 2001; 166: 2080-2089.
12. Birk K., Ford C., Smeltzer S., Ryan D., Miller R., Rudick R.A. The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol* 1990; 47: 738-742.
13. Birk K., Smeltzer S., Rudick R.A. Pregnancy and multiple sclerosis. *Semin Neurol* 1988; 8: 205-213.
14. Carton H., Vlietnek R., Debruyne J., De Keyser J., D'Hooghe M-B et al. Risks of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders, Belgium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 329-333.
15. Chen Y.H., Lin H.L., Lin H.C. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Mult Scler* 2009; 15(5): 606-612.
16. Confavreux C., Hutchinson M., Hours M. et al. Rate of pregnancy related relapses in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 1998; 339: 285-291.
17. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Dec 27; 65(12): 1961-1963.
18. Damek D.M., Shuster E.A. Pregnancy and multiple sclerosis: review. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 977-989.
19. DasGupta R., Fowler CJ. Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: better understanding and improved therapies. *Curr Opin Neurol* 2002;15(3): 271-278.
20. Davis RK., Maslow A.S. Multiple sclerosis in pregnancy: a review. *Obs Gyn Surg* 1992; 47: 290-296.
21. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 2006; 12(2): 209-214.
22. Devonshire V., Duguet P., Dwosh E., Guimond C., Sadovnick A.D. The immune system and hormones: review and relevance to pregnancy and contraception in women with MS. *The International MS Journal* 2003; 10(2): 45-50.
23. Dittner A.J, Wessely SC., Brown RG. The assessment of fatigue:a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 2004; 56: 157-170.
24. Drew P., Chavis J. Female sex steroids: effects upon microglial cells activation. *Neuroimmunol* 2000; 111: 77-85.
25. Dymont D.A., Cader M.Z., Willer C.J., Risch N., Sadovnick A.D., Ebers G.C. A multigenerational family with multiple sclerosis symptoms. *Brain* 2002; 125: 1474-1482.
26. Duquette P. Hormones and pregnancy. *The International MS Journal* 2003; 10(2): 35-37.
27. Dwosh E., Guimond C., Duquette P., Sadovnick A.D. The interaction of MS and pregnancy: critical review. *The International MS Journal* 2003; 10(2): 39-42.
28. Dwosh E., Guimond C., Sadovnick A.D. Reproductive counseling for MS: a rationale. *The International MS Journal* 2003; 10(2): 53-59.
29. Dwosh E., Guimond C., Sadovnick A.D. Reproductive counseling for MS: a guide for healthcare professionals. *The International MS Journal* 2003; 10(2): 67.
30. Ebers G.C., Sadovnick A.D., Risch N.J. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995; 377: 150-151.

31. Ebers G.C., Yee IML, Sadovnick A.D., Duquette P and the Canadian Collaborative Study Group. Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring. *Ann Neurol* 2000; 48: 927–931.
32. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P., Gilhus N. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15(9): 893–908.
33. Fern6ndez O. Mechanisms and current treatments of urogenital dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002 Jan; 249(1): 1–8.
34. Fern6ndez Liguori N, Klajn D, Acion L, C6ceres F, Calle A, Carr6 A, Cristiano E, Deri N, Garcea O, Jaureguiberry A, Onaha P, Patrucco L, Riccio P, Rotta Escalante R, Saladino M, Sinay V, Tarulla A, Villa A. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Mult Scler* 2009; 15(5): 555–562.
35. Ferrero S., Pretta S., Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Report Biol* 2004; 115(1): 3–9.
36. Fragoso Y.D., Finkelsztein A., Comina-Frota E.R. et al. Pregnancy and multiple sclerosis: the initial results from a Brazilian database. *Arq neuropsiquiatr* 2009; 67(3A): 657–660.
37. Frith JA, McLeod JG. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(4): 495–498.
38. Ghezzi A, Caputo D. Pregnancy: a factor influencing the course of multiple sclerosis? *Eur Neurol.* 1981; 20(2): 115–117.
39. Ghezzi A, Zaffaroni M. Female-specific issues in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2008; 8(6): 969–77.
40. Gilmore J., Pennell P.B., Stern B.J. medication use during pregnancy for neurologic conditions. *Neurol Clin* 1998; 16: 186–206.
41. Harms C., Lautenschlager M., Bergk A. et al. Differential mechanisms of neuroprotection by 17 beta-estradiol in apoptotic versus necrotic neurodegeneration. *J Neurosci* 2001; 21: 2600–2609.
42. Hellwig K, Brune N, Haghikia A, M6ller T, Schimrigk S, Schwudiauer V, Gold R. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol Scand* 2008; 118(1): 24–28.
43. Hernan M.A., Hohol M.J., Olek M.J., Piegelman D., Ascherio A. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 848–854.
44. Hill J.A., Polgar K., Anderson D.J. T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion. *JAMA* 1995; 273: 1933 – 1936.
45. Houtchens M.K. Pregnancy and multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2007; 27(5): 434–441.
46. Jansson L., Holmdahl R. Oestrogen-mediated immunosuppression in autoimmune diseases. *Inflamm Res* 1998; 47: 290–301.
47. Kelly V.M., Nelson L.M., Chakravarty E.F. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. *Neurology* 2009; 73(22): 1831–1836.
48. Kim S., Liva S.M., Dalal M.A., Verity M.A., Voskuhl R.R. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: implications for multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 52: 1220–1228.
49. Koliba P., Zapletalova O., Petzel M. Pregnancy and multiple sclerosis. *Ceska Gynecol* 2005; 70(6): 426–430.
50. Langer-Gould A., Huang S.M., Gupta R. et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch neurol* 2009; 66(8): 958–963.
51. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(12): 1308–1311.
52. Lorenzi A.R., Ford H.L. Multiple sclerosis and pregnancy. *Postgrad Med J* 2002; 78: 460–464.
53. Merck. Manual of diagnosis and therapy. Chapter 249: normal pregnancy, labor and delivery. [www.merck.com/pubs/mmanual/tables/249tbl.htm](http://www.merck.com/pubs/mmanual/tables/249tbl.htm).
54. Millar JHD, Allison R.S., Cheeseman E.A., Merrett J.D. Pregnancy as a factor-influencing relapse in disseminated sclerosis. *Brain* 1959; 82: 417–426.
55. Nelson L., Franklin G.M., Jones M.C. Risk of multiple sclerosis exacerbation during pregnancy and breastfeeding. *JAMA* 1988; 259: 3441–3443.
56. Orvieto R., Achiron R., Rotstein Z., Noy S., Bar-Hava I., Achiron A. Pregnancy and multiple sclerosis: a 2-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82: 191–194.
57. Piccinni M.-P., Scaletti C., Maggi E. Role of hormone controlled Th1 and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 30–33.
58. Poser S., Raun N.E., Wikstrom J., Poser W. Pregnancy, oral contraceptives and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1979; 59: 108–118.
59. Poser S., Poser W. Multiple sclerosis and gestation. *Neurology* 1983; 33: 1422–1427.

60. Robertson N.P., Fraser M., Deans J., Clayton D., Walker N., Compston D.A.S. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119: 449–455.
61. Robertson N.P., O’Riordan J.I., Chataway J., Clayton D. et al. Offspring recurrence rates and clinical characteristics of conjugal multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 1587–1590.
62. Roullet E., Verdier-Taillefer M.H., Amarenco P. et al. Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56: 1062–1065.
63. Runmarker B., Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 253–261.
64. Sadovnick A.D., Ebers G.C., Dyment D.A., Risch N.J. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. *Lancet* 1996; 347: 1728–1730.
65. Sadovnick A.D., Bulman D., Ebers G.C. Parent-child concordance in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 252–255.
66. Sadovnick A.D., Yee I.M.L., Ebers G.C. and the Canadian Collaborative Study Group. Recurrence risks to sibs of MS index cases: impact of consanguineous mating. *Neurology* 2001; 56: 784–785.
67. Sandberg-Wollheim M., Frank D., Goodwin T.M. et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(6): 788–789.
68. Schapira K., Poskanzer D.C., Newell D.J., Miller H. Marriage, pregnancy and multiple sclerosis. *Brain* 1966; 89: 419–428.
69. Schmidt E.Z., Hofmann P., Niederwieser G. et al. Sexuality in multiple sclerosis. *J Neural Transm* 2005; 112(9): 1201–1211.
70. Schwartz G.G. Hypothesis: calcitriol mediates pregnancy’s effect on multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993; 50: 455.
71. Stenager E., Stenager E.N., Jensen K. Effect of pregnancy on the prognosis for multiple sclerosis. A 5-year follow up investigation. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 305–308.
72. Sweeney W.J. Pregnancy and multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 124–130.
73. Thellin O., Coumans B., Zori W. et al. Tolerance to the feta-placental “graft”: ten ways to support the child for nine months. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 731–737.
74. Thompson D.S., Nelson L.M., Burns A., Burks J.S., Franklin G.M. The effects of pregnancy in multiple sclerosis: a retrospective study. *Neurology* 1986; 36: 1097–1099.
75. Tillman A.J.B. The effect of pregnancy on multiple sclerosis and its management. *Proc Assoc Res Nerv Ment Dis* 1950; 28: 548–582.
76. Van Walderveen M.A., Tas M.W., Barkhof F., Polman C.H., et al. Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 327–329.
77. Verdu P., Theys P., D’Hooghe M.B. et al. Pregnancy and multiple sclerosis: the influence on long term disability. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96: 38–41.
78. Vilard-Mackintosh L., Vessey M.P. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception* 1993; 47: 161–168.
79. Voskuhl R.R., Palaszynski K. Sex hormones and experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *Neuroscientist* 2001;7: 258–270.
80. Voskuhl R.R. Hormone-based therapies in MS. *The International MS Journal* 2003; 10(2): 61–66.
81. Vukusic S., Confavreux C. Multiple sclerosis and pregnancy. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162(3): 299–309.
82. Vukusic S., Hutchinson M., Hours M. et al. the Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353–1360.
83. Weber-Schoendorfer C., Scharfer C. Multiple sclerosis, immunomodulators and pregnancy outcomes: a prospective observation study. *Mult Scler* 2009; 15(9): 1037–1042.
84. Whitaker J.N. Effects of pregnancy and delivery on disease activity in multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1998; 339: 339–340.
85. Willer C.J., Sadovnick A.D., Ebers G.C. Microchimerism in autoimmunity and transplantation: potential relevance to multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002; 126: 126–133.
86. Worthington J., Jones R., Crawford M. et al. Pregnancy and multiple sclerosis – a three year prospective study. *J Neurol* 1994; 241: 228–233.

*Поступила в марте 2010 г.*

## КОРТЕКСИН: НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

О.К. Гранстрем<sup>1,2</sup>, Е.Г. Сорокина<sup>3</sup>, М.А. Салыкина<sup>3</sup>, Т.П. Сторожевых<sup>3</sup>,  
А.М. Сурин<sup>3</sup>, Г.В. Штучная<sup>4</sup>, В.П. Реутов<sup>5</sup>, А.Л. Крушинский<sup>6</sup>, В.С. Кузенков<sup>6</sup>,  
В.Г. Пинелис<sup>3</sup>, М.М. Дьяконов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, <sup>2</sup>ООО «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург, <sup>3</sup>Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, <sup>4</sup>ОАО «Национальные биотехнологии», Оболенск, <sup>5</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; <sup>6</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

## CORTEKXIN: NEUROPROTECTION AT THE MOLECULAR LEVEL

O.K. Granstrem<sup>1,2</sup>, E.G. Sorokina<sup>3</sup>, M.A. Salykina<sup>3</sup>, T.P. Storozhevych<sup>3</sup>,  
A.M. Surin<sup>3</sup>, G.V. Shtuchnaya<sup>4</sup>, V.P. Reutov<sup>5</sup>, A.L. Krushinsky<sup>6</sup>,  
V.S. Kuzenkov<sup>6</sup>, V.G. Pinelis<sup>3</sup>, M.M. Dyakonov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Medical University n.a. acad. Pavlov, <sup>2</sup>ООО "GEROPHARM", St. Petersburg  
<sup>3</sup>Scientific Center of Child Health, RAMS, Moscow, <sup>4</sup>JSC "National Biotechnology", Obolensk  
<sup>5</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, <sup>6</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University

В статье анализируются множественные эффекты кортексина, затрагивающие каскадную регуляцию апоптоза, экспрессию нейротрофических факторов, энергетическое обеспечение нервной клетки и митохондриальный потенциал, функционирование рецепторов глутамата и регулирование концентрации  $Ca^{2+}$  в клетке, что выражается в нейропротекторном и нейротрофическом действии препарата.

Представлены данные литературы и собственных исследований нейропротективного и нейротрофического действия препарата. Сбалансированность пептидов Кортексина, их четкая «адресность» очагу поражения и представленные выше молекулярные механизмы действия препарата объясняют не только терапевтическую эффективность, но и отсутствие побочного действия препарата.

The paper analyzes the effects of multiple cortexin affecting the cascade regulation of apoptosis, expression of neurotrophic factors, the energy supply of the nerve cell and mitochondrial potential, as well as the functioning of glutamate receptors and the regulation of  $Ca^{2+}$  concentration in the cell. We discuss both literature data and own research results related to the neuroprotective and neurotrophic action of this drug. Balance peptides cortexin, their clear «targeting» lesion focus and presented above the molecular mechanisms of drug action is explained not only therapeutic efficacy, but also the absence of side effects of the drug.

### Введение

В настоящее время считается установленным, что ишемия мозга, нейродегенеративные заболевания приводят к гемодинамическим, биохимическим и нейрофизиологическим изменениям, которые могут клинически проявляться нарушениями поведения и различными патологическим расстройствами. Нарушения функциональной нейрональной активности, прежде всего, связаны с уменьшением мозгового кровотока, и по мере ее прогрессирования происходит снижение метаболической активности, которая определяет структурные изменения нейронов и глии [11]. Основными механизмами повреждения нейро-

нов при ишемии мозга или нейродегенеративных заболеваниях являются глутамат-опосредованная эксайтотоксичность, кальциевая перегрузка нейронов, окислительный стресс, и некоторые другие механизмы. Отсюда и становится актуальным поиск лекарственных средств, обладающих доказанным избирательным регулирующим воздействием и направленных на защиту нейрона при патологических состояниях. Имеющиеся в литературе данные отличаются большой противоречивостью. Так, публикация обзорно-аналитического исследования «1,026 Experimental Treatments in Acute Stroke» [13] приве-



ла к искаженной трактовке полученных результатов. Действительно, авторы показали, что ни для одного из проверенных 144 потенциальных нейропротекторов из группы в 1026 субстанций не была доказана эффективность у человека, несмотря на обнадеживающие результаты, полученные ранее в экспериментах на животных. Поэтому очевидно, что дальнейший поиск новых эффективных нейропротекторов представляет собой сложный процесс, требующий объединенных усилий врачей, биологов и фармакологов на всех этапах. В этом отношении особого внимания заслуживают препараты с пептидной структурой. Несмотря на разнообразие, их объединяет ряд общих характеристик: низкая дозировка, отсутствие выраженных токсических эффектов, мягкость и пролонгированность воздействия. В целом континуум регуляторных пептидов организма [2], сформированный миллионами лет эволюции, является основой многоуровневой регуляции всех функций организма, в том числе и процессов, обеспечивающих нейропротекторный эффект. В информационном плане именно пептиды являются универсальным «языком», понятным и естественным для живых организмов как на системном, так и на клеточном уровне. Это обеспечивает вектор саногенеза живого организма.

В качестве иллюстрации успешной разработки, основанной на перечисленных принципах, рассмотрим Кортексин - препарат, эффективность которого доказана на клиническом, биологическом, клеточном, генетическом и молекулярном уровнях.

### **ОБОР ИССЛЕДОВАНИЙ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ КОРТЕКСИНА**

**Нейропротекторное противоапоптотное действие.** Основной мишенью Кортексина является зона пенумбры - участок нервной ткани, окружающей очаг поражения, испытывающей кислородное и энергетическое голодание, но какое-то время (считается, что в течение 5–6 ч после катастрофы) еще живой. От эффективности терапевтических мероприятий в этот период зависит дальнейшее развитие болезни: либо подавление апоптоза и некроза нейронов, восстановление их жизнеспособности и остановка каскада патологических реакций, либо расширение очага поражения, замещение погибших нейронов глиальными клетками и, как следствие, существенный неврологический дефицит и сложности в реабилитации пациента [14]. Кортексин воздействует на все этапы патологической цепи молекулярных событий, приводящих к гибели нейронов. Показано, что препарат снижает уровень апоптоза нейронов, вызванного избыточным накоплением глутамата в синаптической щели и в результате этого гиперстимуляции глутаматных рецепторов (рис. 1, 2).

### **Восстановление синтеза АТФ в нейронах.**

Центральным звеном всех патологических процессов, протекающих на фоне гипоксии, является уменьшение

содержания АТФ в нейронах мозга. Снижение синтеза и увеличение расхода АТФ показано сразу после стимуляции глутаматных рецепторов токсическими концентрациями глутамата [3]. Известно, что снижение концентрации АТФ в нейронах во время гиперстимуляции глутаматных рецепторов [3,5] может нарушить систему внутри- и межклеточной сигнализации в нейронах мозга, в частности, ионный гомеостаз, активность ферментов гликолиза и окислительного фосфорилирования, захват  $Ca^{2+}$  митохондриями и синтез белков. Эти процессы могут лежать в основе гибели нейронов после гипоксии и токсического действия избыточно присутствующего в синаптической щели глутамата. В недавних исследованиях показано, что Кортексин способен восстанавливать содержание АТФ после действия токсических концентраций глутамата в молодых и старых нейронах (рис.3).

### **Ингибирование отсроченной кальциевой дисрегуляции**

Нейродеструктивное действие глутамата связано с необратимым повышением цитозольной концентрации  $Ca^{2+}$  ( $[Ca^{2+}]_i$ ) и деполяризацией митохондрий [7,12]. Развитие постглутаматного  $[Ca^{2+}]_i$  плато является ключевым, поскольку при этом запускается каскад  $Ca^{2+}$ -зависимых внутриклеточных процессов, ведущих, в конечном счете, к гибели нейронов. В культивируемых нервных клетках мозжечка, гиппокампа и коры глутамат вызывает двухфазное повышение  $[Ca^{2+}]_i$ , причем вторая фаза сопряжена со снижением митохондриального потенциала ( $\Delta\Psi_m$ ). Как правило, клетки, в которых происходит коллапс  $\Delta\Psi_m$ , после отмены глутамата не восстанавливают базальный уровень  $[Ca^{2+}]_i$  и  $\Delta\Psi_m$  и в конечном итоге погибают (так называемая отсроченная кальциевая дисрегуляция) [7]. Развитие постглутаматного  $[Ca^{2+}]_i$  плато является ключевым звеном в механизмах глутаматной эйкситотоксичности, поскольку запускается каскад  $Ca^{2+}$ -зависимых внутриклеточных процессов, ведущих, в конечном счете, к гибели нейронов. Исследования изменений  $[Ca^{2+}]_i$  и  $\Delta\Psi_m$  методом флуоресцентной микроскопии демонстрируют, что Кортексин значительно замедляет развитие отсроченной кальциевой дисрегуляции при действии глутамата. Таким образом, применение Кортексина способно расширять «терапевтическое окно» при ишемическом поражении нервной ткани (рис. 4).

**Нейротрофическое воздействие.** Пептиды Кортексина оказывают прямое и опосредованное нейротрофическое воздействие на клетки, например, стимулируя рост нейритов (рис. 5) или снижая гибель нейронов, культивируемых в среде, лишенной ростовых факторов [4]. Основные механизмы этого влияния, вероятно, базируются на изменении экспрессии генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов, таких как мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и фактор роста

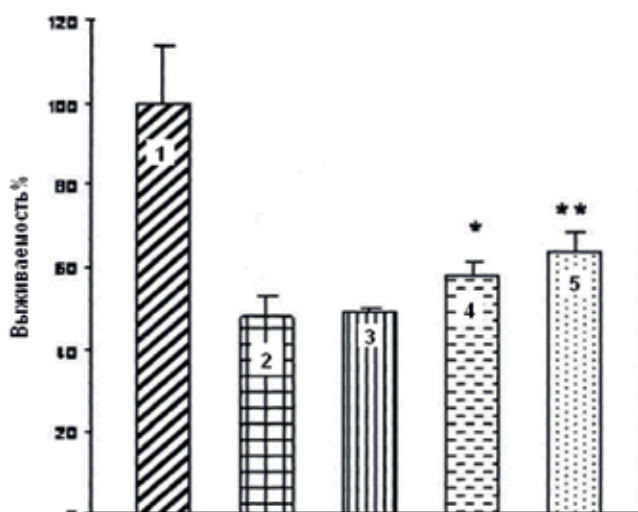


Рис. 1. Влияние Кортексина на выживаемость нейронов, подвергнутых токсическому глутаматному воздействию in vitro [3]:

1. Контроль; 2. 100 μM глутамата (в 0 Mg<sup>2+</sup>, 10 μM глицин-содержащем буфере); 3. 100 μM глутамата + 20 μg/ml кортексина; 4. 100 μM глутамата + 50 μg/ml кортексина; 5. 100 μM глутамата + 100 μg/ml кортексина. \* p<0.05/

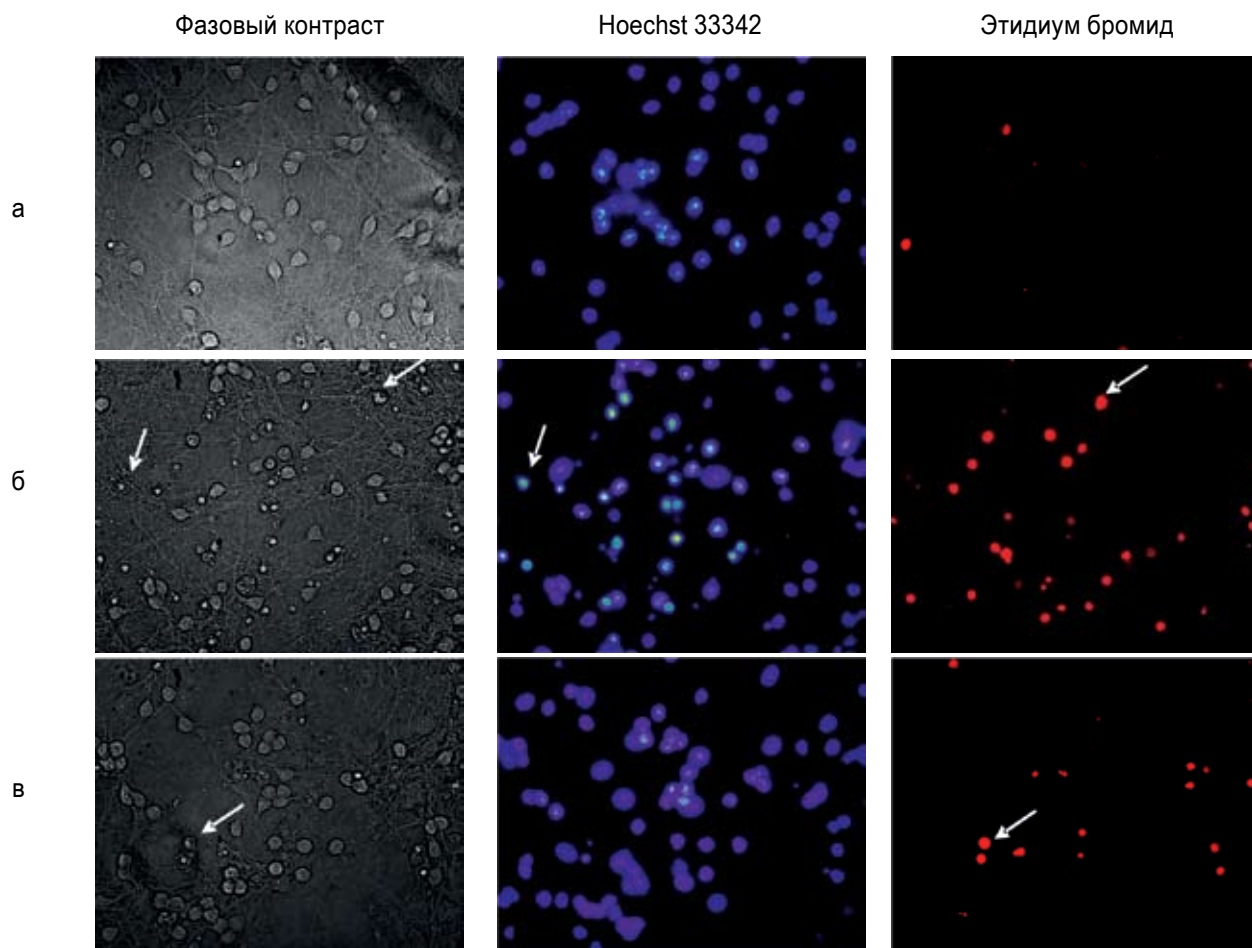


Рис. 2. Снижение апоптотической гибели нейронов при гиперстимуляции глутаматом. Изображения культуры зернистых нейронов мозжечка крысы, полученные с помощью флуоресцентного микроскопа Axiovert 200 («Zeiss»). Клетки окрашены одновременно двумя флуоресцентными красителями: Hoechst 33342 (апоптоз) и этидиума бромидом (некроз).

а - контроль; б - глутамат; в - глутамат + Кортексин (100 нг/мл).

Стрелками отмечены апоптотические и некротические нейроны одновременно на флуоресцентном изображении (справа) и изображении в проходящем свете (слева) [5]

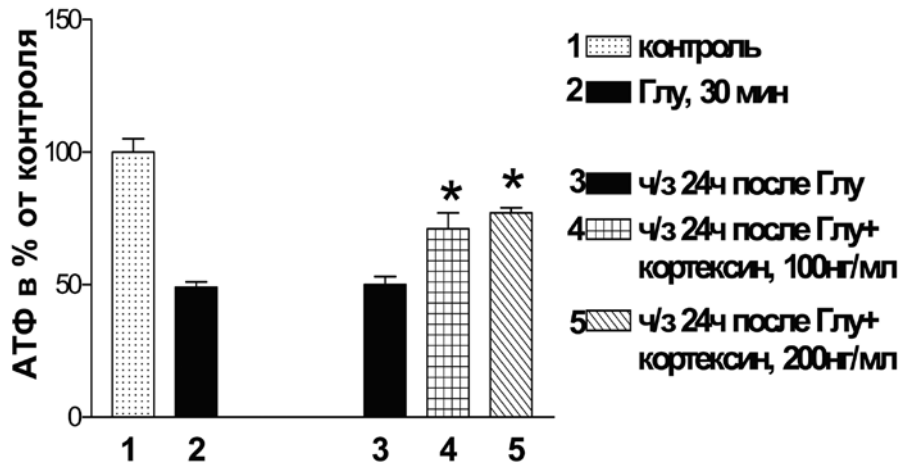


Рис. 3. Влияние Кортикостерона на восстановление АТФ в старых (14–15 сут) нейронах мозжечка.

1 — контроль (100% =  $5,89 \pm 1,4$  нмоль/мг белка); 2 — глутамат (Глу) 100 мкмоль, 30 мин; 3 — через 24 ч после 30 мин действия 100 мкмоль глутамата (восстановительный период в NBM-среде); 4 — через 24 ч после 30 мин действия 100 мкмоль глутамата в присутствии 100 нг/мл Кортикостерона; 5 — то же, что и 4, но в присутствии 200 нг/мл Кортикостерона (Кортикостерон присутствовал в растворе в течение всего времени).

Данные представлены в  $M \pm m$  значений, полученных в четырех экспериментах, общее число использованных культур для каждой точки 6–8. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с 3 [7]



Рис. 4. Предварительная инкубация с Кортикостероном (100 нг/мл) в течение 24 ч замедляет развитие отсроченной кальциевой дисрегуляции в нейронах мозжечка крысы в ответ на действие глутамата (Сторожевых Т. П., 2008)

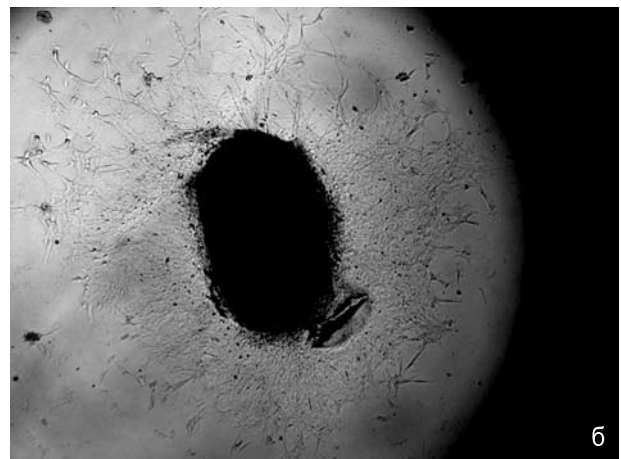
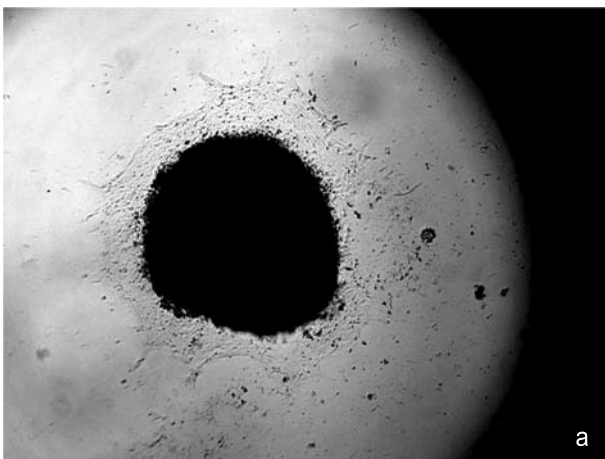


Рис. 5. Кортикостерон стимулирует рост нейритов в органотипической культуре коры головного мозга эмбриона цыпленка: а — контроль; б — Кортикостерон

Таблица 1

**Влияние кортексина на судорожную активность и выживаемость крыс линии Крушинского-Молодкиной в условиях акустического стресса**

	Частота нарушений движений, %			Смертность, %	Латентный период, сек
	Легкие	Средние	Тяжелые		
Контроль n=13	0±0	46,2±13,8	53,8±13,8	15,4±4,0	2,7±0,2
кортексин 0,2мг/1000г n=13	30,8±12,8	30,8±12,8	38,4±13,5	7,3±3,0	4,3±0,4
достоверность кортексин/контроль (p)	p<0,01	н.д.	н.д.	p<0,01	p<0,05

Таблица 2

**Действие кортексина на профиль IgG и IgM аутоантител к GluR1 субъединице AMPA рецепторов глутамата у крыс линии Крушинского-Молодкиной после звукового стресса**

Группы крыс	IgG аАТ (в Е.О.П.) M±m	IgM аАТ (в Е.О.П.) M±m
Контроль (0,9% NaCl) (n=13)	0,450±0,016	0,703±0,015
Кортексин (n=13)	0,373±0,018*	0,657±0,029

\* -p&lt;0.05 с контрольной группой

Таблица 3

**Действие кортексина на профиль IgG и IgM аутоантител к NR2 субъединице NMDA рецепторов глутамата у крыс линии Крушинского-Молодкиной после звукового стресса**

Группы крыс	IgG аАТ (в Е.О.П.) M±m	IgM аАТ (в Е.О.П.) M±m
Контроль (0,9% NaCl) (n=13)	0,334±0,106	1,727±0,094
Кортексин (n=13)	0,184±0,031**	0,959±0,085***

\*\*, \*\*\* -p&lt;0.01 и 0,001 с контрольной группой

нервов (NGF) [10]. Результаты клинических исследований также свидетельствуют о влиянии Кортексина на цитокиновый обмен. Препарат, возможно, через систему противовоспалительных цитокинов улучшает нейротрофическое обеспечение нервного волокна и уменьшает аутоиммунную агрессию, способствуя восстановлению и росту аксонов [1].

**Эффекты кортексина у крыс с наследственной эпилепсией и геморрагическими инсультами.** В настоящее время считается, что количество больных эпилепсией составляет около 1% населения [6]. Примерно 40% страдающих этим заболеванием людей поддаются медикаментозному лечению. Для изучения влияния фармакологических препаратов, в том числе и пептидного препарата кортексин, обладающего нейропротекторным действием, нередко используют экс-

периментальные модели эпилепсии, вырабатываемые у животных. Наиболее перспективным представляется использование наследственных моделей эпилепсии на животных. Особенно хорошо изучена в этом отношении наследственная аудиогенная эпилепсия у крыс линии Крушинского-Молодкиной, выведенная в 1947 г. в Московском государственном университете им. М.В.Ломоносова.

В результате предварительного использования кортексина были получены данные, показывающие, что кортексин способствует лучшей адаптации к звуковому стрессу, снижению судорожной активности, и существенному повышению выживаемости этих животных (таблица 1).

Контрольные животные и животные, получавшие пептид кортексин, в 2 раза различались по смертности. В группе контрольных животных смертность

составляла 15,4%, а в группе животных с 10-дневным введением кортексина 7,3% ( $p < 0,5$ ). Показано также, что при введении кортексина у животных, подвергнутых стрессу, увеличивается латентный период до развития судорог, а в структуре нарушения движений преобладают легкие нарушения.

Полученные данные указывали, что кортексин оказывает защитное действие на крыс, генетически предрасположенных к геморрагическому инсульту, уменьшая смертность и нарушения двигательной активности. Это, в свою очередь, может способствовать снижению риска развития геморрагических повреждений.

В работах Дамбиной С.А. и ее коллег было показано, что в крови больных с судорожными синдромами и нарушениями мозгового кровообращения наблюдается увеличение содержания аАТ к рецепторам глутамата (Glu) – субъединице GluR1 AMPA-рецепторов и субъединице NR2 NMDA-рецепторов [8,9]. В настоящей работе мы определили содержание аАТ к рецепторам глутамата у крыс линии К-М до после введения кортексина. Результаты определения содержания аАТ к AMPA- и NMDA-рецепторам Glu в сыворотке крови экспериментальных животных представлены в таблицах 2 и 3. Во всех группах животных (контрольной и подопытной) после звукового стресса в сыворотке крови преобладали аАТ класса IgM. Это было характерно как для аАТ к AMPA(GluR1), так и для аАТ к NMDA(NR2A) рецепторам Glu. Увеличение концентрации аАТ IgM класса свидетельствовало о включении в аутоиммунный ответ иммуноглобулинов быстрого реагирования, что может быть характерным для процесса воспаления, развивающегося при мозговых кровоизлияниях. Количественный анализ аАТ выявил, что у животных с предварительным введением кортексина имеется снижение аАТ как к AMPA, так и к NMDA рецепторам Glu, причем уменьшение содержания аАТ к NMDA-рецепторам было более выражено, чем к AMPA-рецепторам, что свидетельствовало о возможности кортексина снижать гипоксические повреждения мозга во время судорог. При введении кортексина у животных уменьшалось также содержание аАТ IgM класса, что наиболее вы-

раженно проявлялось при исследовании уровня аАТ к NMDA –типу рецепторов Glu. Эти данные указывали на способность кортексина снижать развитие воспаления при геморрагическом инсульте.

Итак, анализ полученных данных свидетельствует о том, что кортексин оказывает защитное действие на крыс, генетически предрасположенных к эпилепсии и геморрагическому инсульту, снижая нарушения двигательной активности и уменьшая смертность животных. У животных с предварительным введением кортексина снижается содержание в сыворотке крови аАТ как к AMPA, так и к NMDA рецепторам Glu, причем уменьшение содержания аАТ наиболее проявляется для аАТ IgM класса, направленных против NMDA-рецепторов Glu. Это, в свою очередь, говорит о том, что введение кортексина способно уменьшить как гипоксические повреждения нейронов, так и воспалительный процесс в ткани мозга.

#### Выводы:

1. Многочисленные независимые исследования убедительно доказывают наличие у Кортексина множественных эффектов, затрагивающих каскадную регуляцию апоптоза, экспрессию нейротрофических факторов, энергетическое обеспечение нервной клетки и митохондриальный потенциал, функционирование рецепторов глутамата и регулирование концентрации кальция в клетке, что выражается в нейропротекторном и нейротрофическом действии препарата.

2. Представленные новые данные о механизме действия Кортексина объясняют его широкую терапевтическую эффективность у пациентов с различными поражениями головного мозга с первых дней жизни до старческого возраста.

3. Сбалансированность пептидов Кортексина, их четкая «адресность» очагу поражения и представленные выше молекулярные механизмы действия препарата объясняют не только терапевтическую эффективность, но и отсутствие побочного действия препарата. Последнее обстоятельство заметно выделяет Кортексин из всего списка ноотропов, нейропротекторов и антиоксидантов.

#### Литература

1. Герасимова М.М., Петушков А.Ю. Влияние Кортексина на цитокиновый обмен при пояснично-крестцовых радикулопатиях. *Нейроиммунология* 2004; 2 (2): 26.
2. Королева С.В., Ашмарин И.П.. Разработка и применение экспертной системы анализа функционального континуума регуляторных пептидов. *Биоорганическая химия* 2006; 32 (3): 249–257.
3. Пинелис В.Г., Быкова Л.П., Богачев А.П., Исаев Н.К., Викторов И.В., Ходоров Б.И. Глутамат вызывает снижение внутриклеточного содержания АТФ. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 1997; 123 (2): 162-164.
4. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А., Шеховцова К.В., Кербилов О.Б., Буренчев Д.В., Гаврилова О.В., Скворцова В.И. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова* 2008; 22: 32-38.

5. Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Сенилова Я.Е. с соавт. Изменение содержания АТФ в зернистых клетках мозжечка при гиперстимуляции глутаматных рецепторов: возможное участие NO и нитритных ионов. Бюлл. эксперим. биол. 2007; 4: 419–422.
6. Хама-Мурад А.Х., Павлинова Л.И., Мокрушин А.А. Геморрагический инсульт: молекулярные механизмы патогенеза и перспективные терапевтические мишени. Успехи физиол. наук 2008; 39 (3): 45-65.
7. Ходоров Б.И. Митохондриальная деполяризация играет доминирующую роль в механизме нарушения нейронального кальциевого гомеостаза, вызванного глутаматом. Биол. мембраны 2001; 18 (6): 421–432.
8. Dambinova S.A., Granstrem O.K., Tourov A., Salluzzo R., Castello F., Izykenova G.A. Monitoring of brain spiking activity and autoantibodies to N-terminus domain of GluR1 subunit of AMPA receptors in blood serum of rats with cobalt-induced epilepsy. J. of Neurochem. 1998; 5: 2088-2093.
9. 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 (10): 1752-1762.
10. De Wied D. Neuropeptides in learning and memory processes. Behav. Brain. Res. 1997; 83: 83–90.
11. Hossmann KA. Experimental models for the investigation of brain ischemia. Cardiovascular Research 1998; 39 (1): 106-20.
12. Krieger C. Mitochondria, Ca<sup>2+</sup> and neurodegenerative disease. Europ. J. Pharmacol. 2002; 447: 177–188.
13. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A. et al. 1,026 Experimental Treatments in Acute Stroke. Ann. of Neurol. 2006; 59: 467–477.
14. Pinelis V.G., Storozhevykh T.P., Surin A.M. et al. Neuroprotective effects of cortagen, cortexin and semax on glutamate neurotoxicity. J. Peptide Science 2008; 14 (8): 159–160.

*Поступила в февраль 2010 г.*

**КОНЦЕНТРИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ БАЛО (НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ)**

**Т.Н. Трофимова, Е.С. Малахова, Ж.И. Савинцева,  
Т.Ю. Скворцова, З.Л. Бродская, Л.Н. Прахова**  
Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

**BALO'S CONCENTRIC SCLEROSIS (CASE REPORT)**

**T.N. Trofimova, E.S. Malakhova, Zh.I. Savintseva,  
T.Yu. Skvortsova, Z.L. Brodskaya, L.N. Prakhova**  
The Institute of the Human Brain RAS, Saint-Petersburg

Концентрический склероз Бало является крайне редким демиелинизирующим заболеванием. Это заболевание характеризуется монофазным течением и высокой смертностью, хотя описаны и формы с доброкачественным течением. Поражение ЦНС представлено концентрическими слоями перемежающихся участков демиелинизации и миелинизации в белом веществе. Методы нейровизуализации играют важную роль в выявлении и идентификации патологического процесса, лежащего в основе данного заболевания.

Balo's concentric sclerosis is a rare demyelinating disease. It is characterized by monophasic clinical course and high mortality, though benign forms are also described. CNS lesion is presented by concentric rings of demyelination in the white matter alternating with myelination. Neuroimaging methods play important role in the diagnosis of Balo's concentric sclerosis and identification of underlying pathological process.

Очаговые поражения головного мозга встречаются при заболеваниях головного мозга различного генеза: опухолевых, сосудистых, инфекционных, обусловленных идиопатической воспалительной демиелинизацией. Такая гетерогенность ведет к дифференциально-диагностическим трудностям, несмотря на то, что в настоящее время разработаны типичные модели, характеризующие тот или иной патологический процесс и позволяющие с высокой степенью достоверности судить о его природе. Некоторые заболевания встречаются крайне редко, что и является основной причиной диагностических затруднений. К таковым относится склероз Бало. Крупные немногочисленные очаги, визуализируемые посредством лучевых технологий, заставляют специалистов думать прежде всего об опухолевой природе процесса. Однако особенности, присущие именно демиелинизации, позволяют, руководствуясь данными интраскопии, делать правильные выводы. Своевременная и точная диагностика крайне важна в таких случаях, так как современные возможности курации этих пациентов переводят их из категории фульминантного фатального заболевания в более мягкие и прогностически благоприятные формы.

**Материалы и методы, результаты.**

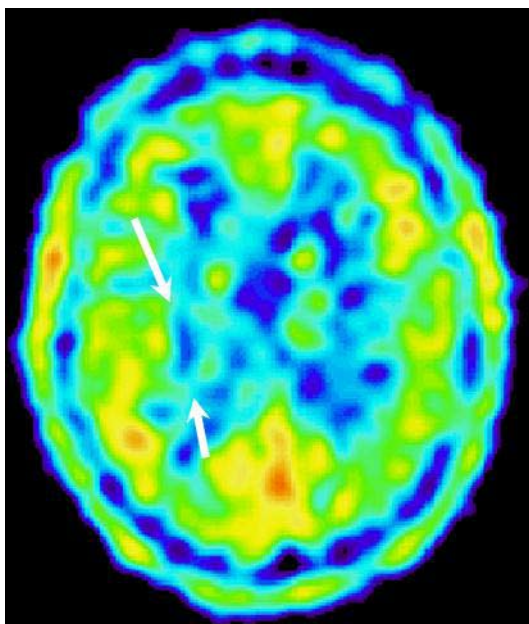
Пациентка И., 50 лет, с жалобами на неловкость в левой руке, шаткость походки, периодические головные боли была направлена на позитронно-эмис-

сионную томографию (ПЭТ) с [<sup>11</sup>C]метионином в Институт мозга человека им. Н.П.Бехтеревой РАН для исключения опухолевой природы поражения головного мозга.

Из анамнеза известно, что в ноябре 2009 года отметила онемение мизинца левой руки, боли в шее. 18 ноября 2009 года состояние ухудшилось в виде появления слабости в левых конечностях. Пациентка была госпитализирована с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. При выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) высказано предположение о метастатическом поражении головного мозга. На фоне лекарственной терапии (нолиприл, диакарб, аспаркам) отметила улучшение самочувствия.

Исследование выполнено на позитронно-эмиссионном томографе PC2048-15B фирмы Scanditronix (Швеция), позволяющем одновременно получать изображения 15 аксиальных срезов толщиной 6,5 мм. На серии позитронно-эмиссионных томограмм при исследовании с [<sup>11</sup>C]метионином очагов его патологически повышенного накопления в супра- и субтенториальных структурах головного мозга, включая паравентрикулярный отдел теменной доли и лобную долю правого большого полушария, соответственно зонам измененного сигнала на МРТ, не выявлено (рис. 1). Таким образом, ПЭТ с [<sup>11</sup>C]метионином позволила исключить опухолевый генез поражения правого большого полушария.

С целью уточнения динамики патологического процесса пациентке была рекомендована повторная МРТ. Исследование выполнено на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva 3T с использованием катушки 8-Head в аксиальной, сагитальной и фронтальной проекциях в T2W\_TSE, T2W\_DRIVE, FLAIR\_longTR, DWI\_E SENSE, а также проведено постконтрастное исследование T1\_3D\_POST SENSE с введением контрастного вещества магневист - 20 мл, МР-трактография DTI\_high\_iso и протонная МР-спектроскопия. На серии магнитно-резонансных томограмм в белом веществе, на границе лобной и теменной долей правого большого полушария выявлено крупное патологическое образование размерами 32x29x36 мм, без признаков перифокального отека и масс-эф-

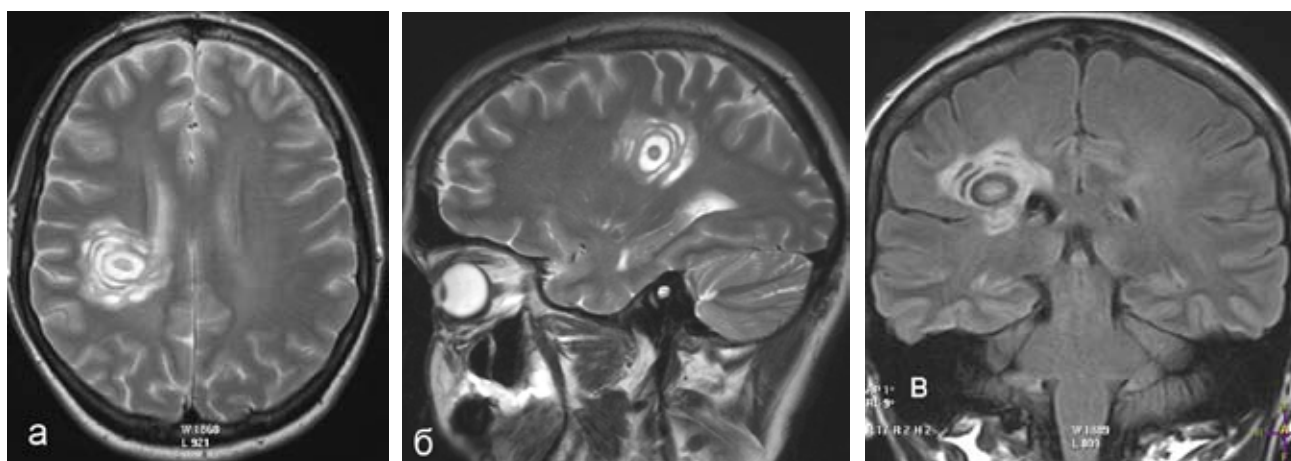


**Рис. 1.** ПЭТ с [11C] метионином. Отсутствие повышенного накопления [11C]метионина в лобно-теменной области правого большого полушария (стрелки).

фекта, имеющее неоднородную слоистую структуру с чередованием участков гипер- и гипоинтенсивного МР-сигнала (рис. 2). Аналогичное образование, но меньших размеров (15x18x11 мм) установлено в суправентрикулярном белом веществе правой лобной доли. На немедленных постконтрастных изображениях контрастирование описанных образований не отмечено, однако, на отсроченных сериях (спустя 15 минут) определяется «слоистое» неинтенсивное накопление контрастного вещества преимущественно по периферии поражения (рис. 3). На диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) имеется снижение интенсивности сигнала в зонах интереса, при этом измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) несколько повышен (ИКД в очаге на стыке лобной и теменной долей правого большого полушария составил 1,43, в лобном очаге 1,08). На диффузионно-тензорных изображениях (ДТИ) показатель фракционной анизотропии (FA) в участках поражения отчетливо снижен (FA в лобно-теменном очаге – 0,157, в лобном – 0,186). При МР-трактографии регистрируется разрушение проводников в патологических зонах (рис. 4). Кроме того, пациентке была выполнена протонная МР-спектроскопия с установкой вокселя в крупном патологическом очаге. При этом отмечено повышение пика холина (Cho), минимальное снижение пика N-ацетил-аспартата (NAA), наличие патологического липид-лактатного комплекса (Lac, Lip) и соответствующее изменение соотношений пиков указанных метаболитов с референсным пиком креатина (Cr) (рис. 5). Заключение: Демиелинизирующее многоочаговое поражение правого большого полушария (концентрический склероз Бало).

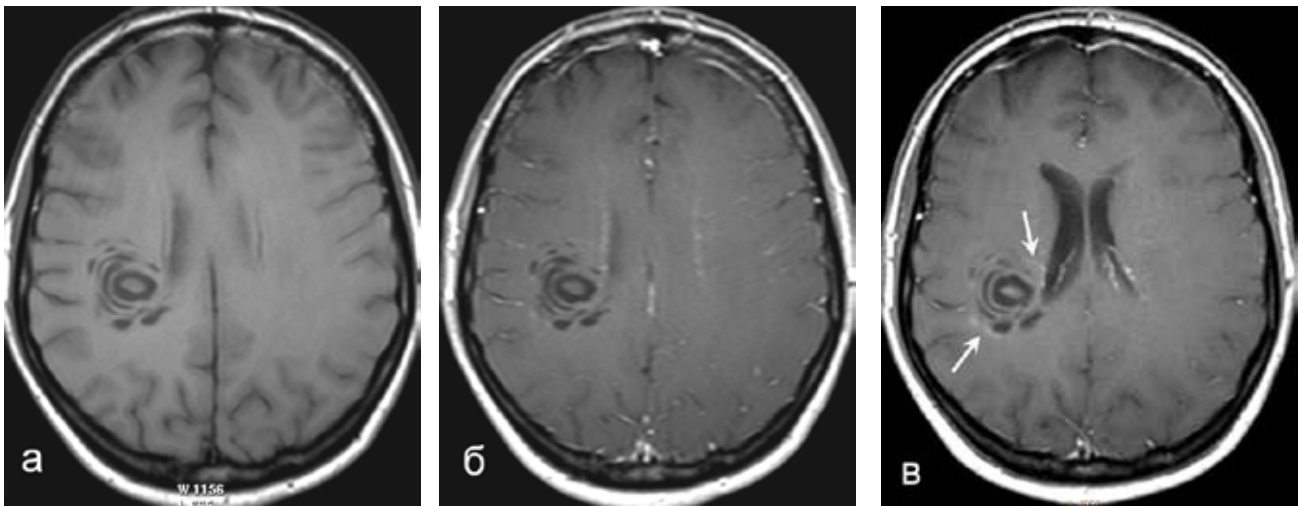
#### Обсуждение и выводы.

Демиелинизирующие заболевания головного мозга представляют собой чрезвычайно гетерогенную по этиологии, клиническим проявлениям и исходам группу заболеваний. В настоящее время принято



**Рис. 2.** МРТ. а, б – T2-ВИ, аксиальная и сагитальная плоскости, в – FLAIR-ИП, корональная плоскость. В белом веществе правого большого полушария определяется патологическое образование, имеющее неоднородную слоистую структуру, без перифокального отека и масс-эффекта.



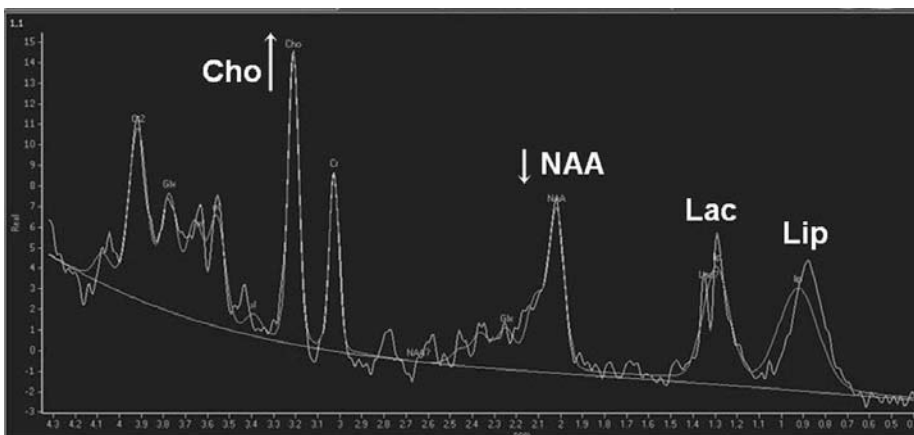


**Рис. 3.** МРТ. T1-ВИ, аксиальная плоскость, а – пре-контрастное изображение и б – немедленное постконтрастное изображение. Контрастирование патологического очага практически не дифференцируется. в – отсроченное постконтрастное T1-ВИ, аксиальная плоскость. Определяется «слоистое» неинтенсивное накопление контрастного вещества, преимущественно по периферии поражения (стрелки).



**Рис. 4.** МР-трактография. Прерывание проводящих путей в лобно-теменной области правого большого полушария (стрелки).

выделять несколько вариантов повреждения белого вещества. Первую группу составляют заболевания, при которых первичной мишенью является правильно сформированный миелин. Сюда входят демиелинизирующие заболевания, интоксикации липофильными субстанциями, ПМЛ и т.д. Эти поражения инициируются инфекциями, аутоиммунным воспалением, токсическими/метаболическими факторами, сосудистыми расстройствами, изменениями, обусловленными возрастом. Вторая группа включает заболевания, обусловленные нарушением синтеза миелина, или дисмиелинизирующие заболевания. Они возникают вследствие генетически детерминированных дефектов метаболизма, ведущих к нарушению формирования белого вещества — болезни конформации. Обычно манифестирует в младенчестве и раннем возрасте, но может быть отсроченное начало, связанное с накоплением метаболитов. В качестве первичной мишени может выступать немиелинизированное белое вещество. Классическим примером такого поражения является перивентрикулярная лейкомаляция у недоношенных. Последнюю группу составляют поражения миелина, возникающие вторично после инфарктов, инфекций и других заболеваний, приводящих к развитию валлеровской дегенерации.



**Рис. 5.** Протонная МР-спектроскопия с установкой вокселя в крупном очаге поражения. Отмечается повышение пика холина (Cho), минимальное снижение пика N-ацетиласпартата (NAA), патологический липид-лактатный комплекс (Lac, Lip).

Наиболее распространенным вариантом демиелинизирующего заболевания является рассеянный склероз, крайне гетерогенный по течению, что объясняется выделяемыми на сегодняшний день различными патогенетическими паттернами повреждения миелина. Кроме этого, выделяют атипичные формы рассеянного склероза, к которым относят болезнь Шильдера, концентрический склероз Бало, оптико-нейромиелит (болезнь Девика) и вариант Марбурга.

Концентрический рассеянный склероз (склероз Бало) характеризуется монофазным течением с высокой смертностью, хотя сейчас выделяют формы с доброкачественным течением, при которых очаги могут постепенно регрессировать. Заболевают, как правило, лица молодого возраста. Патогенетический механизм, приводящий к своеобразным патоморфологическим изменениям белого вещества, не известен. Методы лучевой диагностики играют важную роль в выявлении и идентификации патологического процесса. Так, МРТ позволяет визуализировать структурные изменения и охарактеризовать особенности процесса, заставляющие думать прежде всего о демиелинизации. Наиболее типичным является наличие одного или нескольких крупных «слоистых» очагов. «Слоистость» поражения отражает перемежающиеся участки демиелинизации, частичной миелинизации/ремиелинизации и неизменного миелина. Они формируются концентрически вокруг возможной сердцевины поражения – венулы [3]. Существует предположение, что частично миелинизированные участки, скорее, отражают стадию разрушения миелина, чем процесс ремиелинизации первично демиелинизированных зон [6]. Внутривенное контрастирование позволяет оценить активность процесса. Так, выявленное минимальное периферическое «слоистое» постконтрастное усиление интенсивности сигнала на отсроченных изображениях, вероятно, свидетельствует о неравномерности нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что, в свою очередь, обусловлено неравномерно протекающим аутоиммунным процессом и типично для демиелинизации. Накопление контрастного вещества преимущественно в периферических кольцах поражения подтверждает данные, что процесс развивается не одновременно, а «шаг за шагом» в центрифугальном направлении [2].

Снижение сигнала на ДВИ и нарастание ИКД происходит по мере развития демиелинизации и деструкции миелина и аксонов с увеличением внеклеточных пространств [1]. Умеренное уменьшение показателей фракционной анизотропии в зонах поражения подтверждает наличие начальных деструктивных изменений в аксонах нервных клеток.

Важным моментом является незначительная выраженность масс-эффекта при достаточно большом объеме поражения и особенности локализации очагов, присущие демиелинизации.

Изменения МР-спектра при концентрическом склерозе Бало сходны с таковыми при рассеянном склерозе [4]. Данные, получаемые при протонной МР-спектроскопии у больных РС, зависят от сроков проведения обследования [5]. Повышение пика холина, входящего в состав сфингомиелина, которым богата миелиновая оболочка аксонов нервных клеток, указывает на нарушение целостности клеточных мембран. Минимальное снижение пика NAA свидетельствует о начальном снижении аксональной плотности и коррелирует с повышением ИКД и снижением показателей фракционной анизотропии. Умеренный пик липид-лактатного комплекса, вероятно, отражает подострое течение патологического процесса с уменьшением цитотоксического отека и продуктов анаэробного гликолиза.

Необходимо отметить роль ПЭТ, позволяющей достоверно судить о неопухоловой природе выявленных изменений. Такая категоричность суждений крайне важна, поскольку позволяет в максимально ранние сроки назначить адекватную терапию.

Данное наблюдение представляет интерес в связи с редкостью рассматриваемого заболевания - концентрического склероза Бало. Диагностика должна базироваться на комплексном использовании современных визуализационных технологий, что создает необходимую основу для принятия решения относительно характера патологического процесса. При этом обычные МРТ технологии выявляют типичную картину демиелинизации. Современные МРТ методики (МР-спектроскопия, ДВИ, ДТИ), а также ПЭТ подтверждают наличие демиелинизации и позволяют провести дифференциальную диагностику, прежде всего с процессом неопластического генеза.

#### Литература

1. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Москва, 2009; Т. III: 248.
2. Chen C.J., Chu N.S., Lu C.S. et al. Serial magnetic resonance imaging in patients with Balo's concentric sclerosis: natural history of lesion development. // *Ann. Neurol.*, 1999; 46:651-656.
3. Ercan Karaarslana, Ayse Altintasa, Utku Senol et al. Baly's Concentric Sclerosis: Clinical and Radiologic Features of Five Cases. // *American Journal of Neuroradiology*, 2001; 22: 1362-1367
4. Kim M.O., Lee S.A., Choi C.G. et al. Balo's concentric sclerosis: a clinical case study of brain MRI, biopsy,

- and proton magnetic resonance spectroscopic findings. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1997; 62: 655-658.
5. Loevner L., Grossman R., Cohen J. et al. Microscopic disease in normal-appearing white matter on conventional MR images in patients with multiple sclerosis: assessment with magnetization-transfer measurements. // *J. Radiology*, 1995; 196: 511-515.
6. Yao D.L., Webster H.D., Hudson L.D. et al. Concentric sclerosis (Balo): morphometric and in situ hybridization study of lesions in six patients. // *Ann. Neurol.*, 1994; 35:18-30.

*Поступила в мае 2010 г.*

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КРИЗОВ  
ПРИ МИАСТЕНИИ  
(ОПЫТ РАБОТЫ САМАРСКОГО ОБЛАСТНОГО  
МИАСТЕНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА)**

**Т.В. Романова**

Государственный медицинский университет, Самара

**THE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF CRISIS THERAPY  
IN PATIENTS WITH MYASTHENIA**

**T.V. Romanova**

The Samara State Medical University

---

Миастения является аутоиммунным заболеванием, поражающим нервно-мышечные синапсы. Крайней степенью миастенических расстройств является криз – быстрое нарастание двигательных нарушений. Целью настоящей работы являлся анализ эффективности лечения кризов при миастении в Самарской области.

**Ключевые слова:** миастения, криз, терапия.

Myasthenia is the autoimmune disease, which damages the muscle synapses. Crises is the extreme extent of myasthenic disorders. The aim of our investigation was the analysis of the efficiency of crisis therapy in patients with myasthenia in Samara district.

**Kew words:** myasthenia, crises, therapy.

---

Миастения является аутоиммунным заболеванием, поражающим нервно-мышечные синапсы. Крайней степенью миастенических расстройств является криз – быстрое нарастание двигательных расстройств, в том числе усиление слабости межреберных мышц, диафрагмы, бульбарной группы мышц, сердечной мышцы.

Миастенические кризы чаще всего развиваются в первые три года течения заболевания и встречаются у 15-20% больных. По современным представлениям, в основе патогенеза миастенического криза лежит аутоиммунная атака, связанная с выработкой большого количества аутоантител к холинорецепторам постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса. Клинически это проявляется стремительным нарастанием миастенических симптомов до такой степени, при которой жизненно важные функции не могут быть поддержаны без проведения всего комплекса мероприятий интенсивной терапии и дыхательной реанимации.

Миастенический криз - не единственное грозное осложнение течения миастении. При этом заболевании нередко развиваются холинэргические кризы или смешанные кризы. При холинэргическом кризе происходит блокада нервно-мышечной передачи, связанная с передозировкой антихолинэстеразных (АХЭ) препаратов. Наиболее угрожающим для жизни больного является развитие смешанного криза, когда углубление миастенических расстройств бульбарной и дыхательной мускулатуры сопровождается одновременным появлением признаков передозировки АХЭ препаратов. Такой криз не может быть купирован дополнительным введением антихолинэстеразных препаратов. Смешанный криз наиболее часто встречается в клинической практике.

Летальность при миастенических кризах ранее достигала 60%, однако, за последние 20 лет произошло снижение этого показателя до 6%. Тем не менее, распознавание начальных проявлений миастенического криза, дифференциальная диагностика и терапия миастенического и холинэргического криза представляют собой очень сложную задачу.

Выделяют генерализованные (легкие и тяжелые) и парциальные миастенические кризы. К парциальным кризам относят состояния, при которых резко нарастает слабость дыхательной мускулатуры и/или слабость сердечной деятельности при относительной сохранности силы скелетной мускулатуры. Если вовремя не оказать больному экстренную помощь, возникает реальная угроза летального исхода.

**Целью настоящей работы** являлся анализ эффективности лечения кризов при миастении в Самарской области. Наблюдение проводилось в рамках работы Самарского областного миастенического центра, созданного в 1999 году на базе кафедры неврологии и нейрохирургии Самарского Государственного медицинского университета и Самарской областной клинической больницы им. М.И.Калинина. К настоящему времени на активном учете в центре состоит 316 пациентов. В рамках работы центра создан регистр больных миастенией Самарской области, внедрен единый комплексный подход к диагностике и ведению пациентов данной группы, включающий как консервативный, так и хирургический методы. Бригада врачей, занимающихся ведением больных миастенией, состоит из неврологов, врачей функциональной диагностики, торакальных хирургов, анестезиологов, реаниматологов. К 2009 году регистр больных миастенией был переведен в электронный формат. Специалист центра совместно с опытным программистом разработали емкую и удобную для пользователя форму хранения и обработки разнообразной медицинской и социальной информации о каждом пациенте, страдающем миастенией. Итогом этой работы стала «База данных больных миастенией», на которую было получено авторское свидетельство №200620176 от 13.04.2009. Регистр содержит информацию о 415 пациентах, поставленных на учет в миастеническом центре, в том числе, о умерших и выбывших с активного учета по другим причинам.

Данная электронная база позволила провести анализ течения миастении у зарегистрированных пациентов, выделить группу пациентов с кризовым течением болезни и проследить исходы всех кризов.

За 10-летний период (1999-2009 гг.) в центре было зарегистрировано развитие кризов у 87 пациентов, что составило 21% всех состоящих на учете. Из них генерализованные миастенические кризы встретились только у 13 пациентов (15%): в пяти случаях заболевание дебютировало с криза, у трех больных криз развился на фоне отказа от АХЭ терапии по разным причинам, два случая молниеносного развития криза на фоне стабильного состояния, приведшие к остановке сердечной деятельности и дыхания в течение 15-20 минут и три случая развития криза в раннем послеоперационном периоде после проведения тимомтимэктомии. Выявлено два случая парциального кардиального криза и пять случаев парциаль-

ного дыхательного криза. В 77% случаев речь шла о смешанных кризах с разной степенью преобладания миастенических или холинергических симптомов. Холинергических кризов зафиксировано не было.

Во всех случаях миастенические кризы развились в первые три года от начала болезни. Смешанные кризы развивались в период от 1 года до 12 лет после дебюта заболевания. Провоцирующие факторы развития миастенических и смешанных кризов были отмечены примерно в половине случаев. Чаще всего это были интеркуррентные инфекции и хирургические вмешательства. У 45 пациентов четкой связи развития криза с какой-либо провокацией отмечено не было.

За время наблюдения от миастенического и смешанного кризов умерло 8 пациентов (9%), из них два пациента после операции тимомтимэктомии, два пациента от молниеносного развития криза и четыре пациента на фоне развития полиорганной недостаточности, реанимационной болезни при длительном некупируемом тяжелом состоянии и длительной ИВЛ.

Всего в послеоперационном периоде кризовое состояние развилось у трех пациентов из 92 прооперированных.

Предвестником ухудшения состояния при миастении и начинающегося криза в нашем наблюдении являлось прежде всего уменьшение длительности действия АХЭ препаратов, а так же затруднение проглатывания слюны и откашливания. Нарастание слабости через 2-3 часа после приема калимина заставляло пациентов принимать дополнительную дозу препарата, вызывало передозировку и приводило к развитию смешанного криза.

Дифференциальная диагностика кризов при миастении в нашем центре всегда основывается на оценке эффективности прозеринового пробы. При миастеническом кризе проба положительная, при холинергическом кризе – отрицательная; наличие частичной компенсации симптомов чаще всего наблюдается при смешанных формах криза.

Лечение миастенических кризов складывалось из компенсации витальных функций, миастенического процесса и устранения метаболических нарушений.

Комплекс терапевтических мероприятий включал:

- Обеспечение адекватного дыхания, при необходимости проведение ИВЛ.

- Подбор адекватной дозы антихолинэргических препаратов с постоянным контролем их эффективности.

- Активную иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоидная терапия, введение иммуноглобулинов) и плазмаферез.

- Тщательный уход за больными.

Лечение смешанного криза всегда проводилось с обязательной отменой антихолинэргических препаратов на период не менее 24 часов. У всех пациентов значительно нарастали миастенические проявления, и возникала необходимость проведения принудительной искусственной вентиляции легких. Сразу же начинали активную иммуносупрессивную терапию и плазмаферез. Каждые 24 часа повторялась прозеринавая проба. Антихолинэргические препараты начинали вводиться только при появлении четкой положительной реакции на прозерин. В нашем наблюдении период отмены АХЭ препаратов при смешанных кризах колебался от 1 до 7 суток, в среднем  $2,3 \pm 1,2$  сут.

Компенсировать состояние только подбором адекватных доз АХЭ препаратов удалось только в двух случаях развития криза в дебюте заболевания. Во всех остальных наблюдениях проводилась сочетанная антихолинэстеразная и иммунокорригирующая терапия.

В период развития кризов наиболее эффективным показал себя метод введения глюкокортикоидов в виде «пульс-терапии» - внутривенного введения больших доз преднизолона. В нашей практике использовалась следующая схема введения преднизолона: 500 мг-1000 мг-1500 мг-1000 мг-500 мг. При появлении положительной динамики переходили на введение преднизолона в дозе 1,5 мг на кг веса тела внутримышечно. Было отмечено, что применение преднизолона внутрь оказывало отчетливо более положительный эффект. Во всех возможных случаях мы стремились к более раннему переходу на прием препарата в таблетках, даже использовали введение измельченных таблеток в зонд. С целью уменьшения побочных действий применения больших доз преднизолона пациенты с устойчивой тенденцией к улучшению состояния быстро переводились на ежедневный прием преднизолона. Одна из доз сразу уменьшалась на половину, и далее через день отменялось по одной таблетке преднизолона до перехода на прием дозы 1,5 мг на кг тела через день. Дальнейшее снижение дозы проводилось медленно (снижение на 1 таблетку в 14 или 28 дней, в зависимости от исходной тяжести состояния).

Наиболее перспективным в лечении кризов считается проведение обменного плазмафереза и введение иммуноглобулинов.

Всем пациентам с кризами при миастении, находившимся на лечении в Самарской областной клинической больнице, проводился плазмаферез. За одну процедуру удалялось от 500 до 1 500 мл плазмы. Процедуры проводились через день. Общее количество процедур составляло 3-5. Во всех случаях был отмечен положительный эффект.

Внутривенное введение высоких доз иммуноглобулинов приводит к подавлению иммунных процессов. В настоящее время терапия иммуноглобулинами рассматривается как альтернатива плазмафереза на основании сходства механизмов, лежащих в основе этих методов лечения.

Общепринятым режимом введения считаются короткие (пятидневные) курсы внутривенного введения в дозе 400 мг на 1 кг веса пациента. В ряде публикаций описан эффект от значительно меньших доз иммуноглобулина (4-5 мг на 1 кг массы тела).

Наш собственный опыт введения внутривенного иммуноглобулина показал его эффективность и в небольших дозах. Было пролечено 7 пациентов с тяжелой генерализованной миастенией с бульбарными и дыхательными нарушениями, четыре пациента находились в состоянии смешанного криза. Использовался нормальный человеческий иммуноглобулин производства объединения «Нижфарм» в дозе 50 мл внутривенно капельно на 100-150 мл физиологического раствора, скорость введения 15 капель в минуту, введение повторялось через день. Побочные эффекты проявлялись в виде повышения температуры тела (1 пациент), тошноты (3 пациента), головной боли (2 пациента). Эти явления проходили при уменьшении скорости введения препарата. В большинстве случаев пациенты хорошо переносили лечение. Существенное улучшение состояния было достигнуто в 5 случаях, купировались дыхательные и бульбарные нарушения. У одного пациента отмечено незначительное улучшение в виде существенного уменьшения дыхательных расстройств. В одном случае четкого положительного эффекта после курса терапии отмечено не было.

Купирование парциальных кризов также представляло сложную задачу в связи с тем, что увеличение дозы АХЭ препаратов приводил к появлению симптомов передозировки без явного улучшения состояния дыхательной и сердечной деятельности. Добиться стабилизации состояния удалось только при сочетании пульс-терапии глюкокортикоидами и плазмафереза.

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании механизмов развития кризовых состояний и разработке новых методов терапии кризов. Тем не менее, кризы при миастении остаются грозных осложнением течения миастении, требующим от врачей и среднего медицинского персонала знаний механизмов развития миастении, а также решительности и быстроты действий. Очень важна преемственность подходов врачей разных специальностей, разработка единых принципов ведения больных с данной патологией.

Проведенный нами анализ течения и исходов кризов при миастении позволил существенно повысить эффективность их лечения в Самарской области.

*Поступила в апреле 2010 г.*

## ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ГОНАДОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ ФИТОТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ДРУГИМИ НЕРВНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ

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

## THE POSITIVE HONADOTROPIC EFFECT OF PHYTOTHERAPY OF WOMEN WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER NEUROGENIC DISEASES

O.D. Barnaulov, M.A. Zaytseva  
Institute of Human Brain RAS, St. Petersburg

У женщин, болеющих рассеянным склерозом, психогенной анорексией или/и неврозами, а также первичным или вторичным бесплодием фитотерапия устраняла симптомы основного заболевания и обуславливала наступление беременности.

**Ключевые слова:** фитотерапия, рассеянный склероз, бесплодие.

The phytotherapy of women with multiple sclerosis, pycogenic anorexia or/and neurosis and also primary or secondary infertility removed symptoms of neurogenic diseases and conditioned pregnancy.

**Key words:** phytotherapy, multiple sclerosis, infertility.

Для большинства больных рассеянным склерозом (РС) характерна конституциональная астения. Из 300 больных РС симптоматика конституциональной астении была представлена со следующее частотой: острый эпигастральный угол, акроцианоз (46%), холодные конечности (68%), зябкость, подверженность ОРВИ (48%), быстрая утомляемость (79,5%), непереносимость жары, бани (69%), вегетососудистая дистония по гипотоническому типу (72%) с ортостатическими явлениями (76,5%), анорексия (51%), метеоризм (74,5%), обстипации до и во время заболевания (52%). Патология гепатобилиарной системы (всего 40%): дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому типу с болевым синдромом (16,5%), холецистит (29,5%), желчнокаменная болезнь (4%). В гинекологическом статусе нарушения менструального цикла у женщин в детородном периоде, болеющих РС, отмечены в 63%, из них аменорея в 15,4%. Отсутствие жалоб по поводу основного и сопутствующих заболеваний отмечено у 4% пациенток. В связи с изложенным, таким пациенткам особенно показана группа лекарственных растений, называемая классическими адаптогенами: женьшень истинный *Panax*

*ginseng*, элеутерококк или свободнаягодник колючий *Eleuterococcus senticosus*, аралия высокая *Aralia elata*, заманиха высокая *Oploranax elatus* (все семейства Аралиевые), рапунтик (левзея) сафлоровидный *Rhaponticum carthoimoides* (сем. Сложноцветные), родиола розовая *Rhodiola rosea* (сем. Толстянковые), лимонник китайский *Schisandra chinensis* (сем. Лимонниковые).

Учение о классических адаптогенах и вызываемом ими состоянии неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) организма разработано гениальным русским фармакологом Николаем Васильевичем Лазаревым (1895-1974) и его школой [9,10,11,14,15]. Для СНПС организма характерно не столько повышение умственной и физической работоспособности, разной степени выраженности психотонический эффект, сколько повышение резистентности к широчайшему спектру болезнетворных, повреждающих воздействий, включение всех механизмов защиты, направленных на ограничение объема и тяжести повреждения [3,4,5,8]. Таким образом, вызывая СНПС, адаптогены оказывают противоальтеративное, антидеструктивное действие, оптимизи-

руют процессы репарации, в том числе регенерации. Сведения об изучении, применении классических адаптогенов обобщены нами ранее [4] и с успехом использованы в собственной практике [8].

К настоящему времени список растений, проявляющих адаптогенные свойства, значительно расширился. Теоретическим обоснованием того, что многие растения способны вызвать СНПС организма, быть наиболее физиологичными стражами нашего функционального, биохимического и структурного гомеостаза, является учение о единстве биогеоценоза. Животные, включая человека, необходимы для размножения, сохранения популяции, расширения ареала растений. Помимо выращиваемых, интродуцированных видов, многие другие дикорастущие виды заинтересованы в размножении и здоровье человека. Одним из классических примеров участия человека в расширении ареала является подорожник большой *Plantago major*, семена которого завезли на грязных сапогах испанцы в Новый Свет [17]. Индейцы называли подорожник «следом белого человека». Подорожник оптимизирует процессы репарации и регенерации, семена, реже лист его в течение тысячелетий применяют при женском бесплодии, мужской импотенции. Примеров того, что в отличие от веществ синтетического или природного происхождения, растения имеют биологически детерминированную заинтересованность в здоровье и размножении человека, можно привести множество. По этой причине в спектр проявлений вызываемого растениями СНПС входит и положительное гонадотропное действие. С практическими целями нами сделан обзор 120 родов растений (более 250 видов), которые используют в традиционных и народных медицинах по разным показаниям, но более всего для коррекции функций яичников, при бесплодии. Несколько случаев наступления беременности у больных рассеянным склерозом на фоне фитотерапии приведено нами ранее [8].

#### Наблюдение 1.

Больная Е.В.В. Родилась 28.11.1978. Обратилась в ИМЧ РАН 23.03.08 сразу после госпитализации во 2-ю городскую больницу по поводу ретробульбарного неврита. Несмотря на то, что болеет 3 года с типичными проявлениями рассеянного склероза, обострением после родов (мальчику 2г.4мес.), диагноз цереброспинальной формы, ремиттирующего течения рассеянного склероза в активной фазе был поставлен впервые, подтвержден МРТ и методом вызванных потенциалов.

Астенична, быстро устает (эколог), гипотермия конечностей, артериальное давление 90/60-110/70 мм рт. ст., ортостатические эпизоды, тахикардия, метеоризм, обстипации (2-3 суток), болезненна при поколачивании проекция желчного пузыря, правосторонний нефроптоз I степени, *асне vulgaris*. В неврологической симптоматике преобладают сенсорные расстройства: ощущение онемения правых конечностей, зоны

над правой молочной железой, сниженные брюшные рефлекссы справа, изредка-умеренная атаксия (в позе Ромберга устойчива). Никаких особенностей в гинекологическом статусе не выявлено. Устойчивый менструальный цикл – 28 (5) дней. Изредка в предменструальном синдроме (ПМС) масталгия.

Несмотря на понимание тяжести заболевания, больная заявляла при каждом контакте о своем и мужа желании иметь второго ребенка, в связи с чем они не предохраняются, но зачатия не происходит. Объяснениям необходимости длительной ремиссии, опасности экзacerbации после родов, как это было после рождения первого ребенка, больная не внимала. Никакой специальной коррекции сбора для инициации зачатия нами не делалось в течение года. Через год при эпизодических редких сенсорных расстройствах (мурашки, онемение), отсутствии эпизодов атаксии, данных МРТ за активность процесса, сбор был несколько расширен. Зачатие наступило на 2-м месяце лечения настоем сбора, и к 14.10.09 срок ее определялся как 24-26 недель.

#### Рецепт №1.

##### Сбор 1.

*Корень солодки уральской	40,0
Надз. часть шикши черной	20,0
Надз. часть вереска обыкновенного	20,0
Надз. часть чины луговой	30,0
Надз. часть вереска обыкновенного	20,0
*Корень пиона уклоняющегося	20,0
*Корень элеутерококка колючего	20,0
*Корень левзеи сафлоровидной	20,0
*Корень родиолы розовой	20,0
*Надз. ч. очитка пурпурного	10,0
*Олиственные ветви плюща обыкновенного	10,0
*Корневище имбиря лекарственного	10,0
*Корневище куркумы высокой	10,0
Лист вахты трехлистной	20,0
Надз. часть очанки лекарственной	10,0
Плоды каштана конского	20,0
Надз. часть хвоща полевого	10,0
Надз. часть василька лугового	30,0
*Пырей ползучий	10,0
Хвоя можжевельника обыкновенного	10,0
*Шишкочагоды можжевельника обыкновенного	10,0
Хвоя сосны обыкновенной	20,0
Ряска малая	10,0
*Корневище аира болотного	20,0
*Корень девясила высокого	10,0
*Лист девясила высокого	10,0
Плоды рябины обыкновенной	10,0
*Обсемененные верхушки крапивы двудомной	30,0
Плоды мордовника обыкновенного	10,0
Надз. часть молочая болотного	20,0
*Семя льна посевного	20,0
*Лист кассии остролистной (сенны)	20,0
Лист какалии копьевидной	10,0

Корневище сабельника болотного	20,0
Надз. часть купыря лесного	20,0
Надз. часть володушки серповидной	20,0
Надз. часть ослинника двулетнего	10,0
Надз. часть багульника болотного	20,0
*Надз. часть горца птичьего	20,0
*Корень дягиля лекарственного	20,0
Сбор 2.	
*Корневище валерианы лекарственной	30,0
Надз. часть короставника полевого	30,0
Надз. часть чистотела большого	10,0
Лист ивы козьей	20,0
Цветки ромашки аптечной	20,0
*Лист шалфея лекарственного	30,0
*Надз. часть тысячелистника обыкновенного	10,0
*Надз. часть череды трехраздельной	20,0
*Цветочные корзинки календулы лекарственной	10,0
*Надз. часть зверобоя продырявленного	30,0
Цветки лабазника вязолистного	20,0
Лист лабазника вязолистного	20,0
*Плоды боярышника кровавокрасного	20,0
*Надз. часть герани лесной	30,0
Надз. часть чистеца болотного	10,0
*Бутоны гвоздичного дерева (гвоздика)	10,0
Надз. часть черноголовки обыкновенной	20,0
Надз. часть паслена черного	10,0
*Лист смородины черной	10,0
*Надз. часть мяты луговой	10,0
Надз. часть душицы обыкновенной	10,0
*Надз. часть Melissa лекарственной	10,0
*Надз. часть тимьяна ползучего	10,0
*Надз. часть полыни обыкновенной	20,0
*Надз. часть полыни эстрагон	20,0
Рыльца кукурузы	10,0
*Плоды шиповника майского	40,0
*Мускатный орех	10,0
*Бадьян	10,0
Лист березы повислой	20,0
Лист кипрея узколистного	20,0
*Надз. часть пустырника сердечного	20,0
Лист ореха грецкого	10,0
Надз. часть подмаренника северного	20,0
Надз. часть колокольчика раскидистого	10,0
Плоды укропа душистого	10,0
*Плоды аниса обыкновенного	10,0
Плоды фенхеля обыкновенного	10,0

**Примечание:** звездочкой отмечены виды, оказывающие положительное гонадотропное действие, способствующие нормализации менструального цикла и зачатию.

Приготовление: 2 столовых ложки измельченного сбора 1, вымочить и вскипятить в 1 л воды в эмалированной посуде, томить на малом огне 15 минут, за 5-7 минут до окончания термической обработки

добавить 2 столовые ложки измельченного сбора 2. Затем слить все с сырьем в термос. Настаивать ночь. Применение: утром принять 1 стакан настоя, затем принимать натощак и в промежутки между приемами пищи по принципу «чем чаще – тем лучше», не реже 5-6 раз. При выраженном диуретическом эффекте не принимать на ночь. Параллельно назначены таблетки мумие (0,4 г) однократно утром.

К моменту назначения этого сбора помимо неврологических симптомов, купированы ортостатические головокружения, быстрая утомляемость, тахикардия, обстипации, метеоризм. За время беременности большая обращалась 1 раз при сроке ее 12-14 недель по поводу умеренных болей в гипогастрии, расцененных гинекологами как угроза выкидыша. Назначен один сбор, подобранный по ранее изложенным принципам [8], для предупреждения выкидыша, обеспечения пренатальной безопасности плода, улучшения плацентарного кровообращения. В состав его вошли: корень солодки уральской лист малины, цветки и лист лабазника (таволги) вязолистного, надз. часть череды трехраздельной, надз. часть зверобоя продырявленного, цветочные корзинки ромашки аптечной, корень копеечника забытого, корень шлемника байкальского, плоды боярышника кровавокрасного, надз. часть герани лесной, побеги багульника болотного, шишки хмеля вьющегося, лист кипрея узколистного, надз. часть пустырника пятилопастного, плоды смородины черной, лист и плоды облепихи крушиновой, плоды рябины обыкновенной, плоды аронии черноплодной, плоды шиповника майского, семя льна посевного, семя расторопши пятнистой, плоды кориандра посевного. Сборы подобного типа купируют цервикальную недостаточность, сокращения миометрия, предупреждают кровотечения (при угрозе отслойки плаценты), обеспечивают более высокую функциональную и морфологическую состоятельность кровеносных сосудов, предупреждают повышенную двигательную активность плода. Для большинства растений установлена антиоксидантная (по сути цитопротективная), антигипоксанта́нная активность [8,16], детоксикационная активность [5] К настоящему времени беременность протекает нормально.

#### Наблюдение 2.

Больная Д.Н.Т. Родилась 14.03.71. Наблюдается и регулярно проходит три курса фитотерапии в год с 27.11.2000. Еще в 1993 после родов (!) «онемела и отнималась левая рука». Не могла осуществлять мелкие движения кистью, шить, держать предметы. В течение 1,5-2-х месяцев эти симптомы самостоятельно купировались. К врачу не обращалась. В ноябре 2000 г. госпитализирована во 2-ю городскую больницу с симптомами ретробульбарного неврита. Диагностирован рассеянный склероз, церебральная форма, ремиттирующее течение, что подтверждено МРТ. После пульс-терапии зрение восстановилось, но отсутствовали



регулы в течение двух месяцев. Больная астенична, 50 кг при росте 172 см, гипотермия конечностей, ортостатические головокружения, бывали обмороки, постоянно пьет кофе, быстро устает, баню, жару не переносит. Склонна к ОРВИ. Очевиден астеноневротический синдром с истероидными компонентами. Депрессивна, боится рецидивов, инвалидизации. Эмоционально неустойчива.

Течение заболевания на фоне постоянной фитотерапии нельзя признать абсолютно гладким. Рецидивы ретроульбарного неврита с госпитализацией в 2001, 2002 гг., в 2004 г. почувствовала слабость в нижних конечностях, прошедшую без лечения. К врачу не обращалась. С 2004 г. по настоящее время жалоб по поводу основного заболевания не предъявляет. Работает швеей (т.е. не инвалидизирована). Ведет обычный образ жизни, без каких бы то ни было ограничений, так что конечный результат фитотерапии следует признать удовлетворительным. С 2005 г. больная постоянно заявляла о том, что хочет родить второго ребенка, но зачатия в течение года не происходит при отсутствии патологии в репродуктивной сфере за исключением сниженного либидо, что свойственно многим астеникам. Внимание пациентки обращено нами на не совсем благоприятное течение основного заболевания и необходимость достижения стабильной длительной ремиссии. Отсутствие зачатия в 2005-2007 гг. сопровождалось высокой невротической реакцией. Рождение второго ребенка стало навязчивой идеей. В 2008 г. наступила беременность на фоне фитотерапии сбором следующего состава.

### Рецепт №2.

#### Сбор 1.

*Корень солодки уральской	20,0
*Надз. часть спаржи лекарственной	10,0
*Надз. часть повилики европейской	10,0
*Корни элеутерококка колючего	20,0
*Корни аралии высокой	10,0
*Корни левзеи сафлоровидной	20,0
*Семена лимонника китайского	10,0
*Корневище имбиря лекарственного	10,0
*Корневища куркумы высокой	10,0
Надз. часть купыря лесного	20,0
Надз. часть шикши черной	30,0
Надз. часть вереска обыкновенного	20,0
Надз. часть черники обыкновенной	20,0
*Кора коричневого дерева (корица)	10,0
Надз. часть чины луговой	30,0
Плоды мордовника обыкновенного	20,0
Надз. часть сушеницы лесной	20,0
Надз. часть сушеницы болотной	20,0
*Омела белая	10,0
*Надз. часть боярка разнолистного	20,0
*Надз. часть боярка болотного	20,0
Надз. часть осота огородного	10,0
*Корни дудника лесного	10,0

*Корни дудника лекарственного	10,0
*Корневище аира болотного	10,0
*Корень девясила высокого	10,0
Надз. часть вероники узколистной	20,0
Надз. часть вербейника обыкновенного	20,0
*Обсемененные верхушки крапивы двудомной	20,0
*Надз. часть пастушьей сумки	20,0
Лист вахты трехлистной	10,0
Надз. часть хвоща полевого	10,0
Надз. часть василька лугового	30,0
Корень лопуха большого	30,0
Надз. часть льнянки обыкновенной	10,0
Плоды рябины обыкновенной	20,0
Корневище сабельника болотного	30,0
*Надз. часть очитка пурпурного	10,0
*Лист крапивы двудомной	20,0

#### Сбор 2.

*Корневище валерианы лекарственной	20,0
Лист малины обыкновенной	20,0
Лист ивы козьей	20,0
*Лист шалфея лекарственного	30,0
Цветки ромашки аптечной	20,0
*Надз. часть тысячелистника обыкновенного	20,0
Лист березы повислой	20,0
*Надз. часть зверобоя продырявленного	20,0
Шишки хмеля вьющегося	10,0
Лист кипрея узколистного	20,0
*Надз. часть пустырника сердечного	20,0
*Надз. часть мяты луговой	10,0
*Надз. часть Melissa лекарственной	10,0
*Надз. часть тимьяна ползучего	10,0
*Мускатный орех	10,0
*Бадьян	10,0
*Лист манжетки обыкновенной	20,0
*Надз. часть сурепки обыкновенной	10,0
*Надз. часть ортилии однобокой	10,0
Лист одуванчика лекарственного	10,0
*Цветочные корзинки календулы лекарственной	20,0
Цветки бузины черной	20,0
Плоды укропа душистого	10,0
Плоды кориандра посевного	10,0
*Плоды боярышника кроваво-красного	20,0
*Надз. часть герани лесной	30,0
Надз. часть купальницы европейской	20,0
Надз. часть почечного чая (ортосифона)	10,0
*Надз. часть яснотки белой	10,0
*Надз. часть полыни обыкновенной	20,0
Надз. часть пижмы обыкновенной	20,0
Бутоны гвоздичного дерева (гвоздика)	10,0
Надз. часть подмаренника северного	20,0
*Плоды аниса обыкновенного	10,0
*Надз. часть земляники лесной	10,0
*Плоды шиповника майского	40,0
Олиственные ветви облепихи крушиновидной	10,0
Цветки лабазника вязолистного	20,0
Лист лабазника вязолистного	20,0

**Примечание:** звездочкой отмечены виды, оказывающие положительное гонадотропное действие. Приготовление и применение см. в рецепте №1.

В процессе лечения настоем данного сбора наступила беременность, но пациентка не сочла нужным уведомить нас об этом, а соответственно не получала фитотерапевтической страховки вынашиваемости беременности, которая на 12 неделях закончилась самопроизвольным выкидышем. Что же касается положительного гонадотропного эффекта фитотерапии, то он несомненен.

### Наблюдение 3.

Больная В.Н.В. Обратилась в ИМЧ РАН в 30 лет 11.05.09. Заболела 2 года тому назад. С 15.12.06 по 29.01.07 развилась типичная для рассеянного склероза симптоматика: онемение, потеря чувствительности левой нижней конечности, которая «плохо слушалась», и зоны в области сердца. Госпитализация, диагностическое исследование спинномозговой жидкости и ухудшение, связанное с пункцией. Диагноз рассеянного склероза подтвержден МРТ. Пульс-терапия метипредом купировала всю симптоматику. В процессе терапии β-интерфероном появилась следующая симптоматика, возможно, не связанная с лечением: 1) дискомфорт и боли в правом подреберье, провоцируемые умеренными погрешностями в диете, повышение уровня билирубина, АЛТ и АСТ в крови; 2) участились ОРВИ без температурных реакций. В связи с этим больная отказалась от терапии, и указанные побочные эффекты прошли сами собой.

Обострение в апреле 2007 г. с той же, но менее выраженной симптоматикой. Второе обострение 1.10.08 - госпитализация, пульс-терапия.

При опросе и физикальном обследовании существенной патологии не выявлено. Умеренно астенична. Дефицита массы тела нет (62 кг при 164 см роста). АД 110/70 мм рт. ст. Изредка ортостатические явления. Несколько повышена утомляемость: «тяжелая голова» в конце рабочего дня, считает себя невыносимой, а элементы физической культуры - недостаточными (юрист).

Осознавая тяжесть заболевания, переживая по поводу 3-х эпизодов обострения его, больная отмечает несомненные симптомы реактивного невроза: подавлена, стала плохо засыпать, просыпается не реже одного раза, постоянно «прокручивает» возможные осложнения, почерпнутые из интернета. Снизилось либидо, меньше внимания стала уделять семилетней дочери и мужу. В гинекологическом статусе – без патологии. Менструальный цикл 30 (5) дней. В ПМС - нагрубание молочных желез, редко - масталгия.

Пациентка - интеллигентный, образованный, здравомыслящий, интуитивный человек. Переживает по поводу того, что «врачи уже взяли ее в траурную

рамку» (ятрогения), категорически запретили ей беременеть и рожать второго ребенка. Следуя нашим рекомендациям, прошла 2 курса фитотерапии по 2,5-3 месяца. Никаких симптомов заболевания нет. Отмечает энергизирующий, общеукрепляющий и антиневротический эффекты. Нормализовались сон, семейная жизнь, нет признаков депрессии, утомляемости, стала оптимистична. На третьем курсе фитотерапии больная забеременела. 15.01.10 определяли 10 недель беременности.

### Рецепт №3.

#### Сбор 1.

*Корень солодки уральской	40,0
Надз. часть чины луговой	20,0
Надз. часть горошка мышиного	20,0
*Корень пиона уклоняющегося	20,0
*Корень элеутерококка колючего	20,0
*Корень аралии высокой	10,0
*Корень родиолы розовой	10,0
*Семя лимонника китайского	10,0
*Корень дягиля лекарственного	10,0
Лист вахты трехлистной	20,0
Надз. часть хвоща полевого	20,0
Надз. часть василька лугового	30,0
Надз. часть погремка большого	20,0
Хвоя можжевельника обыкновенного	10,0
*Шишкягоды можжевельника обыкновенного	10,0
Надз. часть осота полевого	10,0
Надз. часть багульника болотного	20,0
*Надз. часть бодяка разнолистного	10,0
*Надз. часть бодяка болотного	30,0
Ряска малая	10,0
Семя расторопши пятнистой	10,0
Надз. часть цикория обыкновенного	10,0
Корень цикория обыкновенного	10,0
Плоды рябины обыкновенной	10,0
*Корень диоскореи бататной	20,0
*Плоды калины обыкновенной	20,0
*Кора коричневого дерева (корица)	10,0
*Семя льна посевного	20,0
*Омела белая	10,0
Надз. часть очанки лекарственной	10,0
*Лист подорожника большого	20,0
Корень алтея лекарственного	10,0
*Лист девясила высокого	10,0
*Корень девясила высокого	10,0
*Корень имбиря лекарственного	10,0
*Корневище куркумы высокой	10,0
Корневище сабельника болотного	20,0
Надз. часть вереска обыкновенного	20,0

*В сборе отмечены звездочками растения с положительным гонадотропным эффектом, сочетающимся с антидеструктивными, стресс-лимитирующими, противовоспалительными, тонизирующими, иммуномоделирующими и другими свойствами примененных видов.*

## Сбор 2.

*Корневище валерианы лекарственной	20,0
Лист одуванчика лекарственного	10,0
Надз. часть эхинацеи лекарственной	10,0
Надз. часть черноголовки обыкновенной	20,0
*Надз. часть полыни эстрагон	10,0
*Надз. часть полыни обыкновенной	10,0
*Надз. часть пижмы обыкновенной	10,0
Лист ивы козьей	20,0
Надз. часть череды трехраздельной	20,0
Лист малины обыкновенной	20,0
*Цветочные корзинки календулы лекарственной	10,0
Цветочные корзинки ромашки лекарственной	20,0
*Лист шалфея лекарственного	20,0
Надз. часть зверобоя продырявленного	20,0
Надз. часть лабазника вязолистного	30,0
Цветки лабазника вязолистного	30,0
Надз. часть душицы обыкновенной	10,0
*Надз. часть мяты луговой	10,0
*Надз. часть тимьяна ползучего	10,0
Лист черемухи обыкновенной	10,0
Лист смородины черной	10,0
Цветущие верхушки купыря лесного	20,0
Лист кипрея узколистного	30,0
*Надз. часть пустырника сердечного	20,0
*Мускатный орех	10,0
*Бадьян	10,0
*Надз. часть пастушьей сумки	10,0
Лист березы повислой	20,0
*Плоды аниса обыкновенного	10,0
*Плоды кориандра посевного	10,0
Надз. часть сурепки обыкновенной	10,0
*Плоды боярышника кроваво-красного	10,0
Надз. часть герани лесной	30,0
Надз. часть вероники	20,0
Надз. часть розмарина лекарственного	10,0
Шишки хмеля вьющегося	20,0

*Приготовление и применение см. в рецепте №1.*

Течение беременности, самочувствие пациентки, с радостью воспринявшей возможность родить второго ребенка, в настоящее время вполне удовлетворительны.

**Наблюдение 4.**

Больная К.О.Н. Родилась 5.12.1983 г. Обратилась в 19 лет по настоянию матери. С 17 лет начала соблюдать строгую диету вплоть до отказа от пищи – хотела сбавить вес до состояния «модели». Порядка года тому назад была госпитализирована с диагнозом психогенная анорексия, дистрофия 3-й степени. К настоящему времени регулы (появившиеся в 11 лет) отсутствуют. Пациентка не полностью восстановила массу. Очевидна недостаточность подкожной жировой клетчатки. Рецидивы нежелания есть имеют место.

Нормостенична. При тщательном опросе удалось выявить склонность к обстипациям (стул нередко через 3-5 суток), метеоризм и связанные с ним дискомфорт и боли по ходу толстого кишечника. Иногда схваткообразные боли в эпи-, мезо-, гипогастрии. Осознает, что невыносима. К обращению за врачебной помощью подталкивает и тот факт, что ушел жених, либидо снижено, рушатся надежды на семейную жизнь. Иглотерапия в одном из лечебных учреждений не привела к восстановлению менструального цикла и сексуальной реабилитации больной.

В психоэмоциональном статусе преобладают негативизм до агрессии, постоянные конфликты, особенно с матерью. Ведет себя некорректно, груба, бестактна, интеллект снижен. Опрос относительно увлечений выявил нелюбовь к литературе, поэзии, музыке, живописи. Мать пациентки высказала удивление, какое отношение к анорексии имеет непричастность дочери к искусству и образованию. Пришлось цитировать основной трактат тибетской традиционной медицины «Чжуд-ши», в котором одной из трех главных причин болезней названо невежество [18].

Тактика подбора композиции растений: 1) Модуляторы настроения: классические адаптогены, корица, мускатный орех, Melissa, лаванда, кипрей, зверобой. 2) Антианорексигенные (аппетитные) растения: виды полыни, пижма, куркума, мускатный орех, корица, Melissa, лаванда. 3) Анаболики: классические адаптогены, пажитник, клевер, сныть, шиповник и другие. 4) Корректоры функций яичников, aphrodisiacs, eunogoga, растения, способствующие зачатию: классические адаптогены, виды полыни, клевер, пижма, кирказон (*Aristolochia*), омела, спаржа, валериана, солодка, плющ. 5) Слабительные, улучшающие среди всего прочего и кровоснабжение органов малого таза: сенна, какалия, молочай, крушина, плющ, солодка, сныть, спаржа. 6) Растения, повышающие привлекательность пациентки по ранее описанным нами механизмам [6,7]: польнь эстрагон, Melissa, лаванда, анис, мускатный орех, корица, валериана, адаптогены. 7) Среди прочих растений, позволяющих достичь противостенического, антиневротического эффекта (см. пункты 1-3) включен кипрей, позволяющий снизить негативизм, агрессивность, что было отмечено еще в средние века [2]. Кипрей, по описанию Амирдовлата Амасиаци, позволяет «дикого зверя сделать ручным», хотя никаких свойств транквилизаторов, тем более нейролептиков, не проявляет. Из приведенных оснований подбора компонентов сбора очевидно, что растения в отличие от веществ природного и тем более синтетического происхождения, полифункциональны и обеспечивают многие этапы реабилитации, нормализации функций яичников и зачатия.

**Рецепт №4.**

*Надз. часть полыни горькой	20,0
*Надз. часть полыни обыкновенной	30,0

*Надз. часть полыни эстрагон	30,0
*Семя пажитника пашенного	10,0
Надз. часть клевера лугового	20,0
Надз. часть сныти обыкновенной	30,0
*Надз. часть кирказона ломоносовидного	20,0
*Ветви омелы белой	20,0
*Надз. часть дягиля лекарственного	20,0
*Корень элеутерококка колючего	20,0
*Корень аралии высокой	10,0
*Корень родиолы розовой	20,0
*Корень левзеи сафлоровидной	10,0
*Лиана лимонника китайского	20,0
*Корневище валерианы лекарственной	20,0
*Корень солодки голой	20,0
*Олиственные ветви плюща обыкновенного	20,0
Кора крушины ломкой	20,0
Плоды крушины слабительной (жостера)	20,0
*Лист кассии остролистной (сенны)	30,0
Лист какалии копьевидной	10,0
Надз. часть молочая болотного	20,0
*Корень куркумы длинной	20,0
*Кора коричневого дерева (корица)	10,0
*Мускатный орех	10,0
*Плоды аниса обыкновенного	10,0
*Надз. часть Melissa лекарственной	10,0
*Надз. часть лаванды колосовой	10,0
Лист кипрея узколистного	40,0
*Плоды шиповника майского	40,0
*Надз. часть зверобоя продырявленного	40,0

Приготовление: 3-4 ст. ложки измельченного сбора вымочить в 1 л воды, быстро вскипятить в эмалированной без сколов посуде, слить все с сырьем в термос, настаивать ночь. Принимать: 1 стакан утром, далее по принципу «чем чаще, тем лучше». Суточная доза. Параллельно назначено мумие по 0,2-0,4 утром.

Два двухмесячных курса (состав второго сбора несколько изменен) привели к полному восстановлению больной. Купированы обстипации, метеоризм, депрессия, анорексия. Сгладилась конфликтность, что с благодарностью отметила мать. Регулы появились через месяц и были устойчивы: 28 (3-4) дней. Вышла замуж через 2 месяца, а еще через 10 месяцев принесла на прием к нашему остеопату рожденного ею мальчика. В качестве аддитивного метода был применен прием подробного опроса больной о тех видах пищи, которые она любит. По приходе домой и в последующем она просила мать о продуктах, перечисленных на приеме как любимые.

#### Наблюдение 5.

Пациентка Н.П.Ф., родилась 24.12.76 г. Обратилась 23.10.08 в возрасте почти 32 лет по направлению врача-репродуктолога с диагнозами: гипоменструальный синдром, ановуляторный цикл, хронический эндометрит с аутоиммунным компо-

нентом, астеновегетативный синдром. Пациентка замужем 7,5 лет, но предохраняться перестала лишь порядка 1 г. тому назад. Преобладала гормональная контрацепция. Созрела в 12 лет. До замужества 2 аборта: в 22 и 24 года. Цикл 28 (2-3) дней. При описании его пациентка подтверждает диагноз гипоменструального синдрома. В ПМС иногда масталгия, нагрубание молочных желез, резкие нарушения в психоэмоциональном статусе, заключающиеся в колебаниях от обидчивости и слез до того, что «бросается на людей». Неврастеническая симптоматика с истероидным компонентом просматривается и в процессе общения с пациенткой, хотя, будучи воспитанным человеком, она старалась сдерживаться. Обнаружены гарднерелла и уреоплазма. В массе противоречивых определений концентрации эстрогенов, прогестерона, тестостерона, пролактина и т.д. не улавливается отчетливой патологии. В последние 1,5-2 года отмечает резкое падение либидо, ранее тоже невысокое, отсутствие оргазмов.

Конституционально – тонкокостна, астенична, гипотоник с умеренными ортостатическими эпизодами, холодными кистями и стопами, «мерзлячка». Корректирует природную астению плаванием в бассейне (проплывает 1200 – 1400 метров за 40 мин, владеет разными стилями), катанием на фигурных коньках. Отмечались анемии. Тем не менее, работоспособна, увлечена специальностью. Быструю утомляемость отрицает. Из прочих данных следует отметить склонность к запорам, чаще всего корректируемую диетически, метеоризм с ощущением дискомфорта, иногда даже болей по ходу толстого кишечника. Частые простудные заболевания, до 4-6 раз в год, точнее, чувствует себя постоянно простуженной. Формы проявления ОРВИ: ринит, фарингит, тонзиллит, бронхит без высоких температур. В прошлом году перенесла тяжелую бронхопневмонию с температурой до 40°C (2-недельный курс антибиотиков).

Сложность этого случая заключалась еще и в том, что пациентка по специальности врач-эндокринолог, глубоко убежденная в высочайшей значимости анализов, но даже для себя не составившая целостную картину, некий портрет холодноватой, астеничной, анемичной женщины, несколько поздно озаботившейся проблемой материнства. В целом не самокритична. Умна, расчетлива, профессионально неплохо образована. Несмотря на грамотные ответы, правильную тональность в сотрудничестве на деликатную тему (вежлива, хорошая лексика), за кадром интуитивно определялось скептическое отношение к возможностям фитотерапии, к «этим самым травкам». Говоря о своем желании иметь ребенка, дважды срывалась на слезы. Профессионально права в том отношении, что определяет себя как невротика, причем невротическую симптоматику во многом обуславливает бесплодие. В то же время пациентка убедилась в неэффективности всех ранее проведенных схем

гормональной терапии. Морально готова даже к ЭКО. Пришлось преодолевать тщательно скрытое недоверие кратким профессиональным экскурсом в биологическую, теоретическую (теория СНПС) и практическую обоснованность фитотерапии женского бесплодия.

Через 2 месяца и 20 дней пациентка появилась с просьбой продолжить фитотерапию. За это время ни разу не болела ОРВИ даже в легкой форме, повысилась либидо, почувствовала себя сексуально более полноценной. Отмечает энергизирующее влияние фитотерапии, ее месячногонный, умеренный диуретический эффекты, преодолены запоры и метеоризм, повысился аппетит. Если первый сбор имел целью подготовку пациентки, устранение экстрагенитальных препятствий зачатия и нормализацию регул, то во второй сбор включено значительное количество растений, способствующих зачатию (отмечены звездочкой).

#### Рецепт №5

*Корень солодки уральской	20,0
*Надз. часть Melissa лекарственной	10,0
*Надз. часть тимьяна ползучего	10,0
*Корень дягиля лекарственного	10,0
*Надз. часть кирказона слабого	10,0
*Корень элеутерококка колючего	20,0
*Корень левзеи сафлоровидной	20,0
*Корень родиолы розовой	10,0
*Плоды лимонника китайского	20,0
*Надз. часть очитка пурпурного	10,0
*Корневище валерианы лекарственной	20,0
*Корневище имбиря лекарственного	10,0
*Корневище куркумы ароматной	10,0
*Мускатный орех	10,0
*Бадьян	10,0
*Надз. часть спаржи лекарственной	10,0
*Надз. часть повилики европейской	10,0
*Лист шалфея лекарственного	30,0
Лист кипрея узколистного	40,0
Лист ослинника двулистного	20,0
*Надз. часть ортилии однобокой	20,0
*Надз. часть сурепки обыкновенной	10,0
*Обсемененные верхушки крапивы двудомной	20,0
*Лист крапивы двудомной	20,0
*Надз. часть любистока лекарственного	10,0
*Корень сельдерея пахучего	10,0
*Семя аниса обыкновенного	10,0
Семя фенхеля обыкновенного	10,0
Семя укропа душистого	10,0
Надз. часть петрушки огородной	10,0
Семя тмина обыкновенного	10,0
Надз. часть черноголовки обыкновенной	20,0
Ряска маленькая	20,0
*Корневище аира болотного	10,0
*Корень девясила высокого	10,0
*Лист девясила высокого	10,0
Лист смородины черной	20,0
*Лист манжетки обыкновенной	10,0

*Надз. часть горца птичьего	30,0
*Плоды боярышника кровавокрасного	20,0
*Плоды шиповника коричневого	40,0
*Лист облепихи крушиновой	20,0
*Шишковаягоды можжевельника обыкновенного	10,0
Хвоя можжевельника обыкновенного	10,0
Лист малины обыкновенной	20,0
*Надз. часть череды трехраздельной	20,0
*Надз. часть зверобоя продырявленного	30,0
Цветки лабазника вязолистного	20,0
Лист лабазника вязолистного	20,0

Приготовление и применение по образцу предыдущих рецептов. На следующем месяце фитотерапии, в феврале 2009 г. наступила беременность. При угрозах выкидыша к фитотерапии не прибегала. Родила мальчика, обращалась однократно с просьбой о повышении лактации. К настоящему времени контакта нет.

#### Наблюдение 6.

Больная М.Т.Ю. Родилась 23.1.1978. Обратилась в ИМЧ РАН 27.12.06 в 28 лет. В течение 4-5 лет (если не более) болеет РС. Однократная госпитализация во 2-ю гор. больницу по поводу рецидива ретроульбарного неврита и различных сенсорных расстройств. Диагноз подтвержден МРТ. При тщательном опросе припоминает, что еще в 17 лет «отказывала правая стопа и икроножная мышца». Последние 5 лет часты самопроходящие обострения с летучими сенсорными расстройствами (онемения, мурашки, «отлеженная» рука, режущие нарушения зрения), хотя были и кратковременные двигательные нарушения: «отнималась в течение 5 дней правая рука», бывали умеренные ощущения нарушения координации: «нетвердо хожу». Больная в позе Ромберга устойчива, атаксии нет. Визуально производит впечатление нормостеника, нет дефицита массы: 52 кг при росте 158 см. Однако жалуется на головокружения, частые ортостатические эпизоды, холодные кисти и стопы, быструю утомляемость, постоянное чувство усталости. Обычное АД 90/60 мм ртутного столба. Подвержена ОРВИ, которыми болеет не менее 3 раз в году с температурами до 38°C. Считает себя «звонком». Не выносит жару, духоту, что типично для больных РС, но запрещенную ей неврологами баню любит. Пищевые (и эстетические) вкусы сформированы, сознательно потребляет зелень, овощи, фрукты, не исключая другие виды пищи. Диспептической симптоматики нет. Крепит, запоры до 2 дней. Для того чтобы быть здоровой плавает в бассейне, делает зарядку, крутит педали велотренажера.

В гинекологическом статусе в основном без особенностей. Цикл 30 (5) дней. В ПМС «чудовищные» с полового созревания (12 лет) мигрени в течение суток, не купируемые анальгетиками и спазмолитиками, до невыхода на работу, а также раздражительность с

высокой агрессией, реже со слезами. В первый день менструаций боли в низу живота. Большую беспокоят стойкие многочисленные acne vulgaris (симптом гиперандрогении). В соответствии с этим либидо повышено, инстинктивно кокетлива, избалована, растягивает слова, детская речь. Замужем 4 года. Страстно хочет ребенка, хотя неврологи обрекают на бездетность. Прошла многочисленные обследования у гинекологов, эндокринологов, репродуктологов, отрицающих наличие патологии, но ставящих диагноз первичного бесплодия.

В психоэмоциональном статусе сама выделяет депрессивное состояние, поддерживаемое пониманием тяжести заболевания, запретом неврологов иметь детей, в последующем дорожно-транспортным происшествием, в котором муж задавил человека, и сокращением на работе 2 года тому назад (персистирующие стрессы с реактивным неврозом). Закончила институт точной механики и оптики, но работала не по специальности.

За 3 года постоянной фитотерапии пациентка отметила энергезирующий эффект, практически не устает, почти не болеет ОРВИ (единичные легкие эпизоды), нет головокружений, ортостатических явлений, возросла физическая выносливость, стали теплыми и даже горячими конечности, купированы запоры, альгоменорея, значительно снизилась частота, длительность и интенсивность мигреней. Особо радует пациентку отсутствие вульгарных угрей. Стала спокойнее даже в ПМС. Никаких признаков заболевания РС нет в течение всех 3 лет фитотерапии, в отличие от почти постоянных сенсорных расстройств в течение 4 лет до нее. МР-томография подтверждает отсутствие отрицательной динамики. На фоне лечения настоем последнего сбора (с 12.10.09) наступила беременность, срок которой к середине февраля 2010 г. определялся как 7-8 недель. Приводим состав сбора, включающего многочисленные растения с антидеструктивным, церебропротективным, иммунокорригирующим, десенсибилизирующим, дегидратирующим, противовоспалительным, слабительным и прочими направленностями действия, но также способствующие зачатию (отмечены, как и в предыдущих сборах, звездочкой).

### Рецепт №6

#### Сбор 1

*Корень солодки уральской	30,0
*Корень диоскореи бататной	20,0
*Корень сельдерея пахучего	10,0
*Надз часть любистока лекарственного	10,0
*Корневище айра болотного	20,0
*Корень девясила высокого	10,0
*Надз. часть девясила высокого	10,0
*Кора коричневого дерева (корица)	20,0
*Корневище имбиря лекарственного	10,0
*Корневище куркумы высокой	10,0

*Корень элеутерококка колючего	20,0
*Корень аралии высокой	10,0
*Семя лимонника китайского	10,0
*Корень левзеи сафлоровидной	10,0
*Корень родиолы розовой	10,0
*Олиственные ветви плюща обыкновенного	10,0
*Надз. часть петрова креста чешуйчатого	10,0
*Надз. часть ортилии однобокой	10,0
*Надз часть грушанки круглолистной	10,0
*Надз. часть плауна булавовидного	10,0
Корень лопуха большого	20,0
Корень одуванчика лекарственного	20,0
*Лист кассии остролистной	20,0
Кора крушины ломкой	20,0
*Семя льна посевного	30,0
Надз. часть хвоща полевого	20,0
Надз. часть василька лугового	30,0
*Шишковаягоды можжевельника обыкновенного	10,0
Хвоя можжевельника обыкновенного	10,0
Лист вахты трехлистной	20,0
Надз. часть шикши черной	20,0
Надз. часть вереска обыкновенного	20,0
Корневище сабельника болотного	30,0
Плоды рябины обыкновенной	10,0
Надз. часть чины луговой	30,0
*Надз. часть бодяка болотного	30,0
Надз. часть осота полевого	10,0
Побеги багульника болотного	20,0
Побеги черники обыкновенной	20,0
*Надз. часть пастушьей сумки	30,0

#### Сбор 2

*Корневище валерианы лекарственной	20,0
*Бадьян	10,0
*Мускатный орех	10,0
*Плоды аниса обыкновенного	10,0
*Бутоны гвоздичного дерева (гвоздика)	10,0
*Надз часть мяты луговой	10,0
Надз. часть душицы обыкновенной	10,0
Плоды калины обыкновенной	20,0
*Надз часть сурепки обыкновенной	10,0
*Надз. часть полыни эстрагон	10,0
*Надз. часть полыни горькой	10,0
*Надз. часть полыни обыкновенной	10,0
*Надз часть манжетки обыкновенной	10,0
Надз часть черноголовки обыкновенной	20,0
Лист ивы козьей	10,0
Лист малины обыкновенной	20,0
Лист ежевики сизой	10,0
*Надз часть череды трехраздельной	20,0
*Цветочные корзинки календулы лекарственной	10,0
Цветочные корзинки ромашки лекарственной	20,0
*Лист шалфея лекарственного	20,0
*Лист липы сердцевидной	20,0
*Надз. часть зверобоя продырявленного	20,0
Цветки лабазника вязолистного	20,0
Лист лабазника вязолистного	20,0

Плоды боярышника кровавокрасного	10,0
*Надз. часть герани лесной	30,0
*Надз. часть вероники длиннолистной	20,0
Надз. часть розмарина лекарственного	10,0
Надз. часть чистотела большого	10,0
Надз. часть короставника полевого	30,0
Лист одуванчика лекарственного	10,0
*Надз. часть подмаренника северного	10,0
Лист смородины черной	10,0
Лист кипрея узколистного	30,0
Надз. часть купыря лесного	20,0
*Надз. часть пустырника пятилопастного	20,0
*Надз. часть тысячелистника обыкновенного	20,0
Надз. часть базилика камфарного	10,0
Плоды облепихи крушиновидной	10,0
Надз. часть марьянника дубравного	10,0
*Плоды шиповника майского	40,0

Приготовление и применение см. в рецепте №1. Параллельно назначено 2 таблетки (0,4) алтайского мумие утром. Никаких симптомов токсикоза, вкусовых прихотей не отмечает. Чувствует себя лучше, чем до беременности. Изредка лечится у нашего мануального терапевта по поводу остеохондроза в шейном отделе позвоночника.

### Заключение

Сегодня в нашем активе несколько сотен наблюдений положительного гонадотропного действия фитотерапии у больных нервными и прочими, к примеру, психосоматическими заболеваниями. Поскольку основной нашей задачей был поиск эффективных методов лечения больных РС, цереброваскулярной болезнью, наше внимание не было приковано исключительно к нормализации функций эндокринных желез, что в реалиях является одним из существенных компонентов достижения положительного терапевтического эффекта. Только частая повторяемость положительного гонадотропного эффекта фитотерапии позволила нам расценить этот феномен как подтверждение закона единства биогеоценоза, в котором растения и животные включены в звенья репродукции друг друга. В небольших модельных группах мы уже специально добились преодоления бесплодия, нормализации цикла, чтобы удостовериться в наличии биологической заинтересованности многих растений в нашем размножении. Синтетические медикаменты, большинство которых оказывает агрессивное, токсическое, антигонадотропное, иммуносупрессивное действие, такой заинтересованности не имеют. В случаях постоянного подавления интеллектуальных, творческих, сексуальных потенций больного транквилизаторами, нейролептиками, антиконвульсантами, медиаторными ядами и другими ксенобиотиками мы преодолевали их токсическое воздействие за счет

фоновых для растений детоксикационных свойств, обзор которых был нами сделан целенаправленно [5]. Нарушения менструального цикла при персистирующих стрессах корректируются за счет стресс-лимитирующих свойств многих растений [3,9,10,11,12,19]. Обзор более 250 видов, применяемых при аменорее, женском бесплодии, позволил нам отметить **полигландулярное** их действие: использование при сахарном диабете, нарушениях функции щитовидной железы, надпочечников, в частности, спровоцированное стероидной терапией. Многомеханизменность действия лекарственных растений легко объясняется с позиций теории СНПС, в характеристику которого входит не только мобилизация иммунной [4,13,14,19], детоксикационной [5], антиоксидантной, антигипоксантной, противоальтеративной защиты [2,16], но и нормализация эндокринной регуляции жизнедеятельности организма [12].

Ассимиляция концептуальных позиций и арсенала фитотерапии традиционных медийн стран Азии позволила отметить отработанное тысячелетиями использование лекарственных свойств пряностей, ягод и фруктов, что было применено (см. рецепты сборов) в собственной практике [6,7,13,18,20,21]. Логика заинтересованности пищевых растений в нашем размножении проста: мы выращиваем то, что мы поедем, животные разносят семена, к примеру, тех же ягод. Существенным моментом для достижения высокого лечебного эффекта было усвоение поликомпонентности индивидуально подбираемых сборов, утвержденное в XI в. врачом-энциклопедистом Авиценной в ирано-таджикской традиционной медицине [1], основным трактатом тибетской медицины «Чжуд-ши» [18], многочисленными источниками китайской традиционной медицины с 3,5 тысяч лет до н.э. О необходимости применения композиций лекарственных растений писал великий армянский бжшкет (ученый врач) Амирдовлат Амасиаци (XV в.) в труде с пророческим названием «Ненужное для неучей» [2], в котором он уделил много внимания растениям, оптимизирующим функции половых желез, помогающим преодолеть бесплодие.

Использование широкого арсенала лекарственных растений позволяет не только получить положительные результаты при лечении больных неврологического профиля, но и преодолеть нарушения функций яичников, в ряде случаев - первичное женское бесплодие. Экономически фитотерапия и другие аддитивные методы натуротерапии (гирудотерапия, мануальная терапия, элементы апитерапии) более доступны широкому контингенту больных. В сочетании с высокой эффективностью этот аспект позволяет считать фитотерапию перспективным направлением в повышении рождаемости и преодолении демографического кризиса.

## Литература

1. Абу Али ибн Сина. Канон врачебной науки. Ташкент, 1996, Т. X. – 317 с.
2. Амасиаци Амирдовлат. Ненужное для неучей. М., 1990. – 879 с.
3. 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. – 487 с.
4. Барнаулов О.Д. Женьшень и другие адаптогены. Лекции по фитотерапии. СПб., 2001. – 138 с.
5. Барнаулов О.Д. Детоксикационная фитотерапия или противоядные свойства лекарственных растений. СПб., 2007. – 410 с.
6. Барнаулов О.Д., Поспелова М.Л., Барнаулова С.О., Бенхаммади А.С. Лекарственные свойства пряностей. СПб., 2001. – 239 с.
7. Барнаулов О.Д., Бенхаммади А.С., Поспелова М.Л., Писковацков Д.В. Лечебные свойства фруктов и ягод. СПб, 2006. – 239 с.
8. Барнаулов О.Д., Поспелова М.Л. Фитотерапия в неврологии. Лекции по фитотерапии. СПб, 2009. – 319 с.
9. Брехман И.И. Женьшень. Л., 1957. – 182 с.
10. Брехман И.И. Элеутерококк. Л., 1963. – 186 с.
11. Дардымов И.В. Механизмы действия женьшеня и элеутерококка. Дисс. ... докт. мед. наук. Л., 1987. – 341 с.
12. Кит С.М., Турчин И.С. Лекарственные растения в эндокринологии. Киев, 1986. – 80 с.
13. Лад В., Фроули Д. Травы и специи. М., 1997. – 303 с.
14. Лазарев Н.В. Стимуляция лекарственными средствами сопротивляемости организма к инфекциям. Казанский мед. журн. 1961; 5: 17-12.
15. Лазарев Н.В., Люблина Е.И., Розин М.А. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости. Патол. физиол. и экспер. терапия. 1959; 5: 16-21.
16. Поспелова М.Л. Экспериментальное обоснование и клиническая оценка эффективности фитотерапии больных дисциркуляторной энцефалопатией. Дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 2000. – 172 с.
17. Трескунов К.А. Записки фитотерапевта. Книга первая. М., 2002. – 207 с. Книга вторая. М., 2003. – 224 с.
18. Чжуд-ши. Канон тибетской медицины. (Перевод с тибетского, предисловие, примечания, указатели Д.Б. Дашиева.) М., 2001. – 766 с.
19. Шанин С.Н. Изменение резистентности организма при стрессе и их коррекция фитопрепаратами. Дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 1996. – 149 с.
20. Froweley D. Ayurvedic healing. Delhi, 1995. – 368 p.
21. Tibetan medical paintings. London, 1992, v.1, 170 p., v.2, 336 p.

*Поступила в февраль 2010 г.*



---

## **ДОРОГОСТОЯЩЕЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ: ВЗГЛЯД ПАЦИЕНТОВ И ЭКСПЕРТОВ**

**Я.В. Власов, М.В. Чураков**

Самарский государственный медицинский университет,  
НПП «Социальная механика»

## **THE EXPANSIVE MEDICINAL ENSURING: THE VIEW OF PATIENTS AND EXPERTS**

**Y.V. Vlasov, M.V. Churakov**

The Samara State Medical University,  
NPP «The Social Mechanics» (Research and Production Enterprise)

---

Будущее российского здравоохранения во многом определяется тем, какие механизмы предоставления услуг требуемого качества будут для населения наиболее эффективными. Многие действия сейчас диктуются необходимостью увязывания государственных гарантий с имеющимися финансовыми ресурсами. Это, в свою очередь, требует конкретизировать медицинские стандарты, виды, объем, порядок и условия оказания медицинской помощи, а также определить порядок предоставления льгот с учетом потребностей целевых групп и оптимизации логистики. Более того, переход от медицинской модели инвалидности к социальной, на которую опирается приоритетный национальный проект «Здоровье» (ПНПЗ), предполагает учет ожиданий от здравоохранения со стороны пользователей услуг и всего общества. Важность таких понятий, как человеческие права, достоинство, развитие потенциала, участие и т.д., делает акцент на качестве, как самих услуг, так и на подходе организаций и специалистов, предоставляющих услуги. В этой связи удовлетворенность клиентов – получателей лекарственных препаратов должна быть включена в систему показателей качества и систему мониторинга качества услуг здравоохранения.

На практике обеспечение предоставленных гарантий сталкивается с рядом трудностей. Новая система дорогостоящего лекарственного обеспечения по 7 нозологиям (муковисцидоз, гемофилия, рассеянный склероз, онкогематология, болезнь Гаше, карликовый нанизм, состояние после трансплантации органов) требует тщательной работы по сбору информации о пациентах, по контролю за стоимостью препаратов и услуг в регионе, за поступлением препаратов на склады.

Так, например, несмотря на увеличившийся объем заявок, по итогам первого полугодия 2008 года на аптечных складах невостребованными льготника-

ми оказалось около 40% лекарственных препаратов. А по итогам социологического исследования, проведенного в Самарской области, около 70% льготников заявили о том, что им периодически приходится покупать лекарства, входящие в льготный список, за свой собственный счет.

На выходе всех этих процессов – удовлетворение или неудовлетворение потребностей нуждающихся, для многих из которых перерыв в терапии может стоить усугубления инвалидизации, а в некоторых случаях – жизни. Поэтому необходимо обеспечить обратную связь по оценке качества выполнения программы и причин неудовлетворенности ею среди целевых групп и экспертов по обозначенной проблеме, а также выявить возможности ее улучшения.

В этой связи было проведено социологическое исследование «Дорогостоящее лекарственное обеспечение больных рассеянным склерозом: взгляд пациентов и экспертов», с этой целью было произведено исследование удовлетворенности пациентских и экспертных групп программой обеспечения населения дорогостоящими лекарствами и участием общественности в общественной экспертизе программы «7 нозологий» (на примере заболевания «рассеянный склероз»).

В исследовании принимали участие пациенты – 1400 человек, имеющих право на получение дорогостоящего лекарственного обеспечения в связи с диагнозом «рассеянный склероз». Из них 1146 человек – получатели льготных лекарств по программе «7 нозологий» из 7 федеральных округов (23 субъектов РФ). В том числе 65,4% из опрошенных получают льготные лекарства с 2007 года и ранее, 33,5% – с 2008 года. Две трети (62,9%) опрошенных пациентов наблюдаются в данный момент в поликлиниках по месту жительства. Около 17% респондентов наблюдаются в специализированных центрах и областных стационарах.

Экспертами являлись - 21 человек из 7 субъектов РФ (Москвы, Санкт-Петербурга, Самарской области, Свердловской области, Хабаровского края, Новосибирской области, Ростовской области). Среди них: 9 представителей общественных организаций, 8 представителей органов управления здравоохранением и учреждений здравоохранения, 4 представителя аптечных и фармацевтических организаций.

Массированная информационная кампания вокруг программы обеспечения дорогостоящими лекарственными средствами (ЛС) сформировала некоторый уровень осведомленности пациентов о программе «7 нозологий» (далее - Программе). Тем не менее, почти половина пациентов – больных рассеянным склерозом (далее РС), являющихся получателями дорогостоящих ЛС, ничего о ней не знают.

Уровень информированности пациентов – больных РС - сильно различается по федеральным округам. Соответственно, в областях с низкой информированностью пациентов о правах на льготное лекарственное обеспечение имеются условия для реализации этих прав не в полном объеме.

Основными каналами получения информации о льготном лекарственном обеспечении оказались лечащие врачи и общественные организации пациентов. Остальные способы информирования являются лишь дополнительными.

Более половины пациентов – больных РС, имеющих опыт получения ЛС до 2008 года, т.е. до начала действия программы «7 нозологий», отмечают существенное улучшение ситуации с обеспечением их льготными дорогостоящими лекарствами.

Экспертные оценки также подтверждают, что принятие Программы оказало значительное влияние на повышение качества работы с лекарственным обеспечением пациентов с ресурсоемкими заболеваниями. Программа отличается проработанным механизмом и отлаженностью взаимодействия различных звеньев и является некоей «моделью» для построения работы с пациентами по другим заболеваниям.

Высокую эффективность организации льготного лекарственного обеспечения по Программе подтверждает и практика получения лекарственных средств пациентами.

В исследовании зафиксировано, что в 2008 году со случаями отказов и задержек в получении лекарств сталкивалось менее четверти опрошенных, тогда как до принятия программы это явление имело массовый характер. Случаи сокращения дозировки препарата в связи с их недостаточным количеством в аптеках оказались единичными.

В подавляющем большинстве случаев врачи с той ли иной регулярностью проводят осмотр пациента перед выпиской рецепта. Тем не менее, 15,3% респондентов практически никогда не осматриваются перед выпиской новых рецептов.

Со случаями отсроченного обслуживания в аптеках в 2008 году встречалась пятая часть пациентов – больных РС. При этом, в 70% случаев, лекарство приходило в обозначенные аптекой сроки. Аннулировать рецепт приходилось только 3,4% пациентов.

Покупать лекарства за собственные средства с той или иной регулярностью приходилось 8,4 % пациентов, включенных в программу дорогостоящего лекарственного обеспечения. Примерно две трети из них были вынуждены это сделать из-за сбоев в организации обеспечения ЛС. Остальные – по личным причинам.

Несмотря на проработанность механизма реализации Программы, исследование отмечает ряд пробелов в информационном сопровождении. Так, о перечне лекарств, которые выписывают по программе, о том, где эту информацию можно получить, можно ли заменить препарат в случае, если он плохо переносится пациентом, не знает более четверти пациентов с диагнозом «рассеянный склероз».

Опыт реализации Программы показал, что при ее осуществлении возникает ряд трудностей. Перечень основных сложностей, с которым сталкивается пациент – больной РС, включает:

- необходимость стоять в общей очереди в поликлинике и в аптеке,
- большое количество согласований для получения рецепта,
- удаленность аптеки, в которой можно получить лекарство,
- необходимость ежемесячно получать рецепт на льготное лекарство,
- несвоевременность поставок ЛС в аптеки,
- отказы в назначении лекарства и ряд других.

В число основных трудностей, названных экспертами, вошли:

- нормативно-правовая «неустойчивость» программы (ограниченность срока действия, риск сокращения федеральной статьи финансирования, «замораживание» права на ЛС на время пребывания в стационаре),
- неотработанность процедуры введения пациента в Регистр (длительность, ошибки при оформлении документов, неоперативное обновление информации),
- сбой при формировании региональных заявок на выделение ЛС (наличие определенного лимита и отсутствие предварительной информации о нем, приоритет экономии средств, отсутствие права общественных организаций пациентов на участие в подписании заявок),
- сбой в процедурах лекарственного обеспечения в регионах (непроработанность механизма формирования и «движения» регионального «листа ожидания», выделение средств без учета распространенности нозологий в территориях, накладки с поставками препаратов, ограниченность местных бюджетов в создании резерва),

– непроработанность механизмов распределения препаратов (отсутствие возможностей перераспределения лекарств между территориями внутри региона, длительность процедуры перераспределения лекарств между аптеками),

– организационные накладки с выпиской рецептов (невозможность попасть к врачу вовремя, незнание врачами порядка выписки рецептов, возможностей замены препаратов на аналоги, разница в требованиях к обозначению дозировок в рецептах, низкий уровень подготовки специалистов в поликлиниках, районных больницах),

– недоработки в организации работы с пациентами (отсутствие единой информационной базы пациентов в регионе, отсутствие специализированных центров в регионах, излишние функции контроля за пациентами у врачей),

– плохая система информирования пациентов.

Преодоление обозначенных препятствий может быть предметом совместных усилий. Тройку лидеров рейтинга включенности различных институтов в решение проблем больных РС по организации льготного лекарственного обеспечения составили - медучреждения, органы управления здравоохранения и социального развития и общественные организации пациентов, в т.ч. Уполномоченные Общественные Эксперты (УОЭ).

Уровень информированности о работе Уполномоченных Общественных Экспертов чуть ниже среднего, однако, это достаточно высокий показатель для полуторогодичного срока активной работы этого института. Кроме того, пациенты, осведомленные о содержании работы УОЭ, дают достаточно высокие оценки результативности его работы.

Перспективы совершенствования механизмов дорогостоящего лекарственного обеспечения лежат в рамках нескольких направлений:

– нормативно-правовое совершенствование механизмов работы Программы (принятие закона о пра-

ве на «дорогостоя», расширение перечня нозологий, создание механизмов изменения перечня льготных препаратов – включения новых аналогов, сопутствующих препаратов),

– доработка организационных механизмов Программы (процедур выписки рецептов, получения лекарств пациентами, формирования Регистра),

– улучшение системы информирования пациентов (о Программе, о препаратах, об особенностях заболевания, об аптеках, об изменениях в организации и процедурах лекарственного обеспечения и пр.),

– повышение квалификации медперсонала (в вопросах особенностей течения заболеваний, этики, в процедурных и нормативно-правовых вопросах лекарственного обеспечения и пр.),

– повышение эффективности контроля за дорогостоящим лекарственным обеспечением (включение представителей общественных организаций, усиление роли медицинского экспертного совета),

– изменение системы поддержки и сопровождения пациентов (организации правовых школ для пациентов, создание системы «многопрофильных бригад» врачей для работы с пациентами, создание специализированных медицинских и реабилитационных центров).

Общий уровень информированности пациентов – больных рассеянным склерозом о Программе представляется весьма средним. Так лишь каждый пятый (20,8% из опрошенных) смог высоко оценить свою осведомленность. Сдержанные оценки по этому вопросу дали 34,7% респондентов. И, соответственно, чуть менее половины сообщили, что почти ничего не знают о программе «7 нозологий».

Существенны различия в уровне информированности пациентов о Программе в разных федеральных округах. Так, осведомлено о Программе подавляющее большинство опрошенных на Северо-западе и Дальнем Востоке. Больше всего неинформированных в Поволжье.

### Насколько хорошо Вы информированы о программе обеспечения дорогостоящими лекарствами "7 нозологий" ?



Рис.1. Уровень информированности о программе «7 нозологий»

Таблица 1.

## Информированность пациентов о программе «7 нозологий» по федеральным округам

Насколько хорошо Вы информированы о программе обеспечения дорогостоящими лекарствами «7 нозологий»?	Федеральный округ							Всего
	ЦФО	СЗФО	ПФО	ЮФО	УФО	СФО	ДФО	
Хорошо знаю эту программу и то, что она предполагает	16,9	41,0	13,0	33,8	14,4	14,3	25,4	20,8
Что-то знаю, что-то не знаю	39,0	<b>57,0</b>	27,2	30,2	38,5	34,8	<b>55,2</b>	34,7
Почти ничего не знаю об этой программе	42,4	2,0	<b>58,8</b>	35,6	46,2	<b>50,3</b>	19,4	43,8
Загрудняюсь ответить	1,7	0,0	0,9	0,4	1,0	0,6	0,0	0,7
<b>ИТОГО</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Больные рассеянным склерозом, которые сейчас являются получателями дорогостоящих лекарств по Программе, получили информацию о ней из разных источников. Большая часть респондентов (70,3%) узнали о Программе от лечащего врача. Примерно до пятой части опрошенных информация была донесена представителями общественных организаций пациентов, занимающихся проблемами больных рассеянным склерозом. Эти два канала распространения сведений лидируют со значительным отрывом.

Для 8,4% респондентов источником информации стало взаимодействие с представителями органов управления здравоохранения.

Практически одинаковыми по значимости для получателей дорогостоящих лекарств выступили такие источники информации, как:

- общение с другими больными, получающими такие лекарства (7,6%),
- самостоятельный поиск информации (7,5%),
- взаимодействие с Уполномоченным Общественным Экспертом (7,3%).

Больные РС, участвующие в программе «7 нозологий» мало знакомы с сайтами и форумами целевых общественных организаций пациентов, которые оказались наименее значимым источником информации о возможности получения дорогостоящих лекарств (0,2%).

В ряде случаев, информация черпалась пациентами из средств массовой информации в ходе взаимодействия со специализированными медицинскими и реабилитационными Центрами и патронажными медицинскими сестрами.

Действующая с 2008 г. программа «7 нозологий» по многим позициям существенно изменила порядок и условия обеспечения дорогостоящими лекарственными средствами. В связи с этим, актуальным в рамках исследования был вопрос, насколько ощутимыми оказались произошедшие перемены для пациентов и как оценивают изменения непосредственные получатели услуг и эксперты в данной области.

В целом, изменения в обеспечении дорогостоящими лекарствами, произошедшие в связи с появлением программы «7 нозологий», оцениваются положительно – об этом свидетельствуют как опрос получателей услуг, так и экспертные интервью.

В общем массиве опрошенных пациентов по семи федеральным округам каждый второй респондент из числа «опытных» (то есть получающих лекарства с 2007 г. и ранее) отметил, что с 2008 г. ситуация с получением льготных дорогостоящих лекарств изменилась в лучшую сторону.

Доля пациентов, оценивших изменения негативно, несущественна и не превышает 6%.

В то же время треть опрошенных пока не увидели и не почувствовали никаких изменений. Это довольно весомая цифра, которая требует пристального внимания.

Анализ данных по округам свидетельствует о том, что ситуация достаточно разнородна. Территории существенно различаются между собой по оценке больными изменений в обеспечении дорогостоящими лекарствами:

- наиболее благоприятная ситуация с точки зрения оценки изменений больными наблюдается в Северо-Западном федеральном округе (подавляющее большинство опрошенных в этом округе положительно оценили произошедшие изменения);

- относительно благоприятная ситуация в оценках пациентами изменений зафиксирована в Сибирском и Южном федеральных округах (доля положительных оценок, в среднем, в два раза превышает долю отрицательных – примерно 60% и 30% соответственно);

- нейтральные оценки изменениям даются пациентами в Центральном, Приволжском и Дальневосточном округах (от 40 до 50% опрошенных не видят никаких изменений, положительные оценки дают, в среднем, около 40% респондентов-жителей данных округов);

**Как, по-Вашему, изменилась ли ситуация с получением льготных дорогостоящих лекарств с 2008 года после того, как начала действовать программа "7 нозологий"?**

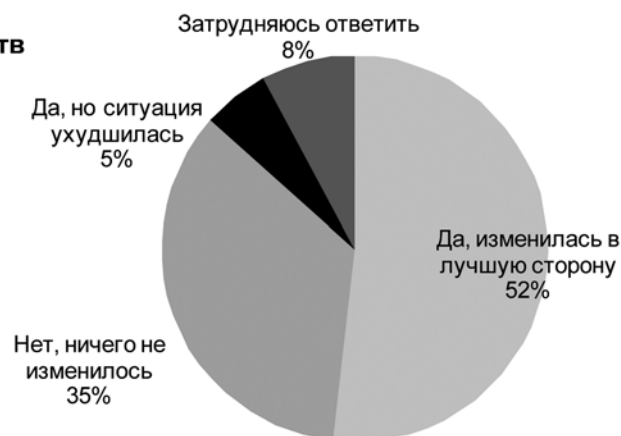


Рис 2. Оценка изменений в обеспечении дорогостоящими лекарствами с 2008 г.

– наибольшее количество негативных оценок прозвучало в Уральском федеральном округе (здесь положительно оценили изменения лишь 16% опрошенных больных, большинство затруднилось в оценках).

Любопытно, что динамика распределения экспертных оценок по федеральным округам не только не совпадает, но является противоположной динамике распределения оценок пациентов.

Лучше всего оценивают ситуацию с обеспечением «дорогостояем» эксперты из регионов, наименее благоприятных с точки зрения больных, и наоборот: самые критичные мнения высказывают эксперты из наиболее благополучных, по мнению пациентов, регионов.

Наиболее критичными в оценке ситуации оказались эксперты Северо-Западного и Сибирского округов: они говорили о многочисленных проблемах в обеспечении дорогостоящими лекарствами.

Самые позитивные оценки ситуации были даны экспертами Уральского ФО: «на сегодняшний день проблемы обеспечения дорогостоящими лекарствами больных ресурсоемкими заболеваниями как таковой не существует... в «Фармации»<sup>1</sup> лежат препараты на полгода вперед – все спокойно», «у больных претензий за 2009 год не было ни одной, за 2008 год – от силы, 3-4».

По общему мнению экспертов, программа «Семь нозологий» выгодно отличается отработанным механизмом и отлаженностью взаимодействия всех компонентов – нормативно-правовой базы, финансовой составляющей, государственных и гражданских институтов – «это одна из тех программ, которая организована нормально. Она отлажена, обеспечена финансово, создана адекватная нормативная база, существует сеть общественных организаций, которые отслеживают реализацию этой программы».

<sup>1</sup> Как уточнил эксперт, это организация, которая занимается обеспечением дорогостоящими лекарственными средствами.

Интересно отметить, что, по отзывам представителей органов управления здравоохранения, в ряде регионов (в частности, в Самарской области) данная программа стала фактически моделью для построения работы с пациентами по другим заболеваниям, там, где это возможно: «мы начинаем проводить такую же схему лечения, ведения больных по другим болезням... сама наработка ведения реестров, сама технология... она помогает, очень много дорогостоящих болезней, на которые мы начинаем технологию перетаскивать...».

Вероятно, разница в позициях пациентов и экспертов относительно динамики ситуации связана с тем, какой была ситуация на территориях до появления Программы и насколько серьезными были улучшения. Ведь не секрет, что в ряде субъектов РФ (например, в Самарской области) ситуация было достаточно благополучной и до появления Программы, в то время как на других территориях (например, Северо-запад) проблема стояла чрезвычайно остро.

Поступила в апреле 2010 г.

**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/см<sup>3</sup>) 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](mailto:office@ihb.spb.ru)

Сайт в Интернете: [www.ihb.spb.ru](http://www.ihb.spb.ru)