

# НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ

## Neuroimmunology

Исследования. Клиника. Диагностика. Лечение

*Ежеквартальный научно-практический  
рецензируемый журнал*

**Том IV, № 3-4, 2006**

Основан в июне 2002 года

**Редакционная коллегия:**

**Главный редактор:** И. Д. Столяров

А. Н. Бойко (1-ый заместитель главного редактора)  
В. В. Белопасов  
О. А. Васильева  
М. М. Герасимова  
Т. В. Давыдова  
Т. Л. Демина  
В. А. Евсеев  
С. В. Магаева  
В. И. Мазуров  
С. Г. Морозов  
Н. Г. Незнанов  
М. М. Одинак  
Б. А. Осетров  
А. М. Петров (ответственный секретарь)  
А. С. Симбирцев  
Н. В. Скрипченко (заместитель главного редактора)  
Т. Н. Соллертинская  
Н. Н. Спирин  
Т. Н. Трофимова  
Т. Е. Шмидт

**Заведующая редакцией**

М. В. Вотинцева

**Редакционный совет:**

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

**Компьютерная верстка**

А. А. Надолинский

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 06.12.06  
Формат 60X88 1/8. печать офсетная  
Усл.печ.л. 10,25. Тираж 1000 экз.  
Отпечатано с оригинал-макета в типографии "Коско"

**Адрес издательства и редакции:**

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

**Обзоры и оригинальные статьи**

**Reviews and Original Papers**

Психонейроиммунология как область психосоматики  
*Магаева С.В., Морозов С.Г., Грибова И.Е.* .....4  
 Psychoneuroimmunology as psychosomatics  
*Magaeva S.V., Morozov S.G., Gribova I.E.*

Современные представления об иммуногенезе полимиозита  
 и дерматомиозита  
*Шабашова Н.В., Алексеева Т.М., Жулёв Н.М., Фролова Е.В.* .....16  
 Modern ideas about immunogenesis of polymyositis  
 and dermatomyozitis  
*Shabashova N.V., Alexeeva T.M., Zhuliov N.M., Frolova E.V.*

Возможности динамической контрастной магнитно-резонансной  
 томографии в нейроонкологии  
*Яковлев С.А., Поздняков А.В., Панфиленко А.Ф., Тютин Л.А.* .....25  
 Potentialities of dynamic contrast enhanced magnetic resonance  
 imaging in neurooncology  
*Yakovlev S.A., Pozdnyakov A.V., Panfilenko A.F., Tyutin L.A.*

Титин, тимома и миастения  
*Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Ветшев П.С., Ипполитов Л.И.* .....31  
 Titin, thymoma and myasthenia gravis  
*Sanadze A.G., Sidnev D.V., Vetshev P.S., Ippolitov L.I.*

Динамика уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам у пострадавших с закрытой черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести  
*Осипова И.В., Пивоварова Л.П., Логинова М.П., Верховский А.И., Куршакова И.В.* .....36  
 The dynamics of the levels of neurotropic autoantibodies in patients with mild brain injury  
*Osipova I.V., Pivovarova L.P., Loginova M.P., Verhovsky A.I., Kurshakova I.V.*

Психофизиологические основы трудностей школьного обучения и оптимизация способов их коррекции  
*Илюхина В.А., Кривоштанова М.Н., Матвеев Ю.К., Чернышева Е.М.* .....43  
 Psychophysiological fundamentals of learning difficulties and optimization of correction methods  
*Ilyukhina V.A., Krivochtcharova M.N., Matveev Yu.K., Chernisheva E.M.*

Перспективы экстренной профилактики клещевого энцефалита у детей  
*Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Тюленева Г.А., Иванова Г.П., Аксенов О.А., Караськова Н.Г., Иванова М.В., Карасев В.В., Пульман Н.Ф., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю.* .....52  
 Outlooks of extra chemoprophylaxis of tick-born encephalitis in children  
*Skripchenko N.V., Morgatskiy N.V., Tyuleneva G.A., Ivanova G.P., Aksenov O.A., Karas'kova N.G., Ivanova M.V., Karasev V.V., Pulman N.F., Vilnits A.A., Gorelik E.Y.*

Взаимосвязь объема и активности очагов поражения в головном мозге (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)) и когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом  
*Минеев К.К., Ильвес А.Г., Катаева Г.В., Прахова Л.Н., Петров А.М., Резникова Т.Н., Поздняков А.В., Столяров И.Д.* .....57  
 The relationship of brain lesions volume and activity (MRI-data) and cognitive disturbances in multiple sclerosis patients  
*Mineev K.K., Ilves A.G., Kataeva G.V., Prakhova L.N., Petrov A.M., Reznikova T.N., Pozdnyakov A.V., Stolyarov I.D.*

**В помощь практическому врачу**

**Guidelines for practitioners**

Мигрень – еще одна мишень для лечения кортексином  
*Иzzати-заде К.Ф., Лодочникова Л.Н., Шутов А.А.* .....63  
 Migraine - one more target for Kortexin treatment  
*Izzati-zade K.F., Lodochnikova L.N., Shutov A.A.*  
 Сравнительная характеристика гигиенических средств ухода у пациентов  
 с рассеянным склерозом, страдающих нарушениями функции тазовых органов  
*Артемюк Н.И., Абдурахманов М.А., Куренков А.В.,  
 Ильвес А.Г., Никифорова И.Г., Тищенко М.Е.* .....71  
 The comparison of hygiene remedies for multiple sclerosis patients with bladder dysfunctions  
*Artemuk N.I., Abdurahmanov M.A., Kurenkov A.V., Ilves A.G., Nikiforova I.G., Tishenko M.E.*

**Вопросы организации медико-социальной помощи**

**Organization of medical-social assistance**

Системный подход в реализации мероприятий по реабилитации больных  
 рассеянным склерозом  
*Власов Я.В., Повереннова И.Е., Вишняков Н.И., Петрова Н.Г.,  
 Никифорова И.Г., Столяров И.Д.* .....74  
 Systemic approach in multiple sclerosis patients' rehabilitation  
*Vlasov Ya.V., Poverennova I.E., Vishnyakov N.I., Petrova N.G., Nikiforova I.G., Stolyarov I.D.*

**Конференции, симпозиумы**

**Conferences, symposiums**

IV Российская конференция “Нейроиммунопатология” .....80  
*IV Russian Conference “Neuroimmunopathology”*

Некоторые аспекты лечения и диагностики рассеянного склероза  
 (по материалам XXII КонгрессаECTRIMS), Мадрид, 26-30 сентября 2006 года  
*Столяров И.Д.* .....82  
 Some aspects of treatment and diagnostics of Multiple Sclerosis (data from XXII  
 Congress of the European Committee for treatment and research of multiple sclerosis),  
 Madrid, September 26-30, 2006  
*Stolyarov I.D.*

**Юбилеи**

**Jubilees**

К юбилею профессора И.А.Завалишина.....85  
*Professor I.A.Zavalishin' jubilee*

**Конференции в области неврологии и иммунологии (2007).....86**  
**Conferences on neurology and immunology (2007)**

**Правила для авторов.....88**  
**Instructions for Authors**

**Некрологи**

**Obituaries**

Памяти В. И. МакДональда .....90  
*In memory of W. I. MacDonald*

## Психонейроиммунология как область психосоматики

**С.В.Магаева<sup>1</sup>, С.Г.Морозов<sup>2</sup>, И.Е.Грибова<sup>2</sup>**

1 – ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва,

2 – ГКБ № 29 им. Н.Э.Баумана Департамента здравоохранения Москвы

## Psychoneuroimmunology as psychosomatics

**S.V.Magaeva<sup>1</sup>, S.G.Morozov<sup>2</sup>, I.E.Gribova<sup>2</sup>**

1 – Institute of General Pathology and Pathophysiology, RAMS, Moscow,

2 – Municipal Hospital N 29, Moscow

**В обзоре приводятся клинические и экспериментальные данные о влиянии психической сферы на функции иммунной системы. Рассматриваются механизмы опосредования психических влияний аппаратом нервной регуляции функций иммунной системы. Анализируются пути передачи этих влияний в иммунокомпетентные органы и механизмы их восприятия иммунными клетками. Представлено обоснование психонейроиммунологии в аспекте психосоматической физиологии. Обсуждаются возможности психонейроиммунокоррекции.**

Ключевые слова: психонейроиммунология, психосоматика.

**The current status of the psychoneuroimmunology is analyzed as a topic of the psychosomatical physiology. The clinical and experimental data are presented to ground the psychological influences on the immune system function. The neurophysiological mechanisms of these actions are discussed.**

Key words: psychoneuroimmunology, psychosomatics.

Область психонейроиммунологии (психоиммунологии) относится к психосоматической физиологии, изучающей влияние психики на функции висцеральных систем. Общеизвестно влияние психики на функции сердечнососудистой, эндокринной системы, системы дыхания, пищеварения, выделения. Осознание того, что принципы психосоматики распространяются и на иммунную систему, пришло с некоторой задержкой в связи с отсутствием стационарной иннервации иммунокомпетентных клеток. В последние десятилетия установлены механизмы опосредования нервных и нейрогуморальных влияний на функции иммунной системы [13, 45], и обоснованы представления о механизмах взаиморегуляции функций нервной и иммунной систем [16, 18, 26, 63].

К настоящему времени установлена взаимозависимость особенностей проявления психической сферы и иммунологических реакций, что создает реальные основы для развития концепции психонейроиммуносоматики как области психосоматической физиологии и медицины.

### **Зависимость иммунологической реактивности от психической сферы.**

Показана зависимость иммунологических реакций от состояния областей коры, осуществляющих когнитивные функции.

Повреждение фронтальной коры приводит к снижению экспрессии ряда рецепторов в макрофагах селезенки, что может свидетельствовать о влиянии психической сферы на антиген-презентирующие клетки [61]. Выявлена зависимость количества циркулирующих CD4+ лимфоцитов от состояния фронтальной коры. Так называемая ментальная стимуляция дорсолатеральной фронтальной коры у здоровых людей приводит к увеличению численности этого пула лимфоцитов в крови. В опытах на бестимусных мышках *nude* обнаружена корреляция между иммунонекомпетентностью и редукцией фронтальной коры. Трансплантация тимуса приводила к нормализации толщины фронтальной коры и восстановлению функций иммунной системы [42].

Выявлена возможность изменения иммунного статуса у интактных животных при их содержании с особями, пребывавшими в состоянии тревожности. Это явление расценивается как «эмоциональный резонанс» [28].

Имеются данные о влиянии долговременных положительных эмоций на параметры иммунного статуса. В исследовании, проведенном на здоровых людях, показано, что активное переживание юмористических ситуаций, воспроизводимых на видеозаписи в течение часа, обусловило увеличение численности активированных Т-клеток,

повышение активности NK и цитотоксичности Т-лимфоцитов. Эффект сохранялся на протяжении 12 часов [34].

Обнаружена корреляция между особенностями некоторых иммунологических параметров с так называемыми общими способностями личности, определяемыми по версии ориентировочного теста Вандерлинка. В это понятие входят оценка способности к обобщению и синтезу материала, быстрота и качество ответа на тест-вопросы, сосредоточенность и возможность переключения с одного вида умственной деятельности на другой. У здоровых студентов-медиков, обладающих относительно низкими «общими способностями», в периферической крови обнаружено большее число моноцитов, в цитоплазме которых содержатся TNF $\alpha$  и TNF $\beta$ , CD8<sup>+</sup>, CD4DR<sup>+</sup> клеток, IgM и циркулирующих иммунных комплексов. Выявлена более значительная пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на митоген по сравнению с лицами оппозитной группы. У женщин с низкими «общими способностями» обнаружено повышенное содержание активированных моноцитов, экспрессирующих DR-антиген по сравнению со студентками, проявившими высокие «общие способности» [1]. Авторы этих исследований полагают, что корреляция особенностей иммунологических показателей с особенностями умственных способностей обусловлена зависимостью процессов мышления и иммунорегуляции от статуса нейроэндокринных и цитокиновых систем мозга. При анализе этих данных целесообразно учесть индивидуальные особенности психоэмоционального стресса, в котором могли пребывать испытуемые. Выявлена зависимость реактивности иммунной системы от типов акцентуации характера [9].

Получены данные о значительном повышении иммунного ответа на гриппозную вакцину у здоровых людей после восьминедельных сеансов медитации, вызывавшей активацию паттерна электрической активности мозга в зонах, связанных с формированием положительных эмоций [40].

Обнаружена активация NK и цитотоксических лимфоцитов под влиянием активации неврологической памяти. Эффект проявлялся в том случае, если иммунциты пребывали в состоянии готовности к стимуляции [48].

Зависимость величины иммунного ответа от формы поведения животных сопряжена с формированием соответствующих

нейротрансмиттерных паттернов в отделах мозга, входящих в структуру физиологических систем поведенческих реакций. Дофамин- и серотонинергическая системы мозга оказывают соответственно иммуностимулирующее и иммунодепрессорное влияние на функции иммунной системы [7]. Показано, что формирование и реализация агрессивного поведения определяются активацией дофаминергических нигростриатной и мезолимбической систем мозга при одновременном снижении активности рафостриатной серотонинергической системы. Участие этих систем в регуляции функций иммунной системы обуславливает соответственно повышение иммунного ответа у агрессивных мышей. Наряду с изменениями активности дофаминергической системы в различных отделах мозга изменяется уровень серотонина и его метаболизм в ядрах шва и иннервируемой им дофаминергической черной субстанции. Повышение иммунного ответа при агрессивном поведении аналогично влиянию агонистов дофаминовых рецепторов второго типа (DA<sub>2</sub>-рецепторы). При агрессивной форме поведения применение агониста DA<sub>2</sub>-рецепторов вызывает ещё более значительное повышение иммунного ответа. Введение агониста DA<sub>2</sub>-рецепторов субмиссивным по типу поведения мышам приводит к увеличению иммунного ответа до уровня реакции мышей-агрессоров [11]. Важно отметить, что при активации дофаминергической системы не изменялся тип поведения. Эти данные могут свидетельствовать об отсутствии непосредственной зависимости величины иммунного ответа от типа поведения и обнаруживают зависимость от изменений нейротрансмиттерного паттерна в структурах нейроиммунорегуляторного аппарата, структуры которого вовлекаются и в процесс формирования паттерна поведенческой реакции.

На модели эмоционального конфликта показано, что у агрессивных мышей активация серотониновых 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов при помощи ДПАТ угнетает иммунный ответ, тогда как блокатор 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов приводил к повышению иммунной реакции. Авторы полагают, что полученные эффекты могут быть связаны с вовлечением различных серотониновых рецепторов в процесс формирования агрессивной и субмиссивной форм поведения [12].

У мышей, проявивших агрессивное поведение в тесте конфронтаций, усиливался

метаболизм серотонина в ядрах шва. При продолжении конфронтаций в ядрах шва и в черной субстанции понижалось содержание метаболита серотонина – 5-ОИУК. Этот период совпадает с повышением способности к иммунному ответу на эритроциты барана, что может быть связано со снижением иммунодепрессивных регуляторных влияний серотонинергической системы и с сопряженной активацией дофаминергической нигростриатной системы, оказывающей активирующие влияния на синтез антител в ответ на антиген. У субмиссивных мышей повышалось содержание серотонина в хвостатом ядре, миндалине, гиппокампе, черной субстанции и гипоталамусе. По мере продолжения конфронтации нарастал уровень серотонина в этих отделах мозга, входящих в структуру центрального нейроиммунорегуляторного аппарата [11]. Показано, что при проявлении субмиссивного и агрессивного поведения происходят различные по своей направленности изменения активности серотонинергических структур в ряде отделов мозга. Обнаружено снижение серотонинергической медиации при аутогенном и индуцированном агрессивном поведении у людей.

Таким образом, активность иммунной системы модулируется психической сферой. Предполагается, что основным экстраиммунным механизмом психонейроиммуномодуляции является формирование соответствующего нейротрансмиттерного паттерна мозга с образованием доминирующей системы [8].

Нейрохимические механизмы изменения когнитивных функций под влиянием IL-2 могут быть связаны с воздействием этого цитокина на метаболизм нейротрансмиттеров. Системное введение IL-2 вызывает повышение утилизации норадреналина в гиппокампе и в префронтальной коре, увеличение уровня нейромедиатора в центральном ядре амигдалы при уменьшении его содержания в голубом пятне [53], где расположены тела норадреналин-синтезирующих нейронов. Иммунологический статус организма при физиологическом психоэмоциональном стрессе.

Характер изменений иммунологической реактивности при психоэмоциональном стрессе в значительной мере определяется индивидуальными особенностями психики, от которых зависит оценка стрессорной ситуации. По своему характеру стресс может быть физиологическим и патологическим, то есть стрессом или дистрессом. Физиологические механизмы, определяющие характер психоэмоционального стресса, связаны с

активностью естественной антистрессорной системы, предохраняющей организм от избыточной реакции и стрессорных повреждений [27]. При внешне одинаковых эмоционально-стрессорных ситуациях у различных индивидов возникает психоэмоциональное напряжение различной силы и длительности, что определяет различные фазы стресса: физиологический стресс, стресс переходных состояний, патологический стресс.

В процессе изучения изменений функций иммунной системы при психоэмоциональном стрессе накоплен большой массив клинических и экспериментальных данных. Результаты иммунологических исследований противоречивы, что может быть связано с отсутствием достаточно информативных сведений о психоневрологическом статусе организма, позволяющих определить характер стресса. Учитывая высокую информативность показателей иммунологического статуса организма, можно полагать, что адаптивный или дизадаптивный характер изменений функций иммунной системы сам по себе может являться критерием физиологического или патологического стресса. В анализе стрессогенных изменений иммунологической реактивности при психоэмоциональном стрессе мы руководствовались этим подходом, опираясь на данные, свидетельствующие о том, что патологический стресс приводит к развитию иммунодефицитного состояния [18].

Психоэмоциональное напряжение часто возникает у здорового человека при интенсивной умственной или физической работе, в условиях дефицита времени и депривации сна, при острых эмоциональных ситуациях, связанных с дебютом или переменой трудовой деятельности, экзаменационной сессией, интенсивными спортивными тренировками и соревнованиями, а также при социальных переменных.

В большинстве случаев люди с большими или меньшими трудностями адаптируются к стрессорной ситуации и сохраняют здоровье и высокую работоспособность или даже приобретают рекордную трудоспособность, обнаруживая новые возможности в разрешении трудных ситуаций, что само по себе свидетельствует о физиологическом характере переживаемого стресса. У здоровых людей, переживающих физиологический психоэмоциональный стресс, возникают преходящие изменения отдельных показателей иммунологического статуса.

Так, в период экзаменационной сессии у студентов может повышаться число В-лимфоцитов и увеличивается уровень иммуноглобулинов в

крови при незначительном снижении числа Т-лимфоцитов [65]. В то же время, по данным других авторов, у практически здоровых студентов, испытывающих чувство тревоги или даже страха (по данным психологического тестирования) наблюдается транзиторное снижение этих показателей, а также уменьшение фагоцитарной активности [59]. Параметры иммунологической реактивности у таких студентов, как правило, восстанавливаются после каникул. Есть данные, что у лиц со стабильным психоэмоциональным статусом показатели иммунологической реактивности и неспецифической противоинойфекционной резистентности в период экзаменационной сессии остаются в пределах нормы или повышаются [59, 65]. Во время подготовки к выпускным экзаменам уменьшается способность Т-лимфоцитов к пролиферации, тестируемая по реакции на митоген, особенно в условиях сокращения времени сна [59]. В то же время напряженная трехсуточная работа операторов при депривации сна не изменяла аналогичный показатель иммунологической реактивности [21]. В группе программистов и операторов, работающих в режиме значительного психоэмоционального напряжения, изменения отдельных параметров иммунологического статуса (повышение уровня IgM, повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов и снижение бактерицидной активности крови) возникали у лиц, заинтересованных в сохранении работы и не обнаруживались у лиц, работающих с меньшим эмоциональным напряжением [44].

При психоэмоциональном напряжении у здоровых людей в период напряженной работы может повышаться активность НК [32, 41]. Эффект сохраняется в течение 5 мин после завершения напряженной умственной работы. При значительном психоэмоциональном напряжении, например, при подготовке к первому парашютному прыжку и после его выполнения или при ожидании плановой операции грыжесечения, значительно снижается активность НК с последующим восстановлением через несколько недель. Относительная кратковременность изменений показателей иммунологической реактивности и сохранение здоровья в стрессорной и постстрессорной ситуациях позволяет полагать о физиологическом характере стресса или характеризовать его как транзиторный стресс переходных между нормой и патологией состояний. Тем не менее, угнетение механизма естественной противоопухолевой защиты является фактором риска заболевания организма при наличии

предрасположенности к злокачественному росту или при воздействии онкогенных патогенов в период психоэмоционального напряжения. Важно отметить, что у людей с высокой способностью к адаптации к стрессорным факторам активность НК не изменяется [24], что может быть связано с минимизацией стрессорной реакции. Активация НК при физиологическом стрессе косвенно свидетельствует об участии ЦНС в механизмах регуляции системы иммунологического надзора и поддержания гомеостаза.

При психоэмоциональном стрессе у человека обнаружена положительная корреляция между величиной пролиферативного ответа лимфоцитов на митоген конканавалин-А и регионарным кровотоком в структурах, имеющих отношение к реализации психоэмоционального напряжения и связанным с ним поведенческим реакциям (моторная, сенсорная, сенсомоторная кора, таламус, гиппокамп) [66].

При психоэмоциональном стрессе повышается уровень IL-6 в крови. Опыты с введением моноклональных антител к IL-6 выявили участие этого цитокина в механизмах стрессорного повышения уровня TNF $\alpha$  и установили непричастность IL-6 к стрессорным изменениям активности гипоталамо-адреноренальной системы [57]. Выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов при кратковременном подостром психоэмоциональном стрессе, связанном с подготовкой к выполнению письменной экзаменационной работы [55].

У переживающих физиологический стресс животных активируются механизмы неспецифической противоинойфекционной защиты. Повышается численность полиморфноядерных лейкоцитов и усиливается их фагоцитарная активность [31], усиливается синтез вирусиндуцированного интерферона [36]. Стрессорное воздействие может индуцировать синтез интерферона без дополнительной вирусной стимуляции.

Еще в 60-е годы прошлого века было показано, что на фоне эмоционального напряжения может повышаться резистентность к инфекциям. Об этом свидетельствуют результаты опытов с заражением стафилококком, микобактериями туберкулеза, полиомиелитом.

Активация иммунной системы и неспецифической противоинойфекционной резистентности носит адаптивный характер, что позволяет рассматривать эмоциональное напряжение такого рода как физиологический

стресс, который является нормальным состоянием организма и позволяет справляться с физическими и эмоциональными нагрузками.

При физиологическом стрессе изменения функций иммунной системы кратковременны, и у животных быстро восстанавливается иммунологическая реактивность. При удовлетворительной адаптации к стрессорной ситуации повторные эмоционально-стрессорные воздействия не приводят к изменениям иммунного ответа.

Стрессогенные изменения иммунологического статуса не сопровождаются развитием иммунодефицита и свойственных ему патологических состояний и инфекционных заболеваний, которые характерны для патологического стресса [18].

Таким образом, физиологический психоэмоциональный стресс у человека характеризуется стабильностью или активацией показателей иммунологической и неспецифической противинфекционной защиты, что является важным компонентом общей адаптивной реакции организма на психогенные воздействия среды. При анализе стрессорных изменений реактивности организма человека, переживающего психоэмоциональный стресс, возникают затруднения, связанные с отсутствием учёта возможных эмоциональных и инфекционных факторов, повлиявших на иммунологическую реактивность в анамнезе. По-видимому, противоречивость материалов иммунологических исследований может быть связана с различиями исходного неврологического и иммунологического статуса организма. С этой целью целесообразно проанализировать результаты изучения стрессогенных изменений состояния иммунной системы подопытных животных, более или менее однородных по своему исходному иммунологическому и неврологическому статусу.

Моделирование эмоционального напряжения определенной интенсивности может способствовать усилению функций иммунологического контроля гомеостаза. На ранних стадиях эмоционально-стрессорной реакции повышается иммунологическая компетентность костного мозга, что выражается в увеличении количества клеток-предшественников иммуноцитов. Это может быть обусловлено регуляторными влияниями адренергической системы [6]. Усиливается миграция лимфоцитов в миндалины, что можно рассматривать как усиление иммунологической компетенции этого важного локуса системы противинфекционной

защиты.

При эмоциональном напряжении повышается способность Т-лимфоцитов к пролиферации в ответ на Т-митогены [33].

У переживающих стресс животных может повышаться способность к иммунному ответу на микробные и немикробные антигены [31]. Возможна стимуляция не только первичного, но и вторичного иммунного ответа. Повышение иммунного ответа происходит при моделировании агрессивного поведения [11].

Важно подчеркнуть, что непосредственная умеренная электростимуляция отрицательно эмоциогенных зон гипоталамуса может приводить к повышению способности к иммунному ответу. Иммуноактивирующий эффект может оказывать допороговая по отношению к поведенческим реакциям электростимуляция гиппокампальных структур [19], участвующих в опосредовании психоэмоционального напряжения. Иммуностимулирующий эффект стресса отчетливо проявляется при умеренной антигенной стимуляции непосредственно после завершения стрессорного воздействия. При моделировании стрессорной ситуации в период экспоненциальной фазы антителогенеза иммунный ответ снижается [31].

Одним из ведущих механизмов иммуностимулирующего эффекта эмоционального стресса является угнетение иммуносупрессорных механизмов [31].

На экспериментальной модели эмоционального стресса изоляции показано вовлечение в стрессорную реакцию системы интерлейкинов гиппокампа и гипоталамуса [51].

Физиологическое психоэмоциональное напряжение может обуславливать активацию НК и угнетение роста перевиваемых опухолей [47, 60]. Механизм активации НК может быть связан со стрессорным повышением уровня IL-1 $\beta$  и  $\beta$ -эндорфина [47].

На модели неэмоционального стресса показано, что предварительное введение антагониста опиоидных рецепторов налоксона приводит к отмене стрессорного усиления гуморального иммунного ответа [5].

При стрессогенном повышении иммунного ответа происходит увеличение уровня серотонина в структурах мозга, участвующих в регуляции функций иммунной системы и в формировании реакции на эмоционально-стрессорный раздражитель. При этом только повышение активности серотонинергической рафостриатной системы имеет отношение к механизмам



изменений иммунологической активности.

Стрессорные изменения функций определяются устойчивостью к отрицательным эмоциям. Показано, что иммобилизация прогностически устойчивых к стрессу животных не отражается на содержании циркулирующих лимфоцитов, тогда как аналогичное воздействие на прогностически неустойчивых к стрессу крыс вызывала значительное снижение численности лимфоцитов и глубокое устойчивое угнетение механизмов неспецифической противоинфекционной резистентности, в частности фагоцитоза. Дызадаптивный характер этих реакций свидетельствует о развитии патологического стресса. Предрасположенность к эмоциональному стрессу может являться основой снижения противоинфекционной резистентности [3].

### **Иммуномодуляция психической сферы**

К настоящему времени в эксперименте показана возможность иммуномодуляции психической сферы.

IL-1 $\beta$  в апиrogenной дозе вызывает активацию метаболизма биогенных аминов в мозге и соответствующие изменения поведения [15]. При внутрибрюшинном и внутрижелудочковом введении IL-1 $\beta$  подавляется социальное поведение крыс в тесте «чужак-резидент». У подопытных животных-резидентов более чем в 2 раза снижался период агрессивного поведения, направленного на защиту своей территории. Этот эффект полностью блокировался предварительным введением антагониста IL-1-рецепторов. Показано, что механизм влияния IL-1 на социальное поведение связан с усилением обмена дофамина в переднем гипоталамусе. Блокада IL-1-рецепторов предупреждает изменение активности дофаминергической системы этого отдела гипоталамуса и изменение поведения [15].

IL-1 в субпатогенной дозе может приводить к изменению исследовательского и пищевого поведения, к индукции медленноволнового сна, изменению ритма сна и бодрствования [52].

Имеются основания полагать, что IL-1 $\beta$  модулирует пищевое поведение. Внутримозговое введение цитокина в дозе, не оказывающей провоспалительного эффекта, приводит к снижению пищевой мотивации и уменьшению потребления пищи [49]. Структуры гипоталамуса, который, как известно, формирует пищевую мотивацию, обнаруживают высокое связывание с IL-1.

IL-1 $\beta$  в раннем онтогенезе влияет на формирование сложных форм поведения.

Введение этого цитокина на 1-3 неделе жизни приводит к повышению общей и изменению исследовательской активности.

IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  изменяют пищевое поведение животных [38]. При центральном и периферическом введении они редуцируют пищевую мотивацию, что позволяет полагать об участии этих цитокинов в регуляции пищевого поведения. Рецепторы для этих цитокинов имеются в ЦНС. Показано, что цитокины воздействуют на адипоциты и индуцируют секрецию протеина лептина, который содержится в структурах мозга, причастных к регуляции пищевой мотивации [49].

Препарат рекомбинантного интерферона -лаферон, идентичный IFN- $\alpha$ 2- $\beta$  человека, проходящий через ГЭБ, вызывал изменения поведенческой активности крыс в открытом поле. Через 30 мин после внутрибрюшинного введения препарата уменьшалась горизонтальная и вертикальная активность, снижалась исследовательская активность. Механизм реализации воздействия лаферона связан с воздействием на опиоидные рецепторы мозга, о чем свидетельствует возможность блокады его эффекта налоксоном. Кроме того, под его влиянием снижается активность дофаминергической системы мозга [23]. Через 2 ч поведенческая активность самопроизвольно восстанавливалась, что позволяет рассматривать иммунонейромодуляцию, вызванную интерфероном, как явление, не выходящее за пределы нормы.

Имеются данные об участии цитокинов IL-1 и TNF в модуляции сна и в опосредовании изменений иммунного ответа во время сна [58].

Показано, что цитокины модулируют неврологическую память.

Стимуляторы обучения и памяти – фрагменты АКТГ, фактор роста нервов, РНК, этимизол, – стимулируют не только неврологическую, но и иммунологическую память [37]. Ингибиторы неврологической памяти пуромидин и циклогексан наряду с торможением способности образования новых поведенческих навыков, подавляют иммунный ответ. Психотропные препараты, транквилизаторы и анксиолитики обладают иммуотропным эффектом [62]. Синтез белка S-100, причастного к механизмам неврологической памяти, происходит не только в ЦНС, но и в иммунокомпетентных клетках [25].

Показана способность интерлейкинов модулировать биоэлектрическую активность нейронов гиппокампа, участвующего в механизмах

формирования памяти. Так, в опытах на крысах IL-2 повышал или снижал частоту разрядов нейронов гиппокампа и сенсомоторной коры. У животных, с признаками устойчивости к эмоциональному стрессу IL-2 вызывал активацию нейрональной активности, тогда как у предрасположенных к стрессу животных в ответ на этот цитокин возникало торможение импульсации.

Индукция синтеза цитокинов в гиппокампе изменяет консолидацию памяти [54].

IL-6 оказывает мнестический эффект, блокируя влияния антагонистов М-холинорецепторов [35]. Этот цитокин оказывает нейротрофический эффект и стимулирует рост нейронов.

IL-18 активирует гипоталмо-гипофиз-адренкортикальную систему и вызывает сон. Этот цитокин обнаружен в эпендиме, окружающей третий желудочек, и в нейронах верхнего отдела медиальной habenula. Предполагается участие IL-18 в ответе на стрессорные раздражители [64].

Имеются основания полагать, что связывание определенной массы нейроантител соответствующими нейрональными структурами, ведающими когнитивными функциями, модулирует эти функции мозга. В зависимости от состояния компенсаторных механизмов иммуномодуляция в ЦНС может быть скрытой или же манифестируется в изменении психической сферы. Анализ распространения нейроантител в ЦНС свидетельствует о том, что зона возможной нейроиммуномодуляции может быть весьма обширной даже при условии локального повышения проницаемости ГЭБ или при появлении нейроантител в зоне аксональных терминалей. Однако можно полагать, что состояние ЦНС нарушается лишь при устойчивой иммуномодуляции, которая возможна при дисфункции гематоэнцефалического и гематоневрального барьеров, что характерно для патологии нервной системы.

Тем не менее, имеются основания полагать, что в норме иммунная система оказывает влияния на когнитивные функции мозга (поведение, обучение, память), модулируя их проявления без аномальных изменений.

Иммунизация глутаматом, конъюгированным с белковым носителем, вызывает активацию двигательной поведенческой активности у животных с врожденным ее снижением (мыши BALB/c). На фоне синтеза антиглутаматных антител у животных увеличивается общее время двигательной активности, повышается пройденное расстояние

при тестировании в открытом поле, улучшается сохранение условных рефлексов пассивного избегания [29].

Системная инъекция антител к дофамину вызывала снижение его уровня в мозге и угнетение двигательной активности в открытом поле. Внутривнутрибрюшинное введение антител к серотонину приводит к увеличению уровня не только серотонина, но и дофамина в коре и приводит к активации поведенческой активности в открытом поле, вызывая эффект преобладания дофаминергической системы [29].

Как известно, эти нейротрансмиттерные системы находятся в реципрокных отношениях. При проведении опытов с иммунизацией здоровых животных регуляторными факторами часто наблюдается инверсный эффект, т.е. эффект, противоположный влиянию иммунологической его инактивации. При анализе влияния нейротрансмиттерных антител на поведение здоровых лабораторных животных следует учитывать возможность гиперкомпенсации нарушаемых функций и вероятность сопряженных изменений активности регуляторных систем, находящихся в антагонистических отношениях, что может обусловить противоположный (инверсный) эффект по отношению к прямому влиянию первичного воздействия.

Данные об инверсном эффекте иммунизации нейротрансмиттерами свидетельствуют [22, 29] о том, что в норме иммунологическая инактивация одних регуляторов может индуцировать изменения активности других, что компенсирует недостаточность первых факторов. Сопряженные изменения регуляторных систем у здоровых лабораторных животных компенсируют изменения, вызванные иммунизацией. Так, иммунизация дофамином, конъюгированным с белковым носителем, вызывает инактивацию дофамина в нигростриатной и мезолимбической регуляторных системах, что приводит к компенсаторному снижению активности антагонистической серотонинергической системы мозга. Как известно, при снижении активности нигростриатной дофаминергической системы происходит подавление активности рафостриатной серотонинергической системы, что приводит к соответствующему повышению синтеза дофамина нигростриатными нейронами [17].

Иммунизация цитозолем тканей гиппокампа с полным адьювантом Фрейнда облегчает образование условного рефлекса пассивного избегания [10]. Как известно, одной из функций гиппокампа является оценка прагматической



**Рисунок 1.** Структура центрального аппарата нейроиммунорегуляции.

неопределенности событий и формирование колебаний и сомнений. Можно полагать, что эта функция гиппокампа подавляется при иммуномодуляции активности его структур, ведающих этой функцией.

В эксперименте показано, что иммунологические механизмы могут индуцировать сон. В ответ на внутрижелудочковую инъекцию антител к основному белку миелина возникает состояние, подобное медленноволновому сну. На электрокортикограмме появляются высокоамплитудные волны, ослабляется мышечный тонус, животное приобретает позу сна. Этот эффект напоминает влияние электрической стимуляции неспецифических структур таламуса, что может свидетельствовать об опосредовании действия нейроантител соответствующими «гипногенными» таламическими зонами [4].

Иммунизация глутаматом, конъюгированным с белковым носителем, обуславливает улучшение сохранения условных рефлексов пассивного избегания [29]. Обнаружена корреляция тяжести мнестических расстройств с уровнем аутоантител к холинэргическим структурам и ацетилхолинтрансферазе при болезни Альцгеймера [56].

Высказано предположение о взаимной зависимости неврологической и иммунологической памяти [2]. Подтверждение этой гипотезы определит перспективность исследований общности механизмов памяти. Один из таких механизмов может быть связан с процессами, индуцируемыми ацетилхолином, который синтезируется как в нейронах, так и в лимфоцитах. Ацетилхолиновые рецепторы имеются как у нейрональных клеток, так и у иммунных клеток.

Приведенные факты свидетельствуют о принципиальной возможности иммуномодуляции высших функций головного мозга, без нарушения психического статуса, т.е. в норме. Изменения поведения, обучения и памяти, индуцированные иммунологическими механизмами, носят адаптивный характер, что также свидетельствует о сохранении нормального статуса организма.

В последнее время сложилась тенденция использовать данные об иммунообусловленных изменениях состояния ЦНС для аргументации представлений о роли иммунной системы не только в модуляции, но и в регуляции когнитивных функций. При анализе этой концепции следует отметить, что для аргументации часто используются данные, полученные в опытах с применением цитокинов и нейроантител в высокой (нефизиологической) концентрации. В этих условиях их эффект проявляется наиболее отчетливо. Однако в этих случаях изменения когнитивных функций выходят за пределы нормы. В частности, подавление пищевой поведенческой активности под влиянием IL-1, IL-6 и TNF следует рассматривать как анорексию, свойственную болезни [39, 50, 43]. Попытка использовать эти данные для обоснования участия иммунной системы в регуляции когнитивных функций в норме не только не оправдана, но наносит вред этой концепции.

Вопрос о реальности естественной иммунорегуляции когнитивных функций остается дискуссионным. Тем не менее, при анализе этой проблемы целесообразно учесть, что в защитных реакциях организма интеграция поведенческих и иммунных реакций представляется необходимым условием сохранения гомеостаза. В связи с этим,

постановка в опроса об участии иммунной системы в регуляции когнитивных функций представляется вполне правомерной.

Анализ механизмов взаимных влияний психической сферы и функций иммунной системы чрезвычайно сложен, впрочем, как и анализ любых психосоматических и соматопсихических влияний. Анализ проявления психосоматики в сфере нейроиммунологии требует осторожного подхода. Априорно можно утверждать, что проявления психосоматических закономерностей в функциях иммунной системы не означает существования императивной зависимости текущих иммунологических реакций от любого изменения психической сферы. Можно полагать, что в каждый данный момент формируется только такая зависимость психонейроиммунных реакций, которая реализует адаптационные возможности организма.

Имеются основания полагать, что наличие психоиммунных взаимовлияний обусловлено регуляторными взаимодействиями ЦНС и иммунной системы. Механизмы реализации психоиммунных взаимодействий могут быть связаны с частичным топическим совпадением нейрональных структур, которые участвуют в механизмах нервной регуляции функций иммунной системы с одной стороны, и в опосредовании когнитивных функций: в реализации поведения, эмоций, памяти - с другой. Такими топически общими структурами могут быть гипоталамус, гиппокамп, миндалина, стриатум, голубое пятно

и ряд других структур (см. рисунок). Результаты опытов с изучением влияния изменения состояния префронтальной коры на функции иммунной системы (см. выше) свидетельствуют о том, что в реализации механизмов психоиммуномодуляции участвуют структуры мозга, причастные к опосредованию влияний психической сферы.

Психонейроиммунофизиология может иметь выход в область практической медицины.

Показана возможность психопрофилактики и коррекции эмоционально-стрессорных иммунологических расстройств посредством суггестивной психической и мышечной релаксации [20, 30, 67].

Сеансы гипноза с выраженной релаксацией в период экзаменационной сессии уменьшают снижение активности NK и CD8-лимфоцитов у студентов, предрасположенных к стрессу [46].

В исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, показано влияние гипноза на соотношение различных субпопуляции Т-лимфоцитов и связь механизмов этого эффекта с изменением активности гипоталамус-симпатoadреналовой системы [67].

Дальнейшее развитие психонейроиммунологии позволит оценить реальность психонейроиммунокоррекции и разработать пути профилактики и коррекции иммунологических расстройств, обусловленных психоэмоциональным напряжением.

## Литература

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Кожевников В.С. с соавт. Иммунологические параметры у здоровых людей с разными «общими способностями». *Нейроиммунология* 2003, 1: 3: 12–14.
2. Абрамова Т.Я., Абрамов В.В., Кожевников В.С. с соавт. Зависимость иммуно-логических параметров от неврологической памяти у здоровых лиц. *Иммунология* 2000, 2: 50 – 51.
3. Брындина И.Г., Исаева В.Л., Минаева Е. В. с соавт. Центральные нейрохимические механизмы регуляции иммунной резистентности организма при хроническом эмоциональном стрессе. *Нейроиммунология* 2003, 1: 2: 28.
4. Буриков А.А., Менджерицкий А.М. Гипногенный эффект антител к основному белку миелина при интравентрикулярном их введении. *Физиол. Журн. СССР* 1982, 7: 1019-1024.
5. Гейн С.В., Гейн О.И., Гаврилова Т.В. Механизмы стрессорных нарушений функций иммунной системы и их коррекция. *Рос. физиол. журн.* 2004, 90: 8: 106 -197.
6. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. – М.: Медицина, 1983. – 239 с.
7. Девойно Л.В., Ильюченко Р.Ю. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: допамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды. – Новосибирск: ЦЭРИС, 1993. – 128 с.
8. Девойно Л.В. Экстраиммунный нейромедиаторный механизм мозга в психонейроиммуномодуляции. *Бюл. СО РАМН* 1998, 3: 69-85.
9. Забродский П.Ф., Тимофеев Д.А. Взаимосвязь типов акцентуации характера и показателей системы гуморального иммунитета. *Бюл. exper. биол. и мед. Фармакология и токсикология* 1997, 123-124: 70–78.
10. Зубова О.Б., Баталова И.П., Окнина Н.Б. с соавт. Влияние нейроиммунизации комплексов антигенов разных отделов мозга на поведение крыс. *Физиол. журн. СССР* 1985, 12: 1553–1559.
11. Идова Г.В., Чейдо М.А., Жукова Е.Н. с соавт. Стимуляция иммунного ответа при активации дофаминергической системы у мышей с оппозиционными формами поведения. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 2002, 88: 112: 1394- 1400.
12. Идова Г.В., Чейдо М.А., Давыдова С. М. с соавт. Серотонинергическая система в нейроиммуномодуляции: психоэмоциональный вклад. *Аллергол. и иммунол.* 2004, 1: 212.
13. Кандийски Д., Светославова М., Христов И. с соавт. Взаимоотношения клеток нервной и иммунной систем *in vitro*. *Морфология* 2001, 2: 29-32.
14. Клименко В.М., Зубарева О.К., Краснова И.Н. Роль внутримозговых рецепторов интерлейкина-1 в модуляции гомеостатических реакций и поведения. *Нейрохимия* 1995, 12: 2: 16–21.
15. Клименко В.М., Зубарева О.Е. Нейробиология цитокинов: поведение и адаптивные реакции. *Рос. физиол. журн.* 1999, 85: 9–10: 1244–1254.
16. Корнева Е.А. Введение в иммунофизиологию (учебное пособие). – С-Пб: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 232 с.
17. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. Ред. Г.Н.Крыжановский. – М.: Медицина, 2002, 18-78.
18. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. с соавт. Нейроиммунопатология. Руководство. – М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, 2003. – 282 с.
19. Магаева С.В. Иммунодефицитное состояние при экспериментальной патологии гиппокампа. Автореф. дисс. докт. биол. наук. – М., 1989. – 38 с.
20. Макаров С.В., Кузнецов О.Э. Регуляция состояния иммунной системы больных рассеянным склерозом при интегративной психотерапии. *Сборн. Материалов научно-практической конфер. «Клиническая психология и практическое здравоохранение.* – Самара: Самарский ГМУ, 2002, 67–69.
21. Максимальдо Ю.Б. Динамика показателей клеточного иммунитета под влиянием стресса. *Стресс и психическая патология. Сборн. Научн. Трудов.* – М., 1983, 28–32.
22. Миковская О.И. Механизмы нейроиммунологического действия антител к серотонину и дофамину. *Дис. канд. мед. наук.* – М., 1998. – 158 с.
23. Ненова О.Н., Годлевский Л.С. Особенности поведения крыс в условиях применения интерферона. *Internat. J. Immunorehabilitation* 2003, 5: 2: 173.
24. Ордабаева Д.А. Психологический стресс и иммунитет. *Ж. невропатол. психиатр.* 1989, 7: 125 – 132.
25. Полетаев А.Б. Мозгоспецифические белки группы S-100, их эндогенные акцепторы и лиганды, и регуляция метаболических процессов в нервной ткани. *Дисс. ... докт. мед. наук.* – М., 1988.

– 228 с.

26. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). – М.: Медицина, 2002. – 168 с.

27. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции) под ред. Б.Б. Мороза. – М.: Медицина, 2001, 220-353.

28. Суринов Б.П., Паршков Е.М. Психосоциальные эффекты в радиологическом изучении иммунитета. Второй Обнин. симп. по радиоэкологии. – Обнинск, 1996, 228 – 230.

29. Трекова Н.А., Ветрилэ Л.А., Миковская О.И. с соавт. Иммуномодуляция врождённых особенностей поведения мышей разных генотипов антителами к глутамату. Вторая Российская конференция «Нейроиммунопатология» 21-23 мая 2002. Тезисы докладов. – М.: 2002, 82-83.

30. Труфакин В.А., Афтанас Л.И., Морозова Н.Б. с соавт. Возможности современных технологий в психоиммунокоррекции невротических расстройств. Нейроиммунология 2003, 2: 148.

31. Фролов Б.А. Стрессорные нарушения иммунной системы. Автореф. дисс. докт. мед. наук. – Л., 1987. – 23 с.

32. Baras M, Ben-Zur Y. Studies in psychoneuroimmunology: the galfar. J. Neuroimmunol. 1991, 1: 27.

33. Bauer ME, Perks P, Lightman SL. Restraint stress is associated with changes in glucocorticoid immunoregulation. Elsevier USA 2001, 4: 525-532.

34. Berk LS, Felten DL, Tan SA et al. Modulation of neuroimmune parameters during the eustress of humor-associated mirthful laughter. Altern. Ther Health Med. 2001, 7: 2: 62-72.

35. Bianchi M, Ferraro P, Clavenna A, Panerai CA. Interleukin-6 affects scopolamine-induced amnesia, but not brain amino acid levels in mice. Neuroreport 1997, 8: 7: 1775-1778.

36. Boranic M, Petric P, Poljak-Blazi M et al. Suppression of immune response in rat by stress and drugs interfering with metabolism of serotonin. Ann. New York Acad. Sci. 1987, 496: 485-491.

37. Burlet AJ, Leon-Henry BP, Robert FR et al. Monoclonal anti-vasopressin (VP) antibodies penetrate VP neurons in vivo. Exp. Brain Res. 1987, 65: 5: 626-638.

38. Corcos M, Guilband O, Paterniti S et al. Involvement of cytokines in eating disorders: a critical review of the human literature. Psychoneuroendocrinology 2003, 28: 3: 229-49.

39. Danzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? Brain Behav. Immun.

2001, 15: 1: 7-24.

40. Davidson RJ, Kabat-Zinn J, Schumacher J et al. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. Psychosom Med. 2004, 66: 1: 147-152.

41. Delahanty DL, Dougall AL, Schmitz JB. Time course of natural killer cell activity and lymphocyte proliferation in response to two acute stressors in healthy men. Health Psychol. 1996, 15: 1: 48-55.

42. Diamond MC, Weidner J, Schow P et al. Mental stimulation increases circulating CD4-positive T lymphocytes: a preliminary study. Brain Res. Cogn. Brain Res. 2001, 12: 2: 329-331.

43. Dunn AJ, Swiergiel A. The reductions in sweetened milk intake induced by interleukin-1 and endotoxin are not prevented by chronic antidepressant treatment. Neuroimmunomodulation 2001, 9: 163-169.

44. Fatkhutdinova L, Amirov N. Stress and work and VDT users immune systems. The 1995 Intern. Co-Confer. On Environmental Pollution (ICEP) and Neuroimmune Interaction and Environment (ICONE 95), 17-24 July 1995. – St-Petersburg, Russia, 1995. – 106.

45. Friedman EM, Irwin MR. Modulation of immune cell function by the autonomic nervous system. Pharmacol. Ther. 1997, 74: 1: 27-38.

46. Gruzelier J, Smith F, Nagy A et al. Cellular and humoral immunity, mood and exam stress: the influences of self – hypnosis and personality predictors. Int. J. Psychophysiol. 2001, 42: 1: 55-71.

47. Hale KD, Ghanta VK, Gauthier DK et al. Effects of rotational stress of different duration on NK cell activity, proinflammatory cytokines, and POMC-derived peptides in mice. Neuroimmunomodulation 2001, 9: 1: 34-40.

48. Hiramoto RN, Rogers CF, Demissie S. et al. Psychoneuroendocrine immunology: site of recognition, learning and memory in the immune system. Int. J. Neurosci. 1997, 92: 3-4: 259 - 285.

49. Johnson RW. Immune and endocrine regulation of food intake in sick animals. Domest. Anim. Endocrinol. 1998, 15: 5: 309-319.

50. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R et al. Cytokine-induced sickness behavior. Brain Behav Immun. 2003, 1: 112-118.

51. Kanitz E, Tuchscherer M, Puppe B et al. Consequences of repeated early isolation in domestic piglets (*Sus scrofa*) on their behavioral, neuroendocrine, and immunological responses. Brain Behav. Immun. 2004, 18: 1: 35-45.

52. Krueger JM, Toth LA, Foley R et al. Sleep, microbes and cytokines. Neuroimmunomodulation 1994, 1: 100-115.

53. Lacosta S, Merali Z, Anisman H. Central monoamine activity following acute and repeated systemic interleukin-2 administration. *Neuroimmunomodulation* 2000, 8: 2: 83-90.
54. Maier SF, Watkins LR. Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition: implication for cancer and cancer treatment. *Brain Behav. Immun.* 2003, 17: 1: 125–131.
55. Matalka KZ. Neuroendocrine and cytokines-induced responses to minutes, hours, and days of mental stress. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2003, 24: 5: 283-292.
56. Nandy K. Immunopathology of aging and dementia. *Neurology and Neurobiology*. J.T. Hutton, A.D. Kennedy (Eds). – New York, 1985, 299-305.
57. Nukuna H, Sudo N, Komaki G et al. The restraint stress-induced elevation in plasma interleukin-6 negatively regulates the plasma TNF-alpha level. *Neuroimmunomodulation* 1998, 5: 6: 323-327.
58. Opp MR, Imeri L. Sleep as a behavioral model of neuro-immune interactions. *Acta Neurobiol. Exp. (Warsz)*. 1999, 59: 1: 45-53.
59. Palmblood J. Stress and immunologic competence: studies in man. *Psychoneuroimmunology*. – R. Ader. ed. Acad. Press., New York, 1981, 229-258.
60. Richlin VA, Arevalo JM, Zack JA et al. Stress-induced enhancement of NF-kappaB DNA-binding in the peripheral blood leukocyte pool: effects of lymphocyte redistribution. *Brain Behav. Immunol.* 2004, 18: 3: 231-237.
61. Smetana KJr, Zach P, Nemcova V et al. Experimental lesion of medial frontal cortex mediates inhibition of expression of carbohydrate-binding sites in the spleen macrophages in rate. *Folia Biol. (Praha)* 1999, 45:3: 87-90.
62. Steele TA, Brahmi Z. Chlorpromazine inhibits Human natural killer cell activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984, 155: 2: 597-602.
63. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nature Immunology* 2004, 10: 575-581.
64. Sugama S, Cho BP, Baker H et al. Neurons of the superior nucleus of the medial habenula and ependymal cells express IL-18 in rat CNS. *Brain Res.* 2002, 958: 1: 1-9.
65. Von Helmi-Storch K, Schleuch K, Zotter Ch et al. Verhalten des Immunsystem ir stress. *Z. gesamte inn. Med. und Grenzgeb.* 1984, 39: 325-327.
66. Wik G, Lekander M, Fredrikson M. Human brain-immune relationships: a PET study. *Brain Behav. Immun.* 1998, 12: 3: 242-246.
67. Wood GJ, Bughi S., Morrison J et al. Hypnosis, differential expression of cytokines by T-cell subsets, and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Am. J. Clin. Hypn.* 2003, 45: 3: 179-196.

*Поступила в июне 2006 г.*

## Современные представления об иммуногенезе полимиозита и дерматомиозита

*Н.В.Шабашова, Т.М.Алексеева, Н.М.Жулёв, Е.В.Фролова*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

### Modern ideas about immunogenesis of polymyositis and dermatomyositis

*N.V.Shabashova, T.M.Alexeeva, N.M.Zhuliov, E.V.Frolova*

Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg

**Идиопатические воспалительные миопатии — системные мышечные заболевания, характеризующиеся хроническим воспалением скелетной мускулатуры. Среди них чаще встречаются полимиозит и дерматомиозит, ведущую роль в патогенезе которых современная наука отводит нарушениям регуляции аутоиммунного ответа. В статье рассматриваются современные представления о развитии полимиозита и дерматомиозита, отличия их иммуногенеза, поскольку раньше эти два заболевания, имеющие сходство отдельных симптомов, часто объединяли. В настоящее время считают, что в патогенезе полимиозита основное значение имеют аутоагрессивные Т-клетки, в то время как при дерматомиозите — аутоантитела. При этом изначальная причина (причины) инициирования обоих видов аутоагрессии окончательно пока не выяснены, обсуждаются возможные варианты.**

Ключевые слова: полимиозит, дерматомиозит, иммуногенез, аутоиммунитет.

**Idiopathic inflammatory myopathies are systemic muscular diseases characterized by chronic inflammation of skeletal muscles. Polymyositis and dermatomyositis occur among them most often, modern science gives the main role in their pathogenesis to the disorders of the autoimmune response regulation. In this article the modern ideas about polymyositis and dermatomyositis development and the differences of these diseases are considered, because these two pathologies, which clinically look similar, were earlier often brought together. Nowadays scientists think, that in pathogenesis of polymyositis the main role play autoaggressive T-cells, and in case of dermatomyositis- autoantibodies. The primary reason (reasons) of initiation of both types of autoaggression are not revealed yet, different possible variants are discussed.**

Key words: polymyositis, dermatomyositis, immunogenesis, autoimmune response.

Полимиозит (ПМ) включается в группу так называемых идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ)–системных мышечных заболеваний [7,14,15,37,51], характеризующихся хроническим воспалением скелетной мускулатуры [4,36,51]. В свою очередь ИВМ относят к системным заболеваниям соединительной ткани, ведущую роль в патогенезе которых современная наука отводит нарушениям регуляции аутоиммунного ответа. Исторически ПМ часто объединяли с другим заболеванием — дерматомиозитом (ДМ) и нередко сейчас их рассматривают параллельно, так как и при ПМ и при ДМ у больных появляются мышечные повреждения, ассоциированные с воспалительными клеточными инфильтратами, и оба заболевания имеют сходство отдельных клинических симптомов. К тому же некоторые современные работы, особенно касающиеся цитокинов [35,50], CD40-CD40 лиганд [60] или адгезионных молекул [36] показывают возможность патогенетического сходства обеих миопатий [7].

Способность иммунной системы (ИС) распознавать аутоантигены (АУАГ) известна очень давно и не всегда носит патологический характер [1,2]. Например, ИС распознает собственные антигены тканевой совместимости при реализации иммунного ответа, распознает идиотипы — уникальные части иммуноглобулинов или рецепторов, что позволяет ИС выполнять основную функцию иммунного надзора. Аутоантитела (АУАТ), постоянно присутствующие в организме в небольших количествах участвуют в элиминации старых, поврежденных клеток различных тканей и органов. Однако при активации механизма образования АУАТ и аутоцитотоксических клеток аутоиммунная реакция приводит к патологическому воспалению в различных органах и тканях и/или системным повреждениям с развитием заболевания [1,2].

Рассматривается [1,2,14,15] целый ряд гипотетических причин такой гиперреактивности, изложенных в различных теориях: «запретных» клонов, забарьерных (секвестрированных)



антигенов, генетической предрасположенности, молекулярной мимикрии, влияния суперантигенов, нарушения идиотип-антиидиотипической регуляции, поликлональной активации В-лимфоцитов (ВЛФ), нарушений дифференцировки Т-лимфоцитов (ТЛФ) в тимусе, расстройства иммунной регуляции, обусловленные нарушением продукции цитокинов Т-хелперами 1 и 2 типов (Th 1 и 2). Однако конкретно изначальная причина до сих пор остается неясной, по крайней мере, в отношении каждого отдельного больного. Тем не менее, большинство авторов указывают на роль генетической предрасположенности и местных повреждающих воздействий [14,15,48], в результате чего появляется воспалительная деструкция клеток-мишеней и тканей и образуются АУАТ. Так при миозитах мишенями являются мышечные клетки, и часто присутствуют АУАТ, которые считаются специфичными для миозитов [14,15,22]. Естественно, такая высокая взаимосвязь стимулирует поиск местного специфического агента, ответственного как за повреждение клеток-мишеней, так и за образование АУАТ. Издавна делались попытки связать аутоиммунные заболевания (АУИЗ) с той или иной инфекцией (инфекционная теория), где в основном рассматривались вирусные агенты, например, ретровирус HIV [6,14,15]. Однако возбудители так и не были выделены практически ни при каких АУИЗ. Мало того, вирусоподобные частицы иногда обнаруживали и в здоровых мышцах, если их сравнивали с тканями больных ИВМ.

В одной из недавних работ [59] ретроспективно проанализировали количество серопозитивных к HTLV-1 (Т-лимфотропный вирус 1 типа) лиц в эндемичной к этому вирусу области в целом и среди больных ПМ. Известно, что HTLV-1 связывают с Т-клеточной лейкемией взрослых и медленно прогрессирующим неврологическим заболеванием — HTLV-1-ассоциированной миелопатией, а также множеством других заболеваний, среди которых упоминается и ПМ. Однако в эксперименте было показано, что основными клетками, в которых выявляется этот вирус при HTLV-1-ПМ, являются CD4+ТЛФ.

И хотя среди больных ПМ было больше серопозитивных к HTLV-1, чем в популяции, авторы посчитали, что ПМ не является вирусной инфекцией мышечной ткани, а скорее может рассматриваться как иммунный процесс, опосредованный Т-клетками, но инициированный этой инфекцией [59].

Насамом деле нельзя исключить возможную роль вирусов и других микроорганизмов особенно

в начальном периоде аутоиммунного процесса [15], поскольку разные микроорганизмы могут изменить структуру клеток макроорганизма, к которым они тропны, присоединившись к клеткам и/или повреждая их. Возможная перекрестная реактивность внешних агентов и местных факторов может иметь значение для снятия толерантности к собственным антигенам, но проведенные исследования показывают, что такая модель реже, чем ожидалось, приводит к аутоантительному ответу [8].

Интересным является факт, что у 40-60% больных ПМ и ДМ выявляются АУАТ к внутриклеточным АУАГ [27,56], причем в половине случаев — это АУАТ известной специфичности, включая те, которые всегда или почти всегда встречаются при миозите [27], а также другие, которые встречаются при похожих синдромах и ассоциируются прежде всего с другими болезнями [61]. Спектр АУАТ достаточно широк: Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, PMS1 и PMS2 антитела [14,15,61].

Более обычными для ПМ и ДМ считаются АУАТ, направленные против синтетаз для т-РНК энзимов, катализирующих прикрепление обычных основных аминокислот (АК) к родственной т-РНК [65]. Описаны АУАТ к 5 из 20 синтетаз [22,27,56,61], но наиболее часто, в 15-25% случаев, по сравнению с другими, выявляются АУАТ к гистидил-т-РНК-синтетазе (HisRS) или анти-Jo-1-АТ, и в сочетаниях [22,27]. Как считает Dalakas, определение анти-Jo-1-АТ является клинически полезным, поскольку у 80% больных с этими АУАТ развивается интерстициальное заболевание легких [15]. Однако эти АУАТ могут и не быть мышечно-специфичными, поскольку: 1) они направлены против повсеместно распространенных мишеней — синтетаз; 2) их функция не определена; 3) они могут быть неспецифическими и встречаться как часть нормального иммунного ответа; 4) они также встречаются при других миозитах и ДМ, несмотря на клинико-иммунологические различия этих расстройств; 5) они почти всегда ассоциированы с интерстициальными легочными заболеваниями или обнаруживаются у больных с этими заболеваниями, не имеющих активного миозита; 6) они присутствуют менее чем у 15% больных [15].

В небольшом проценте случаев выявляются АУАТ к другим синтетазам: аланил-, аспрагинил-, глицил-, изолейцин- или треонил-т-РНК-синтетазам, но АУАТ к триптофановой и сериловой синтетазам никогда не бывают при миозитах, изредка — при СКВ и РА. Отдельные больные в основном все-таки имеют АУАТ к одной синтетазе.

Исследование антисинтеаз привнесло много нового в понимание патогенеза миозитов. Тот факт, что у разных больных миозитами выявляются АУАТ к разным синтетазам, показывает, что синтетазы могут становиться АУАГ [56], и какие-то одинаковые воздействия определяют их селекцию в антигены. Одна из гипотез заключается в том, что есть вирусы, отдельные для каждой синтетазы. И эти вирусы, взаимодействуя с синтетазами, способствуют их презентации, как антигенов, иммунной системе [56]. Однако, эти объяснения, которые утверждают молекулярную мимикрию собственного компонента микроорганизмом, все же не считаются достаточно убедительными [27,39,48]. Возникают вопросы о причинах генерации ограниченного спектра АУАТ при миозите или необразование АУАТ при некоторых АУИЗ. А гипотеза о генерализованном повышении регуляции иммунитета не в состоянии объяснить снижение толерантности к отдельным АУАГ, который наблюдается у мышей и человека при АУИЗ.

Были получены данные о частой встречаемости спиралеподобных структур в АУАГ [15,27], о способности каспаз или гранзима В расщеплять АУАГ и их локализация в апоптотических пузырьках, о модификациях протеинов [27,58], которые увеличивают их антигенность: изменения биохимической структуры собственных белков превращает их в АУАГ — мишени для иммунных клеток и для образующихся в результате АУАТ [27].

На самом деле оказалось, что хотя синтетазы в основном структурно похожи, они заметно отличаются по размеру и первичной структуре, различны иммунологически как антигены. Синтетазы разных видов живого обладают гомологичностью, например, выявлено сходство glycyl-t-РНК-синтетазы человека и тутового шелкопряда. Установлена гомология HisRS у человека, кишечной палочки и дрожжевых клеток, что может иметь существенное значения для превращения собственной синтетазы в АУАГ.

Большинство антисинтеазных АУАТ ингибируют функцию этих мишеней *in vitro*, что и позволило как раз идентифицировать синтетазы как АУАГ [56,61]. Если животным вводили чистые синтетазы, то появлялись АТ в высоких титрах, которые связывали синтетазы, но не ингибировали их функции [44]. Но в местах стандартного ответа на АУАГ (в мышцах) такая ингибция характерна для миозит-специфических АУАТ, где они и встречаются, и этим подтверждается разница между мишеневыми и немишеневыми синтетазами [44].

Раньше установлено, что каждая антисинтеза ассоциируется с каким-либо определенным синдромом: миозитом, интерстициальным легочным заболеванием или другими расстройствами. Очень немногие из пациентов с этими синдромами, имеют АУАТ [30,56,61], реагирующие с нехарактерными белковыми цитоплазматическими антигенами, но не с синтетазами. Эти другие цитоплазматические белковые антигены тоже вовлечены в синтез белка и трансляцию, например, есть анти-KU-антитела, которые не преципитируют т-РНК и не блокируют их функции *in vitro* [61].

Анти-SRP-антитела тоже анти-цитоплазматические — специфичны для миозита, реагируют с SRP-комплексом [56]. Это РНК-белковый комплекс, связывающий вновь синтезированные протеины и направляющий их в эндоплазматический ретикулум для переноса.

Следует отметить, что многими авторами оспаривается роль аутоантител в развитии воспалений при разных АУИЗ, даже считают их следствием, а не причиной поражения мышц при ПМ [27,65]. Поэтому исследователи пытаются найти и другие вероятные механизмы участия синтез и антисинтез в развитии аутоиммунных процессов, ответить на вопросы, почему эти внутриклеточные компоненты белковой трансляции участвуют в развитии и прогрессировании ИВМ [56], за счет чего возникает повреждение в тканях при образовании АУАТ к синтетазам [27]. С одной стороны антисинтеазы могут ингибировать белковый синтез [56], не исключается повреждение за счет активации системы комплемента (СК) комплексами антиген-антитело (АГ-АТ), что уже давно не является предметом дискуссии [1,2].

Но в некоторых работах [65] было показано, что человеческая TugRS, не являющаяся аутоантигеном, может быть хемоаттрактантом и активатором лейкоцитов, когда подвергается протеолизу нейтрофильными эластазами до выявления NH<sub>2</sub>-домена, связывающегося с СХС-хемокиновыми рецепторами (СХС-Р), чем индуцируется хемотаксис нейтрофилов. Если же в результате протеолиза из этой же синтетазы образуется СООН-домен, который ведет себя подобно полипептиду, активирующему эндотелиоциты и моноциты (EMAP11), индуцируется миелопероксидаза, продукция фактора некроза опухолей (ФНО) и хемотаксис моноцитов. Более того, функциональные гомологи EMAP11 выявляются и в других синтетазых. Эти данные показывают, что провоспалительные свойства, особенно хемоаттрактантные, других

синтез могут быть альтернативой рассмотрению их как мишеней при миозитах, т.е. синтетазы — это участники воспалительного процесса за счет привлечения и активации клеток воспаления, а вовсе не мишени для аутоантител, потому и АУАТ к ним выявляются так редко. Оказалось, что как инфильтрирующие лимфоциты (ЛФ), так и мышечные клетки в мышечных тканях больных экспрессируют костимулирующие маркеры и продуцируют провоспалительные цитокины [27]. Некоторые работы показали, что в миозитных биоптатах обнаруживаются повышенные уровни отдельных хемокинов: CCL3 (макрофагальный воспалительный протеин — MIP-1a), CCL4(MIP-1 $\beta$ ), CCL5(снижающий активацию, экспрессируемый и секретируемый нормальными ТЛФ — RANTES) и CCL2 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин — MCP-1). И в этих условиях хемоаттрактанты могут обусловить как возникновение, так и усиление воспаления в мышцах, поскольку они регулируют привлечение и активацию иммунокомпетентных клеток в мышечной ткани.

Когда сравнили хемоаттрактантные свойства двух известных миозит-специфических АУАГ — HisRS и AsnRS с немишеневыми для миозитов LysRS, AspRS и SerRS [27], оказалось, что HisRS, в меньшей степени ее NH<sub>2</sub>-концевой пептид и AsnRS являются синтетазами, обладающими провоспалительными функциями. Установлено, что HisRS индуцировала миграцию CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, ИЛ2-активированных моноцитов и незрелых дендритных клеток, но не нейтрофилов. NH<sub>2</sub>-концевой домен был хемоаттрактантом для ЛФ и активированных моноцитов, в то время как мутант HisRS-M не являлся хемоаттрактантом. Сама синтаза HisRS оказалась нехемокиновым хемоаттрактантом для CCL5-связывающих клеток. Более того, моноклональные АГ к рецептору блокировали хемоаттрактантную активность синтетазы. AsnRS индуцировала миграцию ЛФ, активированных моноцитов, незрелых дендритных клеток (НДК), несущих рецептор к хемокину. Таким образом и AsnRS индуцирует CCR3-экспрессирующие клетки к миграции. Обе синтетазы привлекают НДК, известные экспрессией этих рецепторов на своей поверхности. SerRS привлекает клетки с CCR3, но не привлекает НДК. Из этих трех протеинов первые две синтетазы известны как мишеневые АУАГ при миозитах, а третья — только в малом числе случаев при СКВ и РА и никогда при миозитах.

Эти данные показывают, что некоторые синтетазы сами по себе могут участвовать в

инициации адаптивного иммунного ответа (ИО), который приводит к продукции АУАТ [44]. Доказано, что АГ, связывающиеся с с рецепторами (Р) на антигенпрезентирующих клетках (АПК), представляются в сотни раз эффективнее и, соответственно, являются более иммуногенными. Занимая Р на НДК, синтетазы могут стать более способными инициировать Т и В-клеточные ИО. Следует учесть, что одновременно было установлено отсутствие хемоаттрактантной активности у неаутоантигенных синтетаз. Как считают авторы, микротравма ткани, при которой молекула синтетазы встречается с ИС, может играть роль, определяющую проявление аутоиммунитета [27]. Потому что аутоантигенные синтетазы, вышедшие из поврежденных мышечных клеток, могут поддерживать развитие миозита привлечением мононуклеарных клеток, которые индуцируют начальный и дальнейший иммунный ответ. Кроме того, что эти выделенные при повреждении, а обычно внутриклеточные собственные молекулы становятся мишенями для аутоантител, они участвуют в процессе и за счет провоспалительных свойств, указанных выше. В этом плане исследования связи между синтетазами и хемокиновыми рецепторами вносят новые представления в патогенез человеческого миозита.

Из этих результатов следует предположение, что аутоиммунное воспаление и образование АУАТ могут быть следствием начального повреждения собственного мишеневого АУАГ в результате, например, травмы, инфекции. Если же говорить о генетической предрасположенности [8,26], считают, что нельзя пренебречь возможностью генетических изменений в аллелях, отвечающих за экспрессию хемокиновых рецепторов в поврежденных тканях [27]. Проведенное исследование показывает, что кроме основных, различные синтетазы имеют другие физиологические роли: некоторые синтетазы могут активировать разные лейкоцитарные функции [27], а фрагменты тирозиновой и триптофановой синтетаз обладают цитокиноподобным действием на ангиогенез [27,65]. Считают, что предстоит исследовать, являются ли эти эффекты синтетаз приобретенными в эволюции или изначально эти их роли были предопределены [27].

Известна иммунологическая роль молекул МНС в представлении АГ иммунной системе [1,48]. Учитывая это, можно было ожидать, что они могут играть важное значение в провокации АУИЗ. Оказалось, что при многих АУИЗ ранним событием является чрезмерная экспрессия молекул

МНС I класса. Особенно это касается тканей, подобных мышечной,  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы, тиреоидным клеткам [48], тканям глаза, мозга, яичек [48], т.е. так называемых «забарьерных» тканей, имеющих низкую или отсутствующую конституционально экспрессию молекул МНС I класса. В то же время повышенная экспрессия может встречаться при отсутствии воспалительного инфильтрата, что может зависеть от генетически обусловленной высоты эффектов цитокинов, освобождаемых инфильтрирующими любую ткань мононуклеарными клетками.

При ПМ и ДМ в местах мышечных повреждений также обнаружили повышенную частоту встречаемости молекул МНС I класса на поверхности мышечных клеток, независимую от лимфоидной инфильтрации. Известно, что мышцы кроме конституционально слабой или отсутствующей экспрессии молекул МНС I класса повышенно экспрессируют трансформирующий фактор роста  $-\beta$  (ТФР- $\beta$ ) и за счет этого очень устойчивы к апоптозу [24,53,63]. Считают [19,48], что если имеется генетически зависимая повышенная экспрессия МНС I класса, то даже в неповрежденных тканях это может на каком-то этапе жизни привести к деструкции мишени ткани с развитием таких болезней, как инсулин-зависимый диабет, демиелинизирующие процессы в нервной ткани, болезнь Грейвса при отсутствии лимфоидных инфильтратов. Вместе с тем установлено, что такие провоспалительные цитокины, как ИФН- $\gamma$  и ТФР- $\beta$  могут индуцировать экспрессию МНС I и II класса, ICAM-1 на клетках скелетной мускулатуры и миобластах [20,46]. При этом последние становятся антигенными или даже начинают эффективно представлять АУАГ аутологичным антиген-специфическим СД4+ клеткам или профессиональным АПК. Однако, оказалось, что присутствие провоспалительных цитокинов в поврежденных тканях непостоянно [3,34] и неадекватно повышенному распространению МНС I класса, по-видимому, потому, что многие события могут приводить к повышенной экспрессии этих молекул. Так многими исследованиями показано [48], что большинство воздействий на мышечные клетки в эксперименте, например, денервация, разрыв, вирусная инфекция, стимуляция цитокинами и хемокинами, приводят к изменениям экспрессии МНС на поверхности мышечных клеток, что не всегда сопровождается выраженным миозитом. Поэтому рассмотрели гипотезу о том, что только длительное повышение экспрессии, скажем, у генетически предрасположенных индивидуумов может стать провоцирующим фактором развития

воспаления против собственной ткани [48].

В экспериментальной системе на мышцах изучили корегуляторную функцию МНС I класса в скелетных мышцах [48]. Эти животные имели клинические, биохимические и иммунные изменения, похожие на человеческий миозит, заболевание сопровождалось появлением АУАТ, у некоторых и к HisRS, специфично часто выявляемых при ИВМ у человека — анти-Jo-1-АУАТ.

Показано было, что мышечные клетки, экспрессирующие МНС I класса и ICAM-1, и моноциты — традиционные антиген-представляющие клетки находились рядом, что показывает возможность участия тех и других в представлении АГ. У всех мышей имелись мышечные повреждения, но не у всех выявлены АГ к синтетазе. Авторы считают, что может быть этот антиген не всегда был на клеточной поверхности, а находился внутри клетки, и потому не было АУАТ в значимых количествах. По мнению авторов, значительный интерес представляет то, что как при ДМ, при котором доминируют повреждения и воспаление сосудов, так и при ПМ, при котором доминируют СД8+-опосредованные повреждения мышечных клеток [17,21,48], могут встречаться АУАТ к HisRS. Причиной могут быть какие-то одинаковые события, например, повышение экспрессии МНС I класса, ответственные за превращение интактных клеток и тканей в АУАГ. Достаточно давно известно [4,14,15], что патогенетические процессы при ДМ гуморально опосредованы и сконцентрированы преимущественно на сосудах с небольшой вероятностью лимфоцитарно-некротических мышечных фиброзов. Микроангиопатия в последующем приводит к мышечным повреждениям [17]. Однако в представленном эксперименте у мышей таких сосудистых повреждений не было, потому считают что моделировался ПМ. Значит, повышенная экспрессия МНС I на миофибриллах играет роль прежде всего при ПМ. Тем более что именно при ПМ как раз и повреждаются мышечные клетки.

У мышей в этом эксперименте также как и у людей процесс становился непрерывным в присутствии MIP-1a (макрофагальный воспалительный белок), который мог повышать экспрессию МНС I класса на мышечных клетках скелетной мускулатуры [46], и MCP-1 (макрофагальный хемотаксический белок) [62] и ИЛ-15, которые могут привлекать и активировать на макрофаги (МФ) и ТЛФ [41]. Если некоторые синтетазы могут выполнять роль таких хемотаксантов, возникает вопрос, могут

ли синтетазы повышать экспрессию МНС.

Даже если возможно, что начальные воспалительные мышечные повреждения в данной модели зависят от других воздействий, а не от повышенной экспрессии МНС I класса, авторы считают, что повышенная экспрессия МНС является важным событием в иммунологическом процессе при АУИЗ. Это касается и ПМ.

Как уже упоминалось, показаны существенные гистологические и гистоиммунологические различия между ПМ и ДМ. Так при ДМ прежде всего капилляры мышц являются первичной мишенью с последующим уменьшением проходимости этих мелких сосудов и ишемией мышц [17,31]. В эндотелии мышечных кровеносных сосудов [42] при ДМ обнаруживали повышение количества Th (CD4+) клеток, активированные ВЛФ, инфильтрирующие периваскулярные области, депозиты иммуноглобулинов и комплекса мембранной атаки СК (C5b-9), свидетельствующие о возможности атаки СК при ДМ, особенно ювенильном, но не при ПМ и у здоровых лиц [18,25]. Все это свидетельствует о гуморально-опосредованной деструкции микрососудов мышц, которая предшествует вторичному воспалению мышечной ткани у больных ДМ.

В биоптатах больных ПМ обнаруживали большое количество CD8+ ТЦЛ и МФ в эндомиоцитозе. Активированные CD8+ ТЦЛ обычно окружали и инфильтрировали некротизированные мышечные волокна [18] и повышено экспрессировали молекулы МНС I класса, которые отсутствуют на саркомере нормальных миофибрилл. Из цитотоксических гранул CD8+ ТЦЛ, инфильтрирующих мышцы, освобождаются перфорин и сериновые эластазы, которые, вероятно, и вызывают гибель мышечных клеток [12]. Т-клеточная олигоклональность обнаруживается в мышечных биоптатах и, вероятно, отражает присутствие аутоагрессивных клонов, распознающих эпитопы мышечных АУАГ [5,40,52].

Эти данные указывают, что при ПМ первичный иммунопатологический механизм обусловлен Т-клетками и является процессом, зависящим от рестрикции (расщепления) антигенов МНС I класса. Изучали значение ТЛФ с разными Т-клеточными рецепторами (ТКР) [9,10,25], так как достаточно давно высказаны предположения о регулирующем для аутоиммунитета действии  $\gamma/\delta$ -Т-цитотоксических клеток - CD8+  $\gamma/\delta$  ТЦЛ [23]. В распознавании АГ этими клетками участвуют как раз молекулы МНС I класса [1,19]. В некоторых случаях ПМ CD8+  $\gamma/\delta$  ТЦЛ были ответственны

за повреждения миофибрилл [25]. Так было проведено исследование [66] у больных с более редкой формой ПМ, который характеризовался выраженными моноуклерными инфильтратами скелетной мускулатуры, где большинство мышечных воспалительных очагов были окружены и инфильтрированы моноклональными CD4+  $\gamma/\delta$  ТЛФ и CD8+  $\gamma/\delta$  ТЦЛ, которые повреждали и разрушали миофибриллы.  $\gamma/\delta$  ТКР этих клеток несли исключительно определенные изменения в своей структуре, зависящие от расщепления V-сегментов генов ТКР, а именно необычные комбинации в некоторых частях переменных областей рецепторов. Когда в эксперименте была проведена полная реконструкция этих рецепторных особенностей с внесением их в клетки мышины лимфомы, такой рецептор распознавал мышечно-ассоциированный белок через определенную область не связанным с МНС путем, и циркулирующие ТЛФ больных оказывали цитотоксический эффект на гомологичные мышечные волокна [25,14,15].

Была изучена специфичность аутоинвазивных Т-клеток исследованием генов ТКР. У больных ПМ только некоторые семьи ТЛФ с определенными  $\alpha/\beta$  ТКР попадали в мышцы из циркуляции [5,42,52], указывая, что CD8+клетки специфически селекционированы и имеется их клональная экспансия в месте мышечно-специфического антигена (ов) [5,52]. Комбинированное иммуноцитохимическое и ПЦР исследование наиболее часто встречающихся семей ТКР показало, что только аутоинвазивные, но не периваскулярные, внутримышечные CD8+клетки осуществляют клональную экспансию [5]. Сравнение состава ТКР у больных ПМ и ДМ подтвердило, что изменения репертуара ТКР-семей характерно только для больных ПМ, но не для ДМ [7]. Более того, среди циркулирующих Т-клеток клонально экспансирующими были только цитотоксические CD8+клетки, которые экспрессировали гены для перфоринов и инфильтрировали миофибриллы, экспрессирующие АГ МНС I класса [14,15]. Клональное расщепление аутоинвазивных Т-клеток было подтверждено и другими исследованиями семей генов ТКР [24,42,56,66]. В ходе презентации антигена и распознавания Т-клетками мышечных волокон аутоинвазивные CD8+ Т-клетки нуждаются в коэкспрессии костимулирующих молекул (B7-1, B7-2, BB1, CD40 или ICOS-L) и пар рецептор-лиганд (CD 28, CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4), CD40L или ICOS). Некоторые последние исследования подтвердили, что МНС-I-положительные миофибриллы экспрессируют

BB1 (CD80) и осуществляют контакт клетка-клетка через CD28 или CTLA-4 лиганд на аутоинвазивных CD8+ ТЦЛ [14]. Молекулы CD40 также присутствуют на миофибриллах и CD40-лиганд экспрессируется на инфильтрирующих Т-клетках [54]. Более того, имеются ICOS/ICOS-L взаимосвязи между аутоинвазивными CD8+ ТЦЛ и МНС-I-экспрессирующими миофибриллами [14,66].

В конечном итоге цитокины, хемокины и металлопротеиназы (основные молекулы для Т-клеточной активации, движения, антигенного распознавания и прикрепления Т-клеток) являются взаиморегулирующими в мышечных тканях у больных ПМ. М-РНК ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО и их рецепторы, ИФН- $\gamma$ , ТФР- $\beta$ , ГМКС-фактор, ИЛ-6 и ИЛ-10, увеличивались в мышцах у большинства больных ПМ [14,15]. Некоторые из этих цитокинов, таких как ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [14], оказывают прямой цитотоксический эффект на миофибриллы. Может иметь значение и ИЛ-17, способный увеличивать продукцию ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , адгезионных молекул и хемокинов [13]. Хемокины, класс малых цитокинов, участвующих в привлечении лейкоцитов, прикреплении и активации их, также были высоко активными при ПМ [13,55,57]. Среди них хемокины ИЛ-8, RANTES (регулирующий активацию, нормальную экспрессию и секрецию ТЛФ, экспрессируемый и секреторируемый нормальными Т-клетками), MCP-1, MIP-1a и IP-10 и их рецепторы экспрессировались в эндомизии воспалительных клеток и соседнем внеклеточном матриксе [14,15].

Адгезия ЛФ к мышцам может быть затруднена металлопротеиназами, семьей кальций зависимых цинковых эндопептидаз, вовлекаемых в ремодуляцию внеклеточного матрикса. Оказалось, что металлопротеиназа-9 и -2 были повышенными в некротизированных и экспрессирующих АГ МНС I класса миофибриллах больных ПМ [14]. Металлопротеиназа -2 была экспрессирована на аутоинвазивных CD8+ТЦЛ, которые осуществляли контакт клетка-клетка с миофибриллами. Освобождение цитокинов и хемокинов усиливает экспрессию сосудисто-клеточной адгезионной молекулы-1 и внутриклеточной адгезионной молекулы -2 на эндотелиальных клетках [14]. Эти молекулы служат лигандами для интегринов VLA-4 и ассоциированного с лимфоцитарной функцией антигена-1, который экспрессируется на Т-клетках и облегчает их выход через стенку кровеносных сосудов в перемизиальные и эндомизиальные пространства.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о принципиально разном иммунопатогенезе ПМ и ДМ, чем определяются и различия гистологической, и клинической картины этих заболеваний. Однако есть и общность иммунологических изменений, например, участие синтетаз и антисинтетаз в развитии заболеваний, возможность повышенной экспрессии молекул МНС I класса, как важного патогенетического фактора. Возможно, пересмотр иммунопатогенеза ПМ принесет и новое видение в терапию заболевания.

## Литература

1. Сайкова Л.А., Алексеева Т.М. Хронический полимиозит СПб: Фолиант, 2000.-117 с.
2. Шабашова Н.В. Лекции по клинической иммунологии. СПб, 2002: 76-84.
3. Adams E.M., Kirkley J., Eidelman G., Dolman J., Plotz P.H. The predominance of b (CC) chemokine transcripts in idiopathic inflammatory muscle diseases. Proceedings of the Association of American Physicians. 1997; 109: 275-285.
4. Barohn R.J. Distal myopathies and dystrophies. Semin Neurol. 1993; 13: 247-55.
5. Bender A., Ernst N., Iglesias A., Dornmair K., Wekerle H., Hohlfeld R. T cell receptor repertoire in polymyositis: clonal expansion of autoaggressive CD8+ T cells. J. Exp. Med. 1995; 181:1863.
6. Benoist C., Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry. Nat. Immunol. 2001; 2:797.
7. Benveniste O. Severe Perturbations of the Blood T Cell Repertoire in Polymyositis, but not Dermatomyositis Patients. J. Immunol. 2001; 167: 3521-3529.
8. Biragyn A., Tani K., Grimm M.C., Weeks S., Kwak L.W. Genetic fusion of chemokines to a self tumor antigen induces protective, T-cell dependent anti-tumor immunity. Nat. Biotechnol. 1999; 17:253-258.
9. Born W., Cady C., Jones-Carson J., Mukasa A., Lahn M., O'Brien R. Immunoregulatory functions of T cells. Adv. Immunol. 1999; 71:77.
10. Bukowski J. F., Morita C. T., Band H., Brenner M. B. Crucial role of TCR chain functional region in prenyl pyrophosphate antigen recognition by T cells. J. Immunol. 1998; 161:286.
11. Callen J. P. Dermatomyositis. Lancet. 2000; 355:53.
12. Cherin P., Herson S., Crevon M. C., Hauw J. J., Cervera P., Galanaud P., Emilie D. Mechanisms of lysis by activated cytotoxic cells expressing per-

- forin and granzyme-B genes and the protein TIA-1 in muscle biopsies of myositis. *J. Rheumatol.* 1996; 23:1135.
13. Chevrel G., Page G., Grenet C. et al. Interleukin-17 increases the effects of IL-18 muscle cells: arguments for the role of T-cells in pathogenesis of myositis. *J. of Neuroimmunology.* 2003; 137: 125-133.
  14. Dalakas M. C., Hohlfeld R. Polymyositis and Dermatomyositis. *Lancet.* 2003; 326: 971-982.
  15. Dalakas M. C. Inflammatory disorders of muscle: progress of polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *Car. Opinion in Neurol.* 2004; 17: 561-567.
  16. Dohlman J.G., Lupas A., Carson M. Long charge-rich alpha-helices in systemic autoantigens. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 195: 686-696.
  17. Emslie-Smith A.M, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol.* 1990; 27:343-56.
  18. Engel AG, Arahata K, Emslie-Smith A. Immune effector mechanisms in inflammatory myopathies. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1990;68:141-57.
  19. Fisch P., Moris A., Rammensee H. G., Handgretinger R. Inhibitory MHC class I receptors on T cells in tumour immunity and autoimmunity. *Immunol. Today.* 2000. 21:187.
  20. Fu T. M., Ulmer J. B., Caulfield M. J., Deck R. R., Friedman A., Wang S., Liu X., Donnelly J. J., Liu M. A. *Mol. Med.* 1997; 3: 362-371.
  21. Goebels N., Michaelis D., Engelhardt M., Huber S., Bender A., Pongratz D., Johnson M. A., Wekerle H., Tschopp J., Jenne D., Hohlfeld R. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. *J. Clin. Invest.* 1996; 97:2905.
  22. Gupta S.J. The idiopathic inflammatory myopathies: current perspectives and management. *J. Indian Rheumatol. Assoc.* 2004; 12: 58-69.
  23. Hayday A., Geng L. cells regulate autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 1997; 9:884.
  24. Hofbauer M. et al. Clonal tracking of autoaggressive T Cells in polymyositis by combining laser microdissection, single-cell PCR and CDR3-spectroanalysis. *PNAS.* 2003; 7: 4090-4095.
  25. Hohlfeld R., Engel A.G., Goebels N., Behrens L. Cellular immune mechanisms in inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1997; 9:520-526.
  26. Horiki T. Ichikawa Y., Moriuchi J. et al. HLA class II haplotypes associated with pulmonary interstitial lesions of polymyositis/dermatomyositis in Japanese patients. *Tissue Antigens.* 2002; 59: 25-30.
  27. Hovard O.M., Dong H.F., De Vang et al. Histidyl-tRNA Synthetase and asparagin-tRNA Synthetase, Autoantigens in Myositis, Activate Chemokine Receptors on T-lymphocytes and Immature Dendritic Cells. *J. of Exp. Med.* 2002; V 196, №6, sept.16:781-791.
  28. Inukai A., Kobayashi Y., Ito K., Doyu M., Takano A., Honda H., Sobue G. *Muscle Nerve.* 1997; 20: 702-709.
  29. Kabelitz D., Wesch D., Hinz T. T-cells, their T-cell receptor usage and role in human diseases. *Springer Semin. Immunopathol.* 1999.21:55.
  30. Kim C.H., Broxmeyer H.E. Chemokines: signal lamps for trafficking of T and B cells for development and effector function. *J. Leukoc. Biol.* 1999; 65:6-15.
  31. Kissel J. T., Mendell J. R., Rammohan K. W. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 329.
  32. Lindberg C., Oldfors A., Tarkowski A. Restricted use of T cell receptor V genes in endomysial infiltrates of patients with inflammatory myopathies. *Eur. J. Immunol.* 1994; 24: 2659.
  33. Love L.A., Leff R.L., Fraser D.D., Targoff I.N., Dalakas M., Plotz P.H., et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore).* 1991; 70: 360-74.
  34. Lindberg C., Oldfors A., Tarkowski A.. Restricted use of T cell receptor V genes in endomysial infiltrates of patients with inflammatory myopathies. *Eur. J. Immunol.* 1994; 24: 2659.
  35. Lundberg I. E., Nyberg P. New developments in the role of cytokines and chemokines in inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998; 10: 521.
  36. Lundberg I., Kratz A. K., Alexanderson H., Patarroyo M. Decreased expression of interleukin-1, and cell adhesion molecules in muscle tissue following corticosteroid treatment in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 336.
  37. Lundberg I. E., Chung Y.L. Treatment and investigation of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* 2000.
  38. Mackall C.L., Bare C.V., Granger L.A., Sharrow S.O., Titus J.A., Gress R.E. Thymic-independent T cell regeneration occurs via antigen-driven expansion of peripheral T cells resulting in a repertoire that is limited in diversity and prone to skewing. *J. Immunol.* 1996; 156: 4609-4616.
  39. Maldonado M.A., Kakkanaiah V., MacDonald G.C., Chen F., Reap, E.A., Balish E., Farkas W.R, Jennette J.C., Madaio M.P., Kotzin B.L. The role of environmental antigens in the spontaneous development of autoimmunity in MRL-lpr mice. *J. Immunol.* 1999; 62: 6322-6330.
  40. Mantegazza R., P. Bernasconi. Cellular aspects of myositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1994; 6: 568.

41. McInnes I. B., Liew F. Y. *Immunol. Today*. 1998; 19: 75-79.
42. Meulen Van der M.F. et al. Evidence for heterogeneity of T cell expansion in polymyositis and inclusion body myositis. *J. of Immunology*. 2002; 133: 198-204.
43. Miller F.W., Read E.J., Carrasquillo J.A., Carter C.S., Yolles P. et al. Abnormal lymphocyte trafficking to muscle in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 1988; 31:60.
44. Miller F.W., Waite K.A., Biswas T., Plotz P.H. The role of an autoantigen, histidyl-tRNA synthetase, in the induction and maintenance of autoimmunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990; 87: 9933-9937.
45. Mirande M. Aminoacyl-tRNA synthetase family from prokaryotes and eukaryotes: structural domains and their implications. *Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol*. 1991; 40: 95-142.
46. Nagaraju K., Raben N., Merritt G., Loeffler L., Kirk K., Plotz P. *Clin. Exp. Immunol*. 1998; 113: 407-414.
47. Nagaraju K., Raben M.L., Villalba C., Danning L.A., Loeffler E., Lee N., Tresser A., Abati, Fetsch P., P.H. Plotz. Costimulatory markers in muscle of patients with idiopathic inflammatory myopathies and in cultured muscle cells. *Clin. Immunol*. 1999; 92:161-169.
48. Nagaraju K., Raben N. L., Loeffler T., Parker P.J., Rochon et al. Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining autoimmune myositis and myositis-specific autoantibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97: 9209-9214.
49. Nagaraju K. Update on immunopathogenesis in inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2001; 13: 461-468.
50. Nyberg P., Wikman A.L., Nennesmo I., Lundberg I. Increased expression of interleukin 1alpha and MHC class I in muscle tissue of patients with chronic, inactive polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol*. 2000; 27: 940.
51. Oddis C.V., Conte C.G., Steen V.D., Medsger T.A. Jr. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA, 1963-1982. *J. Rheumatol*. 1990; 17:1329-1333.
52. O'Hanlon T. P., Dalakas M. C., Plotz P. H., Miller F. W. Predominant TCR- variable and joining gene expression by muscle-infiltrating lymphocytes in the idiopathic inflammatory myopathies. *J. Immunol*. 1994; 152: 2569.
53. Olive M., Martinez-Matos J. A., Montero J., Ferrer. Apoptosis is not the mechanism of cell death of muscle fibers in human muscular dystrophies and inflammatory myopathies. *I. Muscle Nerve* 1997; 20: 1328-1330.
54. Patel D.D., Zachariah J.P., Whichard L.P. CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium. *Clin. Immunol*. 2001; 98: 39-45.
55. Parepe B.D., Michael Schrodell et al. Localization of the  $\alpha$ -chemokine SDF-1 and its receptor CXCR4 in idiopathic inflammatory myopathies. *Neuromuscular disorders*. 2004; 14:265-273.
56. Plotz P.H., Rider L.O., Targoff I.N. et al. NIH conference. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis and therapy. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 715-724.
57. Qin S., Rottman J.B., Myers P., Kassam N., Weinblatt M., Loetschechr M., Koch A.E., Moser B., Mackay C.R. The chemokine receptors CXCR3 and CCR5 mark subsets of T cells associated with certain inflammatory reactions. *J. Clin. Invest* 1998. 101: 746-754.
58. Rosen A., Casciola-Rosen L. Autoantigens as substrates for apoptotic proteases: implications for the pathogenesis of systemic autoimmune disease. *Cell Death Differ*. 1999. 6: 6-12.
59. Saito M., Higuchi I., Saito A. et al. Molecular Analysis of T cell Clonotypes I Muscle-infiltrating lymphocytes from patients with Human T lymphotropic Virus Type 1 Polymyositis. *J Infect Dis*. 2002; 186(9):1231-41.
60. Sugiura T., Kawaguchi Y., Harigai M., Takagi K., Ohta S., Fukasawa C., Hara M., Kamatani N. Increased CD40 expression on muscle cells of polymyositis and dermatomyositis: role of CD40-CD40 ligand interaction in IL-6, IL-8, IL-15, and monocyte chemoattractant protein-1 production. *J. Immunol*. 2000; 164:6593.
61. Targoff I.N. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr. Opin Rheumatol*. 2000; 12(6): 475-481.
62. Tesch G. H., Maifert S., Schwarting A., Rollins B. J., Kelley V. R. Monocyte chemoattractant protein 1-dependent leukocytic infiltrates are responsible for autoimmune disease in MRL-Fas(lpr) mice. *J. Exp. Med*. 1999; 190: 1813-1824.
63. Tews D. S., Goebel H. H. Cell death and oxidative damage in inflammatory myopathies. *Clin. Immunol. Immunopathol*. 1998; 87: 240-247.
64. Tschopp J., Irmeler M., Thome M. Inhibition of Fas death signals by FLIPs. *Curr Opin Immunol. Curr. Opin. Immunol*. 1998; 10: 552-558.
65. Wakasugi K., Slike B.M., Hood J., Otani A., Ewalt K.L., Friedlander M., Cheresch D.A., P. Schimmel. A human aminoacyl-tRNA synthetase as a regulator of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99:173-177.
66. Wiendl H., Malotka J., Holzwarth B. et al. An Autoreactive - TCR Derived from Polymyositis Lesion. *J. Immunol*. 2002; 169(1): 515-521.

Поступила в сентябре 2006 г.



## Возможности динамической контрастной магнитно-резонансной томографии в нейроонкологии

**С.А.Яковлев, А.В.Поздняков, А.Ф.Панфиленко, Л.А.Тютин**

Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт, многопрофильная городская больница №2, Санкт-Петербург

## Potentialities of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in neurooncology

**S.A.Yakovlev, A.V.Pozdnyakov, A.F.Panfilenko, L.A.Tyutin**

Central Research Institute of Roentgenology and Radiology, City Hospital №2, St.Petersburg

Обзор посвящен анализу диагностических возможностей динамической контрастной МРТ. Это одно из самых современных направлений в нейровизуализации. В статье отражены методологические аспекты проведения данного исследования, в том числе способы анализа полученной информации и методики вычисления количественных показателей. Динамическое сканирование с графическим отображением результатов может демонстрировать различия показателей накопления и выведения контрастных веществ при разных типах опухолей. Таким образом, динамическая контрастная МРТ с анализом скорости изменения интенсивности МР-сигнала от солидного компонента опухоли может дать представление о гистологической структуре образования. В статье приведены данные о применении динамической контрастной МРТ при наиболее распространенных типах опухолей головного мозга.

Ключевые слова: динамическая контрастная МР-томография, нейровизуализация, контрастные вещества, опухоли головного мозга.

The scientific review is devoted to an analysis of diagnostic potentialities of the dynamic contrast-enhanced MR imaging. It is one of the most modern directions in neuroimaging. The methodological aspects of this investigation, including analysis of obtained information and methods of a calculation of quantitative indexes, have been reflected in this article. Dynamic scanning with graphic representation of results can shown difference of contrast accumulation and excretion in different types of tumors. Thus dynamic contrast MRI accompanied by analysis of rates of change of MR-signal intensity obtained from the solid component of the tumor may give an idea of histological structure of the neoplasm. In this article has been quoted the information about using of the dynamic contrast-enhanced MR imaging in case of most widespread types of brain tumors.

Key words: dynamic contrast-enhanced MR imaging, neuroimaging, contrast agents, brain tumor.

### Введение

Своевременная диагностика опухолей головного мозга, продолжает оставаться одной из актуальнейших проблем медицины. Ведущим и наиболее информативным методом лучевой диагностики заболеваний ЦНС является магнитно-резонансная томография (МРТ) [1,4,7].

С течением времени метод МРТ приобретает все более функциональную направленность. Первым шагом на этом пути явилось применение контрастного усиления, которое, в качестве уточняющей методики, давно и успешно используется в практической работе [6,12]. В качестве контрастных препаратов для МРТ используются парамагнитные

препараты — соединения редкоземельного металла гадолия Gd. Среди таких препаратов наиболее известными являются: магневист (Gd-DTPA, Шеринг, Германия), гадовист (гадобутрол, Шеринг, Германия) и омнискан (Gd-DTPA-BMA — гадодиамид, Никомед, Норвегия). Принципиально важным является тот факт, что соединения Gd не проходят через неповрежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Исключением являются области, где нет типичного для мозговых капилляров барьера: гипофиз с воронкой, шишковидная железа, сосудистые сплетения желудочков мозга и др. Поэтому после введения контрастного вещества (КВ) отмечается выраженное контрастирование

указанных областей мозга. Обычно усиление сигнала отмечается также и от венозных сосудов. Артерии из-за быстрого тока крови в них могут оставаться гипоинтенсивными даже на постконтрастных МР-томограммах. Поэтому, парамагнитные контрастные вещества, фактически являются маркерами целостности ГЭБ. Проникновение их в ткани и локальное изменение релаксационных времен происходит только в областях с нарушенным вследствие различных патологических процессов гематоэнцефалическим барьером, и именно в этих областях отмечается усиление МР-сигнала [2,8,23,33]. Неоспоримо доказана более высокая чувствительность и специфичность контрастной МРТ по сравнению со стандартным исследованием [6,14].

Однако метод МРТ с контрастным усилением постоянно совершенствуется. Одним из перспективных путей развития этого направления является метод динамической контрастной МРТ, заключающийся в болюсном введении контрастного вещества (КВ) и применении быстрых импульсных последовательностей с последующим графическим отображением процессов накопления и выведения КВ в опухоли [5,7,13,31].

#### **Методологические аспекты динамической контрастной МРТ**

При выполнении динамической контрастной МРТ предложено использовать ускоренное (за 3–5 с.) введение всего объема КВ, а следующие за этим МР-томограммы области интереса получать за возможно более короткое время – порядка 1-10 с. на изображение. Чаще всего при этом применяются быстрые импульсные последовательности turbo flash. Можно получать информацию о динамике накопления и выведения КВ, проводя сканирование зоны интереса только в одной проекции с идентичным расположением срезов через 30, 60, 90, 120 и т.д. секунд с момента введения КВ. При выполнении динамического сканирования можно получить дополнительную информацию о функциональной активности опухоли, степени ее агрессивности, выраженности патологической опухолевой неоваскуляризации, и, в конечном итоге, степени злокачественности опухоли [29,30,32,35,40].

По мнению ряда авторов, динамическая контрастная МРТ обладает несомненными преимуществами перед обычной контрастной МРТ, т.к. позволяет оценить не только факт накопления КВ в опухолевом узле, но и динамику этого процесса с определением количественных

временных параметров накопления [3,6,11,29]. В то же время, кроме преимуществ динамическое сканирование имеет и некоторые ограничения, главным образом технического характера. К ним, прежде всего, относятся невысокая разрешающая способность и ограниченность в выборе количества срезов [11]. Поэтому при выполнении МРТ головного мозга с контрастным усилением представляется целесообразным сочетание статического и динамического исследования. Комплексный подход основан на проведении динамического сканирования короткими сериями по 20-30 секунд в течение первых 5-15 минут и выполнении стандартных импульсных последовательностей с получением серий срезов с высоким пространственным разрешением в 2 или 3 плоскостях. Накопленный опыт показывает относительно высокую скорость элиминации парамагнитных контрастных веществ, так что искусственное контрастирование, достаточное для полноценной визуальной оценки сохраняется преимущественно до 15-20 минуты с момента внутривенного введения препарата [18].

Анализ данных, полученных с помощью динамической контрастной МРТ, может производиться сразу по нескольким направлениям. Во-первых - использование методики построения кривых зависимости интенсивности сигнала – время, отражающих динамику процессов накопления и выведения контрастного вещества в разных точках опухолевого узла. По характеру полученных кривых можно судить о динамике накопления и выведения контрастного вещества, а значит о степени нарушения ГЭБ и выраженности неоваскуляризации в данной конкретной опухоли. Обычно выделяют несколько типов кривых динамического контрастирования: I тип — постепенное линейное нарастание интенсивности сигнала в течении длительного периода времени (более 3 мин.), II тип — линейное нарастание интенсивности сигнала в течение 2-3 минут с последующей фазой плато, III тип — кривая быстрого вымывания контрастного препарата, когда пик интенсивности его накопления отмечается в первые минуты, а затем происходит быстрое снижение интенсивности сигнала [24].

Другим способом анализа полученных данных является определение таких количественных показателей контрастирования как степень максимального контрастирования (St<sub>max</sub>) и скорость проникновения контраста в опухоль (K). На основе различий этих величин некоторыми авторами проводилась дифференциальная диагностика разных видов новообразований [11].

Существует также стандартная формула вычисления степени контрастирования опухоли по сравнению с неповрежденным мозговым веществом [6]:

$$C_{отн} = (IC_{оп} - IC_{бв}) / IC_{бв} \cdot 100\%,$$

где  $C_{отн}$  — относительная контрастность,

$IC_{оп}$  — интенсивность сигнала от опухоли,

$IC_{бв}$  — интенсивность сигнала от белого вещества в неповрежденном полушарии.

После вычисления этих показателей можно также выполнить построение графиков изменения интенсивности МР-сигнала во времени, не пользуясь стандартными пакетами постпроцессинговой обработки.

И, наконец, анализ полученных данных может проводиться с применением субтракции, т.е. вычитания преконтрастных изображений из полученных в разные сроки постконтрастных изображений. При этом значительно облегчается визуальная оценка и поиск участков накопления контрастного препарата в зоне интереса.

Дифференциально-диагностические возможности динамической контрастной МРТ в нейроонкологии

Опухоли головного мозга — патология, при которой наиболее широко и эффективно применяется МРТ с контрастированием. Используемое обычно рутинное МР-исследование головного мозга, в большинстве случаев, позволяет получить достаточно полную информацию о локализации, размерах, структуре, распространенности патологического процесса, однако не может ответить на вопросы о степени васкуляризации опухоли, истинном характере инвазии окружающих структур, типе злокачественности опухоли [1,4,7]. Однако именно эти аспекты определяют возможность дифференциальной диагностики объемных образований и обуславливают выбор метода и объема оперативного вмешательства.

Поэтому для решения этих задач использование динамической контрастной МРТ представляется очень перспективным. Так, если учитывать различную степень васкуляризации и повреждения ГЭБ в новообразованиях, можно предположить существование различий в скорости проникновения КВ в измененную ткань в зависимости от гистологической структуры [3,15,19,29,32,38].

Первоначально динамическая МР-томография с контрастным усилением

рассматривалась в основном именно как инструмент дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными новообразованиями [17,28,32,35,36]. В литературе до сегодняшнего дня дискутируется вопрос о наличии прямой корреляции между степенью опухолевой анаплазии и скоростью повышения интенсивности МР-сигнала. Однако большинство исследований свидетельствует о том, что наиболее выраженное усиление МР-сигнала после введения КВ наблюдается обычно у более злокачественных новообразований [3,10,26,38]. Достаточно много работ посвящено изучению возможностей динамической контрастной МРТ при глиальных опухолях. У больных с этой патологией очень важно получить возможность дооперационной оценки степени злокачественности и васкуляризации опухолей для планирования оперативного доступа и объема хирургического лечения, необходимости химио- и лучевой терапии. Здесь динамическая контрастная МРТ также может быть полезной. Она дает дополнительную информацию о характеристиках опухоли, основанную на микрососудистой структуре глиом. Результаты исследования могут быть использованы для оценки степени злокачественности глиомы, определения оптимальных мест биопсий, дифференциации лучевого некроза от повторного роста опухоли, планирования облучения, наблюдения за химиоантиангиогенной терапией. В сочетании с обычной МРТ, методика динамического контрастирования дает важную функциональную информацию о биологии глиом [15,25]. Например, показано, что для доброкачественных форм астроцитом контрастное усиление не характерно и показатели относительной контрастности очень низки ( $28 \pm 8\%$ ). Анапластически астроцитомы и глиобластомы напротив характеризуются выраженным усилением сигнала после введения КВ, показатели относительной контрастности для этих опухолей соответственно равны  $105 \pm 15\%$  и  $112 \pm 18\%$ . Характер кривых накопления и выведения контрастного препарата у этих опухолей также сходен и, в большинстве случаев, относится к III типу — с быстрым достижением пика контрастирования и последующей тенденцией к снижению сигнала [6].

Так, в работе Пронина И.Н. показано, что в процессе динамического сканирования доброкачественных астроцитом не отмечается сколько-нибудь выраженного усиления интенсивности сигнала. В то же время анапластические астроцитомы и глиобластомы характеризуются тенденцией к достаточно

быстрому проникновению КВ в опухоль (с высокими значениями  $S_{max}$  и  $K$ ) и последующим достаточно быстрым выведением [11].

Некоторыми авторами была произведена оценка скорости транспорта магневиста из крови в ткань новообразования ( $K$ ), при которой показаны достоверные различия значений  $K$  у нескольких групп больных. Наиболее высокая скорость транспорта магневиста была обнаружена у пациентов с ретикулоэндотелиальными и низкодифференцированными глиальными опухолями, а также при анапластических менингиомах. Наиболее низкая  $K$  была в случаях типичных менингиом [3].

Для метастазов характерна еще более высокая, чем при глиомах  $S_{max}$  при низких значениях  $K$ , таким образом, что максимальная степень усиления интенсивности сигнала достигается между 5 и 10 минутой от момента введения КВ [6,11].

Среди доброкачественных опухолей головного мозга также существуют нозологические формы, дифференциальная диагностика которых представляет значительные трудности. В частности, в литературе описаны сложности в дифференциальной диагностике объемных образований мосто-мозжечкового угла: невриноом и менингиом, которые могут иметь очень схожую МР-картину. Основной методикой в дифференциальной диагностике новообразований мосто-мозжечкового угла является динамическая контрастная МРТ [6,24]. Так, при контрастировании средние значения контрастности менингиом ( $155 \pm 19\%$ ) выше, чем невриноом ( $115 \pm 18\%$ ). Менингиомы достаточно быстро и гомогенно контрастируются, характеризуются высокой  $S_{max}$ , однако не имеют тенденции к быстрому выведению КВ и нередко демонстрируют выраженное плато на кривой контрастирования [11,24]. При невриномах картина «плато» на кривой динамики контрастирования не отмечается [6].

В исследовании, посвященном дифференциальной диагностике супраселлярных неопухолевых кист от кистозных форм краниофарингиом и макроаденом гипофиза убедительно доказана необходимость применения дополнительного контрастного усиления, в том числе и с динамическим сканированием [22]. Так, использование быстрого усиления в раннюю постконтрастную фазу помогает отличить нормальную ткань гипофиза от усиления стенки кистозной опухоли. Дифференциальная диагностика макроаденом гипофиза и

краниофарингиом в некоторых случаях также может представлять большие трудности. Исследования показывают, что максимальное контрастирование макроаденом происходит к 5-6 минуте, а краниофарингиом — более вариабельно — от 3 до 10 минуты. При этом краниофарингиомы, как правило, отличаются периферическим типом накопления [5].

В последнее время исследователей интересует возможность определения гистологического типа опухолей. Так, М.М.Ибатуллин в своей работе, наряду с общей МР-семиотикой опухолевых и очаговых поражений головного мозга, приводит результаты проведенных динамических контрастных МРТ с получением кривых контрастирования при разных гистологических типах опухолей. Результаты его исследования согласуются с данными других авторов: Колесникова Н.О. (1998); Величко О.Б. (2001); Provenzale J.M. et al. (2002). Установлено, что показатели контрастирования доброкачественных астроцитом крайне низки. При метастазах максимальные значения усиления интенсивности сигнала выше, чем при глиомах, но достигаются несколько позднее (в среднем к 18 минуте). Усиление сигнала при пинеоцитомах и пинеобластомах происходит достаточно быстро, но не очень интенсивно. В отличие от них хориоидпапилломы характеризуются интенсивным (до 150%) и продолжительным усилением [5].

Особая сфера применения динамической контрастной МРТ — выявление микроаденом гипофиза. Этой проблеме посвящен целый ряд научных исследований [9,16,20,34,39]. Их результаты свидетельствуют о том, что, как правило, в первую очередь после внутривенного введения контрастного препарата контрастируется ткань гипофиза, а затем сама опухоль, при этом в большинстве случаев только на 1–2 мин. микроаденомы визуализируются как гипоинтенсивный фокус. Примерно в половине случаев постконтрастные томограммы, полученные уже через 3 минуты после введения КВ могут оказаться неинформативными из-за того, что к этому моменту одинаково отчетливое усиление интенсивности МР-сигнала наступает во всех участках гипофиза. Поэтому здесь применение быстрых импульсных последовательностей наиболее актуально. Между тем, на практике нередко используется стандартное исследование с получением первых постконтрастных изображений только через 3-4 минуты. По мнению некоторых авторов [21,37],

тем самым снижается чувствительность метода. Важно отметить, что в литературе отсутствуют указания на достоверные различия характера контрастирования при аденомах гипофиза с различными типами секреции, т.е. гормональная активность опухоли, по-видимому, мало влияет на процесс накопления и выведения КВ [9,20,39].

### Заключение

МРТ неоспоримо является ведущим методом диагностики заболеваний ЦНС. Использование динамической контрастной МРТ является относительно новым и весьма перспективным подходом к дифференциальной диагностике опухолей головного мозга, позволяющим на основе нарушений васкуляризации и ГЭБ по скорости и типу

контрастирования провести дифференциальную диагностику между различными опухолями в тех случаях, когда возможностей стандартной МРТ не достаточно. В литературе, как отечественной, так и зарубежной, имеется определенное количество научных работ, посвященных этой проблеме. Приводятся примеры типичных кривых контрастирования при различных видах новообразований, высказывается мнение о выборе оптимальных параметров динамического сканирования. Многие вопросы в достаточной степени изучены. Показаны несомненные преимущества динамической контрастной МРТ в нейровизуализации, доказана высокая эффективность данного метода в диагностике и дифференциальной диагностике объемных образований головного мозга.

## Литература

1. Ахадов Т.А. Магнитно-резонансная томография головного мозга при опухолях. М.: Наука, 2003. – 329 с.
2. Беленков Ю.Н., Терновой С.Н., Беличенко О.И., Сеницын В.Е. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением. Опыт использования парамагнитного средства «Магневист». М.: Видар, 1996. – 111 с.
3. Величко О.Б. Оценка кинетики поглощения контрастного парамагнитного препарата (магневист) новообразованиями головного мозга методом динамической магнитно-резонансной томографии на низкопольном томографе: Дис... канд. мед. наук. Томск, 2001. – 118 с.
4. Гайдар Б.В., Рамешвили Т.Е., Труфанов Г.Е., Парфенов В.Е. Лучевая диагностика опухолей головного и спинного мозга. СПб, Фолиант, 2006. – 336 с.
5. Ибатуллин М.М. Магнитно-резонансная диагностика опухолей и многоочаговых поражений головного мозга на томографах среднего поля: Дис... д-ра мед. наук. СПб, 2002. – 262 с.
6. Колесникова Н.О. Магнитно-резонансная томография (0,5Т) с контрастным усилением в диагностике опухолей головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. – 20 с.
7. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. М.: Видар, 1997. – 472 с.
8. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Арутюнов Н.В. с соавт. Магнитно-резонансная томография с препаратом «Гадовист 1.0» в диагностике заболеваний головного и спинного мозга. Медицинская визуализация. 2004; 2:122-129.
9. Панфиленко А.Ф. Роль магнитно-резонансной томографии в комплексной лучевой диагностике аденом гипофиза, оценке результатов протонной терапии и диагностике осложнений. Дис... канд. мед. наук. СПб, 1996. – 159 с.
10. Пронин И.Н. КТ и МРТ диагностика супратенториальных астроцитом: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. – 32 с.
11. Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Петряйкин А.В. с соавт. Болюсное введение контрастного вещества при МР-томографии опухолей головного мозга – возможности и ограничения. Материалы научно-практической конференции «Магнитно-резонансная томография в медицинской практике», Москва, 15-17 ноября 1995: 97.
12. Ринкк П.А. Магнитный резонанс в медицине. Основной учебник Европейского форума по магнитному резонансу. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 246 с.
13. Усов В.Ю., Величко О.Б., Бородин О.Ю. с соавт. Оценка эндотелиальной проницаемости опухолей мозга методом динамической магнитно-резонансной томографии с контрастированием магневистом на низкопольном МР-томографе. Вестник рентгенологии и радиологии. 2001; 3: 22-29.
14. Черемисин В.М., Мякотин Л.Л., Ковеленев А.Г. с соавт. Первый опыт применения магневиста в клинической практике (клинические испытания). Вестник рентгенологии и радиологии. 1994; 4: 22-25.
15. Aronen H.J., Perko J. Dynamic susceptibility contrast MRI of gliomas. Neuroimaging Clin. N. Am. 2002; 12(4): 501-523.

16. Bartynski W.S., Lin L. Dynamic and conventional spin-echo MR of pituitary microlesions. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1997; 18(5): 965-972.
17. Breger R.K., Papke R.A., Pojunas K.W. et al. Bening extraaxial tumors: contrast enhancement with gadolinium DTPA. *Radiology.* 1987; 163: 427-429.
18. Bullock P.R., Mansfield P., Gowland P. et al. Dynamic imaging of contrast enhancement in brain tumors. *Magn. Reson. Med.* 1991; 19(2): 293-298.
19. Cha S., Lu S., Johnson G. et al. Dynamic susceptibility contrast MR imaging: correlation of signal intensity changes with cerebral blood volume measurements. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2000; 11(2): 114-119.
20. Davis W.L., Lee J.N., King B.D. et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of the pituitary gland with fast spin-echo technique. *J Magn Reson Imaging.* 1994; 4(3): 509-511
21. Gao R., Isoda H., Tanaka T. et al. Dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of pituitary adenomas: usefulness of sequential sagittal and coronal plane images. *Eur. J. Radiol.* 2001; 39(3): 139-146.
22. Hua F., Asato R., Miki Y. et al. Differentiation of suprasellar nonneoplastic cysts from cystic neoplasms by Gd-DTPA MRI. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1992; 16(5): 744-749.
23. Huk W.I., Gademann G., Friedmann G. *Magnetic Resonance imaging of central nervous system diseases.* – Berlin: Springer Verl., 1990 – 450 p.
24. Ikushima I., Korogi Y., Kuratsu J. et al. Dynamic MRI of meningiomas and schwannomas: is differential diagnosis possible? *Neuroradiology.* 1997; 39(9): 633-638.
25. Jackson A., Jayson G.C., Li K.L. et al. Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma. *Br. J. Radiol.* 2003; 76(903): 153-162.
26. Joo Y.G., Korogi Y., Hirai T. et al. Differential diagnosis of extra-axial intracranial tumours by dynamic spin-echo MRI. *Neuroradiology.* 1995; 37(7): 522-525.
27. Kerode A.G., Tofts P.S., Thompson A.J. et al. Heterogeneity of blood-brain barrier changes in multiple sclerosis: an MRI study with gadolinium-DTPA enhancement. *Neurology.* 1990; 40(2): 229-235.
28. Law M., Yang S., Babb J.S. et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2004; 25(5): 746-755.
29. Ludemann L., Wurm R., Zimmer C. Pharmacokinetic modeling of Gd-DTPA extravasation in brain tumors. *Invest. Radiol.* 2002; 37(10): 562-570.
30. Maeda M., Itoh S., Kimura H. et al. Tumor vascularity in the brain: evaluation with dynamic susceptibility-contrast MR imaging. *Radiology.* 1993; 189(1): 233-238.
31. Niendorf H.P., Felix R., Laniado M. et al. Magnetic resonance imaging of intracranial tumors using gadolinium-DTPA. Initial experience with fast imaging. *Acta Radiol. Suppl.* 1986; 369: 561-563.
32. Provenzale J.M., Wang G.R., Brenner T. et al. Comparison of permeability in high-grade and low-grade brain tumors using dynamic susceptibility contrast MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2002; 178(3): 711-716.
33. Quencer R.M., Neuwelt E.A. Advances in the understanding of the blood-brain barrier in neuro-oncology. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23(10): 1807-1810.
34. Rand T., Lippitz P., Kink E. et al. Evaluation of pituitary microadenomas with dynamic MR imaging. *Eur. J. Radiol.* 2002; 41(2): 131-135.
35. Roberts H.C., Roberts T.P., Bollen A.W. et al. Correlation of microvascular permeability derived from dynamic contrast-enhanced MR imaging with histologic grade and tumor labeling index: a study in human brain tumors. *Acad. Radiol.* 2001; 8(5): 384-391.
36. Shin J.H., Lee H.K., Kwun B.D. et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2002; 179(3): 783-789.
37. Smallridge R.C., Czervionke L.F., Fellows D.W. et al. Corticotropin- and thyrotropin-secreting pituitary microadenomas: detection by dynamic magnetic resonance imaging. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75(5): 521-528.
38. Sugahara T., Korogi Y., Shigematsu Y. et al. Value of dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in the evaluation of intracranial tumors. *Top Magn. Reson. Imaging.* 1999; 10(2): 114-124.
39. Tabarin A., Laurent F., Catargi B. et al. Comparative evaluation of conventional and dynamic magnetic resonance imaging of the pituitary gland for the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 49(3): 293-300.
40. Warmuth C., Gunther M., Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2003; 228(2): 523-532.

*Поступила в июне 2006 г.*

## Титин, тимомы и миастения

**А.Г.Санадзе<sup>1</sup>, Д.В.Сиднев<sup>1</sup>, П.С.Ветшев<sup>2</sup>, Л.И.Ипполитов<sup>2</sup>**

1 – НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

2 – Московская Медицинская академия им. И.М. Сеченова

### Titin, thymoma and myasthenia gravis

**A.G.Sanadze<sup>1</sup>, D.V.Sidnev<sup>1</sup>, P.S.Vetshev<sup>2</sup>, L.I.Ippolitov<sup>2</sup>**

1 – Institute of General pathology and pathophysiology RAMS, Moscow,

2 – Moscow Medical academy

Изучение титра антител к титину в сыворотке крови у 38 больных генерализованной миастенией, сочетавшейся с различными по гистологическим характеристикам тимомы и 4 пациентов с тимомой без признаков миастении показало преобладание органоспецифических тимом у больных миастенией и органонеспецифических тимом – при отсутствии миастении. Уровень антител к титину не коррелировал с тяжестью клинических проявлений миастении. Уровень антител при наличии органоспецифических образований был достоверно выше, чем при наличии органонеспецифических тимом, однако не выявлено зависимости между уровнем антител к титину и типом органоспецифической тимомы.

Ключевые слова: миастения, органоспецифическая (А, В, АВ) и органонеспецифическая тимомы, антитела к титину

We have tested sera from 38 myasthenic patients with various histologic characteristics of thymoma and 4 – thymoma without myasthenia, for specific Anti-Titin-Antibody. We have revealed the prevalence A, B and AB (organospecific) thymoma at the myasthenic patients and the prevalence organononspecific thymoma - at the patients without myasthenia. The correlation between severe clinical symptoms of myasthenia gravis and the level of Anti-Titin-Antibody was not detected. We have found the higher level of Anti-Titin-Antibody in myasthenic patients with thymoma A, B and AB than that in myasthenic patients with organononspecific thymoma, however, there is no correlation between the level of Anti-Titin-Antibody and the histologic characteristic of organospecific thymoma

Key words: myasthenia gravis, organospecific (A, B, AB) and organononspecific thymoma, Anti-Titin-Antibody.

Титин является белком цитоскелета поперечно-полосатых мышц, состоящим из 27000 аминокислот с молекулярной массой приблизительно 500 kDa. Титин состоит из соединенных друг с другом иммуноглобулин подобных (Ig) областей, каждая из которых содержит 100 аминокислотных остатков и уникальной области, богатой пирролидин-альфа-карбоновой кислотой, глутаматом, лизином и валином, так называемая РЕВК область. Длина РЕВК региона насчитывает 1000–2200 аминокислот и коррелирует с эластичностью скелетной мышцы. Эта область функционирует как молекулярная пружина и поддерживает положение саркомера, развивая пассивную напряженность на всем его протяжении [13]. Поскольку антигенные детерминанты титина: главный иммуногенный регион — MGT-30 и N2-концевые области экспрессированы в эпителиоцитах тимомы, представляет значительный теоретический и

практический интерес наличие связи типа тимомы и уровня антител к титину у больных с наличием и отсутствием миастении.

Долгое время «тимомы» называли большинство опухолей, исходящих из тимуса — вилочковой железы. Однако, в настоящее время многочисленные опухоли тимуса подразделяют на две большие группы: органоспецифические, гистогенез которых связан с эпителиальным компонентом (доброкачественные тимомы — типы А; В; АВ; и злокачественные тимомы — тип С) и органонеспецифические (лимфомы, герминомы, тератомы, нейроэндокринные и стромальные опухоли). Под термином «тимомы» подразумевают опухоль, отвечающую следующим критериям: а) гистогенез опухоли связан с эпителиальным компонентом тимуса; б) опухолевые эпителиальные клетки либо не относятся к атипичным, либо этот компонент выражен минимально; в) в опухоли имеется второй — лимфоидный компонент,

не подвергшийся опухолевой трансформации. В основе современной гистологической классификация тимом, утвержденной ВОЗ (1999), лежит ультраструктурное и светооптическое сходство опухолевых эпителиальных клеток с двумя главными субпопуляциями эпителия тимуса — либо с «темной», указывающей на принадлежность опухолевых клеток к медуллярным (тип А), либо со «светлой», свидетельствующей об их отношении к кортикальным (тип В). При смешанном варианте (тип АВ) кортикальные клетки не определяются, но при этом подразумевается, что выраженная очаговая лимфоидная инфильтрация может их маскировать.

Известно, что тимомы встречаются в широком возрастном диапазоне, хотя наиболее часто от 30 до 50 лет. Примерно у 30-50% больных с тимомой выявляется миастения, тогда как у больных с миастенией по данным различных авторов частота обнаружения тимом составляет всего от 9 до 16% случаев [2, 3, 11, 12]. Тимомы может не иметь никаких клинических симптомов миастении.

Современные представления о патогенезе миастении, сочетающейся с тимомой, связаны, прежде всего, с наличием большого количества аутоантител, направленных не только к холинорецепторам постсинаптической мембраны, но и к мышечным структурам [7, 10]. Примерно у 90% больных миастенией, сочетающейся с тимомой, выявляются антитела направленные против мышечного белка титина [6]. Однако повышение уровня антител к титину отмечается не только у больных с миастенией, сочетающейся с тимомой, но и у пациентов с поздним началом миастении, а также у наиболее тяжелых больных с ранним началом миастении без тимомы [4, 5, 14].

Возникает вопрос, имеются ли в группе больных миастенией с различными гистологическими характеристиками тимом схожие клинические проявления болезни?

В этой связи, целью настоящей работы явилось изучение уровня антител к титину (Anti-Titin-Antibody) в сыворотке крови у больных миастенией в сочетании с тимомой и пациентов с тимомой без признаков миастении в зависимости от гистологической характеристики опухоли, а также сопоставление клинических симптомов у больных миастенией в зависимости от гистологического строения опухоли.

#### **Материал и методы исследования**

Обследовано 38 больных миастенией (24 женщины и 14 мужчин) в возрасте от

21 до 66 ( $48,7 \pm 12,0$ ) лет с гистологически верифицированной тимомой: из них 9 больных (6 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 21 до 65 ( $46,3 \pm 15,0$ ) лет с органоспецифической тимомой типа А (темноклеточной); 14 больных (6 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 28 до 65 ( $48,9 \pm 10,9$ ) лет с органоспецифической тимомой типа В (светлоклеточной); 9 больных (6 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 25 до 66 ( $47,6 \pm 13,1$ ) лет с органоспецифической тимомой типа АВ (смешанноклеточной); и 6 больных (все женщины) в возрасте от 44 до 64 ( $53,3 \pm 9,4$ ) лет с органоспецифическим образованием тимуса.

В качестве контрольной группы обследовано также 4 пациента (все женщины) в возрасте от 34 до 48 ( $41,5 \pm 6,0$ ) лет с образованием тимуса без признаков миастении, среди которых у 1 больного в возрасте 44 лет гистологически была выявлена органоспецифическая тимомы типа В (светлоклеточная); а у 3 других в возрасте от 34 до 48 ( $40,7 \pm 7,0$ ) лет — органоспецифические образования тимуса.

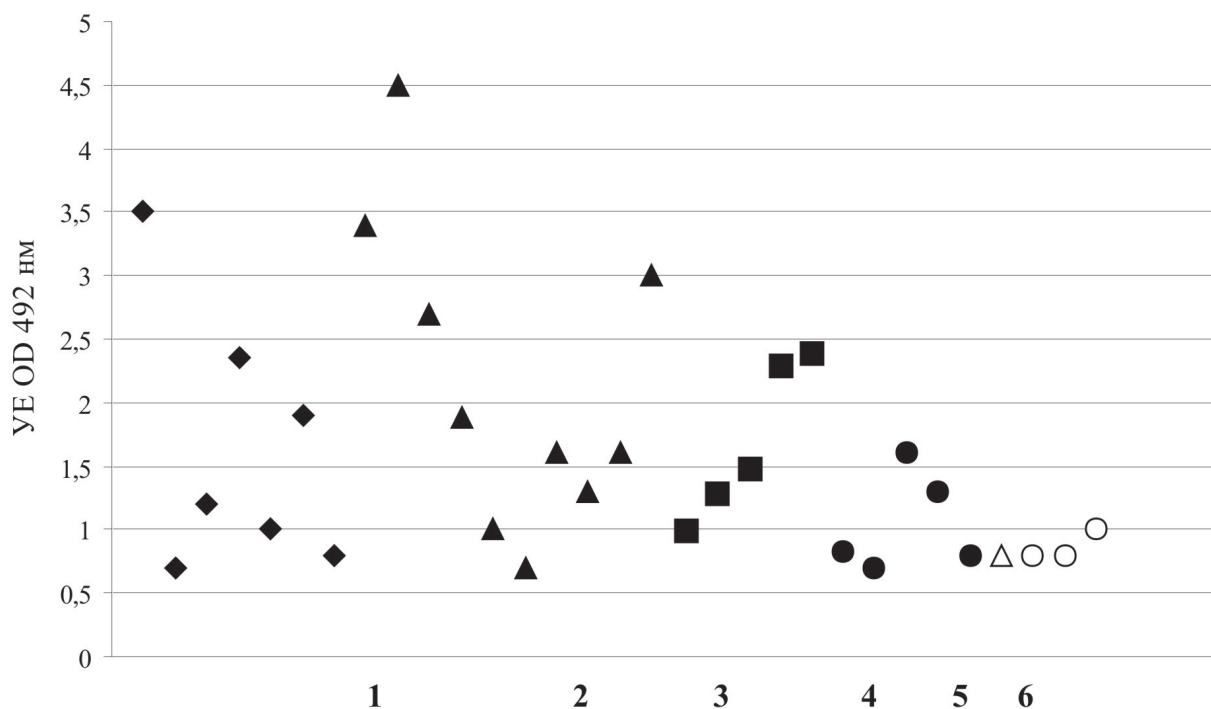
Тяжесть клинических проявлений миастении оценивалась по пятибалльной шкале, согласно Международной клинической классификации [8, 9], где 1 — слабость только окулярных мышц, во всех других мышцах сила нормальная, 2, 3, 4 — различной степени слабость бульбарных и туловищных мышц, а 5 — нахождение пациента на интубации без, или с использованием искусственной вентиляции легких.

Тимомтимэктомия и гистологические исследования проводились в факультетской хирургической клинике им. Н.Н.Бурденко ММА им. И.М. Сеченова (отделение миастении и эндокринной хирургии); кафедре хирургии (отделение эндокринной хирургии ЦКБ МПС РФ); Российском научном центре рентгенорадиологии МЗ РФ; Онкологическом научном центре РАМН и МОНИКИ.

Антитела к титину определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы (DLD Diagnostica GmbH, Германия). Тестируемые и контрольные сыворотки вносили в лунки планшета по 100 мкл в разведении 1:101. После инкубации в течение 1 часа при комнатной температуре планшеты промывали и обрабатывали мечеными ферментом вторичными антителами против иммуноглобулинов человека. Затем планшеты инкубировали в течение 30 мин. при комнатной температуре, отмывали и вносили в лунки по 100 мкл субстратной смеси. Через 15 мин. инкубации



**Рисунок 1.** Уровень антител к титину у пациентов с органоспецифическими и органонеспецифическими образованиями тимуса



- 1 — миастеническая органоспецифическая тимома типа А  
 2 — миастеническая органоспецифическая тимома типа В  
 3 — миастеническая органоспецифическая тимома типа АВ  
 4 — миастеническая органонеспецифическая тимома  
 5 — немиастеническая органоспецифическая тимома типа В  
 6 — немиастеническая органонеспецифическая тимома

в темноте при комнатной температуре реакцию останавливали и определяли оптическую плотность (ОП) в каждой лунке при длине волны 450 нм с использованием считывающего устройства Mini-reader (DYNATECH). Уровень антител к титину выражали в условных единицах индексом К, представляющим собой отношение ОП тестируемой сыворотки к ОП калибратора, входящего в тест-систему. Повышенным уровнем антител к титину являлось значение К более 1.0 UE.

### Результаты

Полученные в настоящем исследовании данные показали, что из 38 больных миастенией, органоспецифические опухоли выявлялись в 84,2% случаев (32 пациента), а органонеспецифические опухоли — в 15,8% (6 пациентов).

Из 4-х пациентов с немиастенической тимомой органонеспецифические опухоли были выявлены в 75% случаев, и только у 1 пациента выявлена органоспецифическая тимома типа В.

Результаты исследования уровня Anti-

Titin-Antibody в сыворотке крови пациентов с различными видами тимом с наличием и отсутствием миастении представлены на рис. 1.

Как следует из приведенных данных, у 4 из 9 обследованных больных с миастенией, сочетавшейся с тимомой типа А (44,4%) выявлено увеличение уровня антител от 1,2 до 3,5 (среднее значение  $1,48 \pm 0,93$ ).

У 11 из 14 обследованных больных с миастенией, сочетавшейся с тимомой типа В (78,6%) уровень антител также превышал нормальные значения от 1,1 до 4,5 ( $2,06 \pm 1,10$ ).

У 7 из 9 обследованных больных с миастенией, сочетавшейся с тимомой типа АВ (77,8%), выявлено увеличение уровня антител от 1,3 до 2,7 ( $1,87 \pm 0,70$ ).

Лишь у 3 из 6 обследованных больных с миастенией, сочетавшейся с органонеспецифической тимомой (50,0%) уровень антител превышал нормальные значения — от 1,3 до 1,6 ( $1,12 \pm 0,39$ ).

Из 4 пациентов с тимомой без миастении, средние значения уровня антител к титину

составили  $0,85 \pm 0,1$  и были нормальными у пациента с тимомой типа В и 2-х пациентов с органоспецифической тимомой.

Степень тяжести миастении при различных гистологических характеристиках тимомы была практически одинаковой. У больных с миастенической тимомой сопоставление степени выраженности клинических проявлений и уровня антител к титину не выявило достоверной корреляции между ними ( $r = -0,24$ ;  $p > 0,05$ ).

### Обсуждение

Полученные данные, основанные на исследовании 38 больных миастенией показали, что органоспецифические тимомы типов А и АВ выявлялись в одинаковом проценте случаев (23,7%). Органоспецифические тимомы типа В обнаруживались чаще (36,8%), тогда как органоспецифические образования тимуса — реже (15,8%), что соответствует данным, имеющимся в литературе, о преобладании кортикально-клеточных (светлоклеточных) тимом над другими типами [1].

Больные миастенией в сочетании с органоспецифическими тимомами и органоспецифическими образованиями тимуса имеют практически одинаковый возраст ( $47,8 \pm 12,4$  и  $53,3 \pm 9,4$ ) лет и отсутствие корреляции между тяжестью клинических проявлений миастении и гистологическими характеристиками новообразований тимуса ( $p > 0,05$ ).

Сопоставление уровня антител к титину среди органоспецифических тимом не выявило значительного отличия ни при одном из гистологических типов, тогда как уровень антител при наличии органоспецифических образований тимуса был достоверно ниже, чем при наличии органоспецифических тимом ( $p < 0,05$ ). Причем, частота повышения уровня антител к титину (50%) одинакова у больных миастенией с наличием

органоспецифических образований тимуса и у тяжелых пациентов с ранним началом миастении без тимомы [4].

Таким образом, на основании полученных результатов изучения уровня антител к титину можно с высокой долей вероятности определить органоспецифичность тимомы, то есть наличие основной характеристики тимомы-эпителиального компонента. Однако определить тип тимомы не представляется возможным, поскольку нет никакой зависимости между уровнем антител к титину и типом органоспецифической тимомы. К аналогичному заключению приходят и другие исследователи [15].

Представляет интерес и то обстоятельство, что у больных с «тимомой» без миастении значительно чаще выявляются органоспецифические образования тимуса, нежели тимомы. Причем в единственном случае относительное увеличение уровня антител к титину отмечено у больного с «тимомой» без миастении с органоспецифическим образованием тимуса, тогда как у больной с тимомой типа В уровень антител к титину был нормальным.

Примерно у 30-50% больных с тимомой в последующем может возникнуть миастения. Несмотря на то, что наибольшая вероятность возникновения миастении отмечается при наличии органоспецифических тимом типа В, до настоящего времени невозможно предсказать развитие миастении у пациента с тимомой в зависимости от ее гистологических особенностей [16, 17].

Полученные в настоящем исследовании данные имеют большое практическое значение, поскольку повышение уровня антител к титину указывает на органоспецифичность опухоли и определяет тактику последующего лечения — наблюдения или хирургического вмешательства.

## Литература

1. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Животов В.А. Тимомы: классификация и прогноз хирургического лечения. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы одиннадцатого (тридцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. Санкт-Петербург 2003; 2: 100-106.
2. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Меркулова Д.М., Животов В.А.. Хирургическое лечение тимом у больных генерализованной миастенией. Хирургия 2003; 10: 15-20.
3. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. - М.: Медицина, 1996. - 224 с.
4. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Давыдова Т.В., Щербакова Н.И., Капитонова Ю.А., Касаткина Л.Ф., Семятицкая Р.Н., Гильванова О.В., Мененкова Е.Ю. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) у больных с поздним началом миастении: клинические и электрофизиологические корреляции. Неврологический журнал 2003; 8 (1): 23-26.
5. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Капитонова Ю.А., Галкина О.И., Давыдова Т.В. Антитела к титину при миастении у лиц пожилого возраста и миастении, сочетающейся с тимомой. Аллергология и иммунология 2004; 5 (1): 198-200.
6. Сиднев Д.В., Санадзе А.Г., Щербакова Н.И., Давыдова Т.В., Гильванова О.В., Галкина О.И., Кононенко Ю.В. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) в диагностике миастении, сочетающейся с тимомой. Неврологический журнал 2003; 8 (1): 21-23.
7. Aarli J., Skeie G., Mygland A., Gilhus N. Muscle striation antibodies in myasthenia gravis. Diagnostic and functional significance. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998; 841: 505-515.
8. Barohn R.J. How to administer the quantitative Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc., 1996.
9. Barohn R.J., McIntire D., Herbelin L., Wolfe G.I., Nations S., Bryan W.W. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998; 841: 769-772.
10. Marx A., Osborne M., Tzartos S., Geuder K., Shalke B., Nix W., Kirchner T., Muller-Hermelink H. A striational muscle antigen and myasthenia gravis-associated thymomas share an acetylcholine receptor epitope. Dev. Immunol. 1992; 2: 77-83.
11. Muller-Hermelink H., Marx A., Geuder K., Kirchner T. The pathological basis of thymoma-associated myasthenia gravis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994; 681: 56-65.
12. Ooserhuis H.J. Myasthenia gravis. – New York, 1984.
13. Skeie G.O., Aarli J.A., Matre R., Freiburg A., Gilhus N.E. Titin antibody positive myasthenia gravis patients have a cellular immune response against the main immunogenic region of titin. Eur. J. Neurol. 1997; 4: 131-137.
14. Sund K.K., Skeie G.O., Gilhus N.E., Aarli J., Varhaug J.E. Diagnosis of thymoma and thymic atrophy in patients with myasthenia gravis. Tidsskr. Nor. Laegeforen. 1997; 117: 4212-4214.
15. Voltz R., Albrich W., Hohlfeld R., Nagel D., Wick M. et al. Anti-titin antibodies are not associated with a specific thymoma histology. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003; 74: 282.
16. Willcox N. Myasthenia gravis. Curr. Opin. Immunol. 1993; 5: 910-917.
17. Willcox N., Schlupe M., Ritter M. A., Schuurman H. J., Newsom-Davis J., Christenson B. Myasthenic and nonmyasthenic thymoma: an expansion of a minor cortical epithelial cell subset? Am. J. Pathol. 1987; 127: 447-460.

*Поступила в августе 2005 г.*

## Динамика уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам у пострадавших с закрытой черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести

*И.В.Осипова, Л.П.Пивоварова, М.П.Логинава, А.И.Верховский, И.В.Куршакова*  
ГУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе

## The dynamics of the levels of neurotropic autoantibodies in patients with mild brain injury

*I.V.Osipova, L.P.Pivovarova, M.P.Loginova, A.I.Verhovsky, I.V.Kurshakova*  
Djanelidze Emergency Care Research Institute, Saint-Petersburg

Целью работы явилось исследование уровня аутоантител (а-АТ) к нейроспецифическим белкам (НСБ) у пострадавших с закрытой черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести и определение их значения для раннего прогноза последствий травмы мозга. Выявлен повышенный уровень а-АТ к НСБ в первые сутки после травмы у пострадавших с повторной травмой мозга, с прогрессивным типом течения посттравматического периода. Через год после травмы повышенный уровень а-АТ к глиальному фибриллярному кисломому протеину (GFAP), мембранному протеину МР-65 наблюдался у пациентов с посттравматическим синдромом. Определение уровня аутоантител к белкам S-100, GFAP, МР-65, фактору роста нервов в сыворотке крови в раннем посттравматическом периоде у пострадавших с закрытой черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести может быть достоверным прогностическим критерием развития отдаленных последствий травмы мозга.

Ключевые слова: закрытая черепно-мозговая травма легкой степени тяжести, аутоантитела к нейроспецифическим белкам, ранний прогноз последствий травмы мозга.

The purpose of study was to investigate the levels of neurotropic autoantibodies (Ab) in patients with mild brain injury and its meaning for early prognosis of distant consequences of trauma. It was determined that the patients with second brain injury and progressive disease have increased levels of neurotropic Ab first day after trauma. The high levels of neurotropic Ab-GFAP, Ab-MP-65 were determined in patients with posttraumatic syndrome year after. The levels determination of neurotropic Ab-GFAP, Ab-MP-65, Ab-S-100 protein, Ab-nerve growth factor may be accepted as a criteria of brain's injury progressive disease evolution.

Key words: mild brain injury, neurotropic autoantibodies, early prognosis of distant consequences of trauma.

### Введение

Появление аутоантител (а-АТ) к нейроспецифическим белкам (НСБ) в крови у пострадавших с черепно-мозговой травмой является объективным показателем степени поражения нервной системы и целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [4,5,6,11]. При нарушении проницаемости гистогематических барьеров «иммунологически привилегированных» органов и тканей, к которым относится центральная нервная система, может быть индуцирован аутоиммунный процесс [12]. Антигены легко проникают к лимфоидным органам, вызывая развитие аутоиммунного ответа и повреждение ткани мозга, где в качестве аутоан-

тигенов, в том числе, могут выступать нейроспецифические белки (НСБ).

К настоящему моменту выделена и идентифицирована группа НСБ, определяющих особенности нервной ткани в реализации физиологических функций нервной системы. НСБ принимают участие в генерализации проведения нервного импульса, установлении межклеточных контактов в нервной ткани, регуляции проницаемости ионных каналов, в механизмах обучения и формирования памяти и т.д. И.П.Ашмариным с соавторами [2] установлена связь между повышенным образованием НСБ и развитием нервно-психических заболеваний.

В публикациях последних лет определенное внимание уделяется различным формам патологии ЦНС, сопровождающихся изменениям со стороны ряда циркулирующих естественных нейротропных идиотипических и антиидиотипических аутоантител [9]. Аутоантитела к НСБ или аутоантитела первого порядка (аАТ1), обладающие антигенной специфичностью (так называемые идиотипы) и образующиеся к ним антиидиотипические антитела или антитела второго порядка (аАТ2) – являются нормальными компонентами сыворотки крови и синтезируются у всех здоровых лиц в строго определенных количествах, мало подверженных индивидуальным колебаниям. Стойко нарушенная продукция аутоантител к НСБ сопровождается или предшествует формированию и клинической манифестации разных форм патологии центральной и/или периферической нервной системы [7]. Однако в литературе до сих пор нет четкого представления о сроках появления определенных нейротропных а-АТ, их уровнях в сыворотке крови и значении для прогноза развития отдаленных последствий у пострадавших в ранний посттравматический период закрытой черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести (ЛЗЧМТ).

**Целью** работы явилось исследование уровня аутоантител к НСБ у пострадавших с закрытой черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести в разные сроки от момента травмы и определение их значения для раннего прогноза последствий травмы мозга.

#### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 75 человек, с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести, средний возраст которых был  $32 \pm 9$  года, из них мужчин – 44 человека, женщин – 31 человек. Пациенты были обследованы в острый (1, 3 и 10 сутки), промежуточный (30 сутки) и отдаленный (через 1 год) периоды после травмы.

Для определения влияния степени тяжести полученной травмы, ее первичности/повторности на уровень содержания а-АТ к НСБ были выделены группы пострадавших с ушибом головного мозга легкой степени тяжести (ЛУГМ), полученным впервые и с сотрясением головного мозга, также полученного впервые (СГМ I) и пациенты с повторной травмой головы (СГМ II).

При ретроспективном анализе результатов обследования 43 пострадавших были выделены группы по типу течения посттравматического периода: пациенты с регрессирующим типом (без субъективных и объективных признаков невро-

логической патологии) составили группу без последствий (БП); пациенты с прогрессирующим типом течения посттравматического периода, у которых выявлены признаки вегетативной дисфункции, церебрастении, психастении - с посттравматическим синдромом (ПТС). В группе БП оказались пострадавшие с СГМ I (11 человек - 61%) и СГМ II (7 человек - 39%). В группе с ПТС были пациенты с УГМ (5 человек - 20%), СГМ I (6 человек - 24%) и СГМ II (14 человек - 56%).

Контрольная группа состояла из здоровых взрослых (20 человек), средний возраст которых составил  $36 \pm 5$  лет (из них мужчин – 11, женщин – 9).

Для динамического наблюдения за пострадавшими на каждого больного была оформлена индивидуальная карта, где были отражены паспортные данные, жалобы на момент поступления и в последующие сроки обследования, клинический диагноз, состояние, предшествовавшее ЛЗЧМТ: перенесенные заболевания, наследственная предрасположенность к нервным, эндокринным, аллергическим, аутоиммунным заболеваниям, сведения о прививках в последние 6 месяцев, переливании крови, оперативных вмешательствах; неврологический статус, проявления посткоммоционного или постконтузионного синдрома на момент обследования. Для выявления признаков вегетативных изменений в посттравматическом периоде использовали опросник А.М.Вейна [3]. После окончания стационарного лечения пациенты наблюдались неврологом в поликлинике по месту жительства. При необходимости в различные сроки наблюдения пострадавшим проводили дополнительные консультации специалистов ГУСПБНИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе (нейрохирурга или невролога), инструментальные исследования (компьютерная томография, транскраниальная доплерография и т.д.).

Кровь для исследований забирали из кубитальной вены в вакуумные пробирки VENOJECT II Clot Act. Z STERIL (Belgium), центрифугировали при 750g в течение 15 минут при 4°C.

В сыворотке крови определяли уровень аутоантител (а-АТ1) класса IgG и соответствующих антиидиотипических аутоантител (а-АТ2) к нейроспецифическим белкам: S-100, глиальному фибриллярному кислом протеину (GFAP), мембранному протеину МР-65, фактору роста нервов (ФРН) с использованием тест-системы ЭЛИ-Н-ТЕСТ-1, ООО «Биофарм-тест», Москва. Рассчитывали относительный уровень определяемых антител в пробах, выраженный в процентах от уровня антител в контрольной сыворотке, обоз-

**Таблица 1.** Частота выявляемости аутоантител к НСБ (%) в сыворотке крови у пострадавших с ЛЗЧМТ в зависимости от типа течения посттравматического периода

| Ауто-антитела к НСБ | Посттравматический период                    |        |              |              |       |   |              |              |         |              |
|---------------------|--|--------|--------------|--------------|-------|---|--------------|--------------|---------|--------------|
|                     | Без посттравматических последствий (БП) n=18 |        |              |              |       | С посттравматическим синдромом (ПТС) n=25 |              |              |         |              |
|                     | Пост.  | 3 сут. | 10 сут.      | 30 сут.      | 1 год | Пост.                                     | 3 сут.       | 10 сут.      | 30 сут. | 1 год        |
| a-AT S-100          | 56   | 67     | 78<br>p<0,05 | 83<br>p<0,01 | 28    | 88<br>p<0,01                              | 68           | 84<br>p<0,01 | 52      | 64           |
| a-AT GFAP           | 56   | 50     | 56           | 67           | 28    | 88<br>p<0,01                              | 80<br>p<0,01 | 86<br>p<0,01 | 52      | 88<br>p<0,01 |
| a-AT МР-65          | 39   | 50     | 56           | 39           | 28    | 88<br>p<0,01                              | 68           | 86<br>p<0,01 | 60      | 80<br>p<0,01 |
| a-AT ФРН            | 39   | 50     | 56           | 39           | 28    | 88<br>p<0,01                              | 68           | 86<br>p<0,01 | 60      | 60           |

Примечание: p<0,05, p<0,01 – достоверность частоты выявляемости

начаемый в условных единицах. Результат считали положительным, если относительные значения уровня антител в сыворотке крови с любым из антигенов тест-системы выходили за пределы диапазона нормы и слабых отклонений. Диапазон нормы: не выше «+»10 условных единиц (усл.ед.) и не ниже «-» 50 усл.ед. Диапазон слабых отклонений: от «+»11 усл.ед. до «+» 25 усл.ед. или в от «-»51 до «-»60 усл.ед. Таким образом диапазон свыше «+»25 усл.ед. или ниже «-» 60 усл.ед. был положительным и свидетельствовал о формирующемся неврологическом заболевании.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного пакета Microsoft Excel (MS Office, Windows XP, Excell 7.0), критерия t достоверности Стьюдента, критерия W Уилкоксона, пограничных значений критериев знаков [1].

### Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что уже в первый день после травмы, наблюдается повышенный уровень нейроспецифических а-АТ1 и/или а-АТ2 как в группе пострадавших с посттравматическим синдромом (ПТС), так и в группе без посттравматических последствий (БП), но с различной частотой выявляемости (таблица 1).

Так, повышенный уровень а-АТ1 и/или а-АТ2 к белку S100 был зарегистрирован у больных с ПТС в 88% (p<0,01) случаев уже при поступлении пациентов в стационар. Содержание нейроспецифических аутоантител колебалось в течение всего

срока наблюдения и оставалось повышенным через год после травмы в 64% случаев. У пострадавших без последствий (БП) частота выявляемости значимого уровня а-АТ1 и/или а-АТ2 к белку S100 при поступлении была 56% (в 1,6 раза меньше, чем в группе с ПТС), постепенно увеличивалась и на 30 сутки составляла 83% (p<0,01). Через год после травмы у 28% пострадавших мы отметили повышенный уровень нейроспецифических аутоантител к белку S100, что в 2,3 раза оказалось меньше, чем в группе с ПТС.

При анализе содержания а-АТ к GFAP в группе с ПТС была отмечена максимальная частота выявляемости этих аутоантител по сравнению с аутоантителами к другим нейроспецифическим белкам при поступлении, на 3, 10 сутки и через год после травмы и в указанные сроки наблюдения составила 88%, 80% 86% и 88% соответственно, (p<0,01).

У половины пострадавших без последствий (БП) в первые 10 суток после травмы наблюдался повышенный уровень а-АТ1 и/или а-АТ2 к GFAP. На 30 сутки после травмы повышенный уровень а-АТ к GFAP у этих же пациентов мы отмечали в 67% случаев, что 1,3 раза было больше, чем в группе с ПТС (52%). Однако через год после травмы у 28% пострадавших без последствий был зарегистрирован повышенный уровень нейроспецифических аутоантител к GFAP, что встречалось в 3,1 раза реже, чем в группе с ПТС.

При анализе содержания а-АТ к МР-65 и ФРН у пострадавших из обеих сравниваемых

**Таблица 2.** Частота выявляемости аутоантител НСБ (%) в сыворотке крови у пострадавших в зависимости от первичности или повторности ЛЗЧМТ

| Ауто-антитела к НСБ | Посттравматический период |              |              |              |       |                       |              |              |              |       |
|---------------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|-------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|-------|
|                     | Первичная травма n=36     |              |              |              |       | Повторная травма n=30 |              |              |              |       |
|                     | Пост.                     | 3 сут.       | 10 сут.      | 30 сут.      | 1 год | Пост.                 | 3 сут.       | 10 сут.      | 30 сут.      | 1 год |
| a-AT S-100          | 69<br>p<0,05              | 67           | 92<br>p<0,01 | 69<br>p<0,05 | 50    | 80<br>p<0,01          | 77<br>p<0,05 | 77<br>p<0,05 | 77<br>p<0,05 | 43    |
| a-AT GFAP           | 69<br>p<0,05              | 72<br>p<0,05 | 92<br>p<0,01 | 61           | 58    | 80<br>p<0,01          | 67           | 63           | 83<br>p<0,01 | 63    |
| a-AT MP-65          | 61                        | 72<br>p<0,05 | 89<br>p<0,01 | 50           | 50    | 73<br>p<0,05          | 57           | 67           | 40           | 63    |
| a-AT ФРН            | 61                        | 72<br>p<0,05 | 89<br>p<0,01 | 50           | 42    | 80<br>p<0,01          | 57           | 63           | 67           | 57    |

Примечание: p<0,05, p<0,01 – достоверность частоты выявляемости

групп мы наблюдали одинаковую динамику частоты выявляемости аутоантител в течение 30 суток наблюдения. Через 1 год после травмы частота выявляемости а-АТ к МР-65 и ФРН у пострадавших с ПТС оказалась в 2,8 и 2,1 раза соответственно больше, чем у пациентов без последствий, где частота выявляемости составила 28% в обоих случаях (таблица 1).

Таким образом, достоверно повышенный уровень а-АТ к белкам S-100, GFAP, МР-65, ФРН был характерен для пострадавших с прогрессирующим течением посттравматического периода уже при поступлении и на 10 сутки наблюдения. Через 1 год после травмы у пострадавших с ПТС частота выявляемости повышенного уровня а-АТ, значимого для риска развития неврологической патологии, отмечена нами по отношению к двум нейроспецифическим белкам - GFAP и МР-65, что в 3,1 и в 2,8 раза было соответственно больше по сравнению с частотой встречаемости у пострадавших с регрессирующим течением травмы.

При сопоставлении частоты выявляемости а-АТ1 и/или а-АТ2 к нейроспецифическим белкам у пострадавших в зависимости от первичности или повторности ЛЗЧМТ отмечено, что уже в момент поступления в группе пациентов с повторной травмой мозга повышенные уровни аутоантител наблюдались у 73-80% (таблица 2), в то время как у пациентов с первичной травмой мозга изменение уровня аутоантител ко всем НСБ отмечались на 10 сутки наблюдения в 89-92% случаев. Максимальная частота выявляемости была отмечена

у пострадавших с повторной травмой мозга в отношении белка S-100, когда повышенные уровни содержания а-АТ наблюдались в течение месяца после травмы у всех пострадавших.

Частота выявляемости а-АТ1 и/или а-АТ2 к НСБ у пострадавших с ЛЗЧМТ в целом по группе, по степени тяжести, повторяемости и типу течения посттравматического периода представлена в таблице 3. Достоверность частоты выявляемости а-АТ была отмечена к четырем НСБ для пострадавших с ушибом головного мозга легкой степени тяжести во все сроки наблюдения, для пострадавших с первичным сотрясением головного мозга - на 10 сутки, для пациентов с повторным сотрясением - при поступлении, для пострадавших с ПТС - при поступлении и на 10 сутки после травмы. У пострадавших группы «без последствий» достоверная частота выявляемости была отмечена только к одному НСБ - белку S-100 на 10 и 30 сутки наблюдения.

Продуцентами естественных антител, не вызывающих аутоиммунного поражения, являются CD5+ В1-клетки, составляющие от 10 до 30% всех В-лимфоцитов [14]. Известно, что при увеличении их активности выше определенного уровня продуцируемые ими антитела могут стать причиной поражения собственных тканей. При этом преобладают изотипы таких аутоантител как IgM и IgA, но возможна продукция и аутоантител изотипа IgG [16,10].

Можно предположить, что повышенный уровень а-АТ к НСБ в первые и третьи сутки пос-

**Таблица 3.** Частота выявляемости а-АТ к НСБ у пострадавших с ЛЗЧМТ

| Группы | Сроки исследования |                  |                  |                 |                  |
|--------|--------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|
|        | Пост.              | 3 сут.           | 10 сут.          | 30 сут.         | через 1 год      |
| ЛЗЧМТ  | а-АТ НСБ↑**<br>4   | а-АТ НСБ↑*<br>3  | а-АТ НСБ↑**<br>4 |                 | а-АТ НСБ↑**<br>2 |
| ЛУГМ   | а-АТ НСБ↑**<br>4   | а-АТ НСБ↑**<br>4 | а-АТ НСБ↑**<br>4 | а-АТ СБ↑**<br>4 | а-АТ НСБ↑**<br>4 |
| СГМ I  | а-АТ НСБ↑*<br>2    | а-АТ НСБ↑*<br>3  | а-АТ НСБ↑**<br>4 | а-АТ НСБ↑*<br>1 |                  |
| СГМ II | а-АТ НСБ↑*<br>4    | а-АТ НСБ↑**<br>1 | а-АТ НСБ↑*<br>1  | а-АТ НСБ↑*<br>2 |                  |
| БП     |                    |                  | а-АТ НСБ↑*<br>1  | а-АТ СБ↑**<br>1 |                  |
| ПТС    | а-АТ НСБ↑**<br>4   | а-АТ НСБ↑**<br>1 | а-АТ НСБ↑**<br>4 |                 | а-АТ НСБ↑**<br>2 |

Примечание: ↑ 1, 2, 3, 4 — повышенная частота выявляемости а-АТ к 1, 2, 3 или 4 НСБ одновременно; статистически достоверные изменения: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

ле травмы в сыворотке крови пациентов с ПТС и с повторной травмой мозга определяется за счет конститутивно синтезируемых В1а клетками антител класса IgG, которые, как показали Dalwadi H. et al. [15], реагируют с одним или несколькими аутоантигенами; в нашем исследовании — с нейроспецифическими белками. Причем ответ может быть как Т-независимым, так и Т-зависимым [13,20]. Предположение основано в том числе и на результатах экспериментальной работы Stein T.D. et al. [19], которые убедительно продемонстрировали, что через 4 часа и в течение последующих 7 дней после перкуSSIONной травмы мозга крыс в непосредственной близости от места повреждения выявляются IgG-аутоантитела. Авторы предположили, что эти аутоантитела принимают участие в опсонизации погибших нейронов и их элиминации.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что антитела могут проникать через неповрежденный ГЭБ [8]. Stein T.D. et al. предполагают, что циркулирующие естественные антитела могут непосредственно влиять на деятельность ЦНС после травматического повреждения мозга, проникая в него и связываясь с поврежденными нейронами [19].

В группе без посттравматических последствий частота выявляемости повышенного уровня нейроспецифических аутоантител при поступлении, на 10 сутки варьировала и была в 1,4–2,0 раза ниже, чем в группе с посттравматическим синдромом. На 30 сутки наблюдения значимый уровень а-АТ к белку S100 выявлялся у 83% пострадавших

этой группы ( $p < 0,01$ ). В норме в сыворотке крови а-АТ к белку S100 почти отсутствуют [19], однако в отдаленном посттравматическом периоде у трети практически здоровых пациентов мы также наблюдали значимый уровень аутоантител ко всем НСБ, что позволяет расценивать этих пациентов как группу риска по формированию неврологической патологии.

Повышенный уровень а-АТ к НСБ на 10 сутки после травмы у пострадавших без последствий и у пострадавших с травмой мозга, полученной впервые, по-видимому, связан с первичным антительным ответом, когда необходимо время для презентации антигена, синтеза антител класса IgG и клональной экспансии В-лимфоцитов [19].

Учитывая роль аутоантител к НСБ в патогенезе отдаленных последствий травмы мозга, можно предположить, что любые процессы, влияющие на их уровень, в том числе и закрытая черепно-мозговая травма легкой степени тяжести, приводят к нарушению нормальной функции ряда нейрональных структур. Нарушения будут сопровождаться соответственно и отклонениями в деятельности иммунной и нейроэндокринной систем. Хотя продукция а-АТ рассматривается рядом авторов как защитно-приспособительная реакция организма, способствующая поддержанию гомеостаза [17,20], в то же время а-АТ способны проникать в ткань мозга, особенно при повреждении ГЭБ, и вызывать там деструктивные изменения [18].

При продолжительном нарушении барьерной функции ГЭБ создаются все условия для по-



падания в ткань мозга как а-АТ, так и непосредственно иммунокомпетентных клеток. Последние могут там оставаться и после восстановления ГЭБ, продолжая интертеккальный синтез а-АТ в течение очень длительного времени (иногда нескольких лет) [11]. Вероятно, благодаря этим событиям, можно также объяснить повышенный уровень а-АТ к НСБ в первые и третьи сутки после травмы у пострадавших с повторной травмой мозга и у пациентов с ПТС, 56% которых имели в анамнезе повторную травму мозга. При этом аутоиммунизация может определять прогрессирование болезни у пострадавших с прогрессирующим течением посттравматического периода.

#### **Заключение.**

Таким образом, при закрытой черепно-мозговой травме легкой степени тяжести отклонения в содержании а-АТ1 и/или а-АТ2 к НСБ в крови свидетельствуют о повышенной проницаемости

ГЭБ. Аутоантитела к белку S-100, GFAP, МР-65, фактору роста нервов в сыворотке крови могут изменять состояние нейронов и клеток глии, способствовать нарушению компенсации нейроиммунных реакций, которые возникают при прогрессирующем развитии посттравматического периода. Одновременное определение аутоантител сразу к нескольким НСБ дает более точное и полное представление о характере нарушения функционирования нервной ткани. В связи с этим, определение уровня аутоантител к НСБ в раннем посттравматическом периоде у пострадавших с ЛЗЧМТ может быть достоверным прогностическим критерием развития отдаленных последствий и рекомендовано для мониторинга пострадавших с травмой мозга.

## Литература

1. Ашмарин И.П., Васильев Н.Н., Амболов В.А. Быстрые методы статистической обработки и планирования экспериментов. – Л.: Изд. Ленинградского университета., 1975. – 103 с.
2. Биохимия мозга: Учеб. пособие. Под ред. И.П. Ашмарина, П.В. Стукалова, Н.Д. Ещенко. СПб.: Изд. С.-Петербургского университета, 1999. – 328 с.
3. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. Под ред. А.М.Вейна. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2003. – 752с.
4. Ганнушкина И.В. Аспекты дизрегуляции в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Дизрегуляционная патология. Руководство для врачей и биологов. Под ред. Г.Н.Крыжановского. М.: Медицина, 2002: 260-293.
5. Дмитриева Т.Б. Системы нейромедиаторов и нейроспецифических белков в оценке функций мозга человека и животных: теоретические и клинические аспекты. Мозг: теоретические и клинические аспекты. Под ред. В.И.Покровского. М.: Медицина, 2003: 297-365.
6. Иммунная система головного мозга. Н.И.Лисяный, В.Р.Руденко, И.А.Гнедкова и др. Под ред. Н.И.Лисяного. К., 1999 - 216 с.
7. Морозов С.Г., Асанова Л.М., Гнеденко Б.Б. и соавт. Аутоантитела к белкам нервной ткани в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы. Вопросы медицинской химии 1996; 42 (2): 147-152.
8. Морозов С.Г. Антитела к белкам нервной ткани при нервных и психических заболеваниях (иммунохимическое и клинко-иммунологическое исследование). Автореф. дисс. ... д.м.н. – М., 1997.-
9. Полетаев А.Б., Алферова В.В., Абросимова А.А. и соавт. Естественные нейротропные аутоантитела и патология нервной системы. Нейроиммунология 2003; 1 (1): 11-17.
10. Сидорова Е.В. Королевство В-лимфоцитов. Медицинская иммунология 2004; 6: 3-5: 176-185.
11. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. – М.: Медицина, 1999. – 416с.
12. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина. – 1999. – 608с.
13. Ahearn J.M., Fisher M.B., Croix D. et al. Disruption of the Cr2 locus results in a reduction in B-1a cells and in impaired B-cell response to T-dependent antigen. Immunology 1996; 4: 251-262.
14. Casali P., Burastero S.E., Nacamura M., et al Human lymphocytes making rheumatoid factor and antibody to DNA belong to Leu 1 B-cell subset. Science 1987; 236: 77-81.
15. Dalwadi H., Wei B., Schrage M. et al. J. B cell developmental requirement for the G alpha i2 gene. J. Immunol. 2003; 170: 1707-1715.
16. Herzenberg L.A., Stall A.M., Lalor P.A. et al. The Ly-1 B cell lineage Immunol.Rev.1996; 93:81-102.
17. Minton K. Immune mechanisms in neurological disorders: protective or destructive? Trends in Immunology 2001; 22:12: 655-657.
18. Soeres HD, Hicks RR, Smith D, McIntosh TK. Inflammatory leukocytic recruitment and diffuse neuronal degeneration are separate pathological processes resulting from traumatic brain injury. J. Neurosci. 1995; 15: 8223-8233.
19. Stein T.D., Fedynyshyn J.P., Kalil R. E. Circulation autoantibodies recognize and bind dying neurons following injury to the brain. J. of Neuropathol. and Exp.Neurology 2002; 61:1100-1108.
20. Yoles E., Hauben E., Palgi O. et al. Protective autoimmunity is a physiological response to CNS trauma. J. Neurosci. 2001; 21:3740-3748.

*Поступила в апреле 2006 г.*

## Психофизиологические основы трудностей школьного обучения и оптимизация способов их коррекции

*В.А.Илюхина, М.Н.Кривошапова, Ю.К.Матвеев, Е.М.Чернышева*  
Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

## Psychophysiological fundamentals of learning difficulties and optimization of correction methods

*V.A.Ilyukhina, M.N.Krivochtchapova, Yu.K.Matveev, E.M.Chernisheva*  
Institute of Human Brain, Saint-Petersburg

В работе обобщены результаты мультидисциплинарного исследования психофизиологических основ трудностей обучения в общеобразовательной школе детей разных возрастных групп (от 6 до 12 лет), в том числе с последствиями негрубого перинатального поражения ЦНС. Представлено психофизиологическое обоснование различий эффективности использования транскраниальных микрополяризаций (ТКМП) в программах реабилитационной терапии у детей 10-12 лет в зависимости от характера проявлений функциональных церебральных нарушений на резидуально-органической основе.

Ключевые слова: возрастная психофизиология, трудности обучения, функциональные церебральные нарушения на резидуально-органической основе, транскраниальные микрополяризации.

In present study the results of multidisciplinary research of psychophysiological fundamentals of learning difficulties in school children (6 to 12 year old) are summarized. School children with long-term effects of slight perinatal CNS pathology are included. Psychophysiological basis of effect differences during discharge program (with the use of transcranial micropolarization) according to functional cerebral damage pattern is presented in the research.

Key words: age psychophysiology, learning difficulties, functional cerebral damage on residual basis, transcranial micropolarization.

Влияние социально-биологических факторов на снижение уровня здоровья и компенсаторно-приспособительные возможности современного человека с наибольшей полнотой раскрывается в увеличении численности детей дошкольного и школьного возраста с трудностями обучения и нарушениями адаптивного поведения.

Результаты исследований последних лет показывают, что по уровню нервно-психического развития только 33,0-35,0% детей старшего дошкольного возраста полностью готовы к обучению в школе; 56,0% детей условно готовы к школе и требуют специальных коррекционно-реабилитационных и развивающих методов, направленных на повышение уровня развития и здоровья 9,0% детей не готовы к обучению в массовой школе [16].

По результатам нейропсихологических исследований 52-73% детей, поступающих в 1 класс,

имеют возрастную несформированность высших психических функций (в том числе слухоречевой памяти) и эмоционально-волевой сферы. Тип несформированности может быть разным: дефицитарность, отклонение или нарушение. Школьные трудности нередко связаны с гетерохронностью созревания структур головного мозга или нарушениями темпа развития ЦНС функционального или органического генеза [22,27].

В исследованиях нейрофизиологических механизмов школьных трудностей с использованием ЭЭГ и вызванных потенциалов на разных этапах онтогенетического развития накоплены убедительные доказательства того, что морфо-функциональная зрелость коры и других регуляторных систем головного мозга определяет особенности формирования системной организации вновь приобретаемых навыков и новых видов деятельности. Показано, что любая форма дизонтогенеза прояв-

ляется тем или иным типом дефицитарности базовых физиологических предпосылок, ведущих к недостаточной сформированности, дисфункции или нарушению в развитии познавательной деятельности [3,21,25].

Известно, что в число пре- и перинатальных факторов дизонтогенеза входят: патология беременности и родов с особенностями протекания раннего постнатального развития ЦНС и ее регуляторных функций, что в свою очередь приводит к нарушениям раннего моторного развития; задержке или нарушениям формирования базисных иерархических механизмов анализа пространства и пространственно-временных отношений; функций программирования, регуляции и контроля деятельности. Эти факторы определяют наблюдаемое при дизонтогенезе расхождение во времени возрастных показателей морфо-функционального созревания ЦНС, уровня актуального психомоторного развития ребенка и предъявляемых ему социально-психологических требований. В младшем школьном возрасте это приводит к трудностям освоения базовых школьных знаний (чтение, письмо, математические операции), гиперактивному поведению, снижению умственной работоспособности.

Установлено, что даже минимальная пре- и перинатально обусловленная церебральная дисфункция у новорожденных, в последующие (особенно критические) периоды развития ребенка проявляется ранним формированием астено-вегетативного и астено-невротического симптомокомплекса, выявлением легкой диффузной неврологической симптоматики, умеренно выраженными сенсомоторными и речевыми нарушениями, расстройствами восприятия, повышенной отвлекаемостью, трудностями поведения, недостаточной сформированностью навыков интеллектуальной деятельности, трудностями обучения [2,6,23].

Как же учитываются накопленные знания при оценке уровня здоровья и психического развития детей старшего дошкольного возраста перед поступлением в школу? Известно, что существующий порядок определения готовности ребенка к школе в основном ограничен рамками психолого-педагогических критериев (включающих оценку мотивационных, интеллектуальных и когнитивных функций ребенка), за исключением случаев явной задержки в развитии (умственная отсталость). Однако, при требованиях предъявляемых современной школой, данные критерии недостаточны для нейробиологического обоснования успешности адаптации ребенка к школе, при сохранении его психического и физического

здоровья, особенно в связи с существующей практикой раннего обучения детей и сокращением периода начального обучения до 3-х классов.

В современных методах медицинского и психологического обследования даже не ставится вопрос: - о переносимости ребенком длительных психических и физических нагрузок; - об адаптационном ресурсе и состоянии компенсаторно-приспособительных возможностей организма. Хотя всем известно, какие нагрузки (перегрузки) ждут ребенка, начиная с младших классов.

У проблемных детей организация первичного диагностико-консультативного обследования возлагается на школьно-психолого-медико-педагогические консилиумы. Однако, в связи с отсутствием общей целеполагающей установки и стандартизированного набора взаимодополняющих методов диагностики, возникает несогласованность результатов обследования врача, психолога и педагога. При этом отсутствие критериев, позволяющих дать совместный анализ уровня психического и физического развития ребенка, с учетом адаптационного ресурса и состояния компенсаторно-приспособительных возможностей организма, создает вполне закономерные трудности: 1) в разработке реабилитационных и коррекционно-развивающих программ, способствующих повышению уровня актуального развития познавательной деятельности, при сохранении здоровья и повышении стрессорной устойчивости организма ребенка, а также 2) в принятии решения: - о выборе способа обучения; - об оптимизации программ школьного обучения у обследуемых контингентов проблемных детей [26].

В работе обобщены результаты мультидисциплинарного исследования психофизиологических основ трудностей обучения в общеобразовательной школе детей разных возрастных групп (от 6 до 12 лет), в том числе с последствиями негрубого перинатального поражения ЦНС. Представлено психофизиологическое обоснование различий эффективности использования транскраниальных микрополяризаций (ТКМП) в программах реабилитационной терапии у детей 10-12 лет в зависимости от характера проявлений функциональных церебральных нарушений на резидуально-органической основе.

#### **Материалы и методы исследований**

Обследовано 263 ребенка в возрасте от 6 до 12 лет, в том числе: **I группа** – 64 ребенка старшего дошкольного возраста (6-7 лет), из них: **Ia подгруппа** – 21 ребенок с возрастной нормой психического и речевого развития (подготовительная группа муниципального детского сада); **Iб подгруппа**

– 29 детей с возрастной нормой психоречевого развития, имеющих в анамнезе негрубое пре- и перинатальное поражение ЦНС, обратившихся в лабораторию перед поступлением в школу, в связи с быстрой утомляемостью, эмоциональной неустойчивостью, нарушениями сна, периодическими головными болями и 14 детей с негрубой задержкой психоречевого развития, занимающихся с логопедом и психологом. **II группа** – 116 первоклассников (7-8) лет, учащихся общеобразовательной школы, имеющих в анамнезе негрубые пре- и перинатальные нарушения развития ЦНС и **III группа** – 83 ребенка 10-12 лет (препубертатный период), с функциональными церебральными нарушениями на резидуально-органической основе и проблемами обучения в общеобразовательной школе. Для реализации целей исследования был использован, разработанный в лаборатории **интегративный психофизиологический подход**. Сущность подхода состоит в изучении взаимодействия сверхмедленных информационно-управляющих систем головного мозга, обеспечивающих нейрогуморальную и биохимическую регуляцию: а) уровня бодрствования, его вегетативного и кислородзависимого энергообеспечения, определяющих компенсаторно-приспособительные возможности и адаптационный ресурс организма; б) уровней активации мозговых систем и интеграции их взаимодействия как физиологической основы структуры и качества познавательных функций и приспособительного поведения [12].

В структуру обследований входил анализ анамнестических данных, результатов неврологического осмотра детей и дополнительных методов исследования, с постановкой диагноза в соответствии с МКБ-10, конкретизация клинических проявлений резидуально-органического поражения ЦНС, с учетом патогенетических факторов (гипоксически-ишемического, травматического, инфекционного и др.).

**Психологическое исследование** включало современные стандартные методики диагностики общего уровня развития мыслительной деятельности и интеллекта; уровня сформированности произвольного внимания (устойчивости, продуктивности, точности); восприятия; уровня развития зрительной и слуховой памяти [5,8,28]. Для оценки отклонений от возрастной нормы в развитии высших психических функций использовали пятиуровневую шкалу [7,28]. Для диагностики нарушений письма и чтения применяли стандартизированные методики А.Н.Корнева [17] и дидактический материал З.Е.Агранович [1]. Для оценки окраски эмоционального фона был использован

тест Люшера.

**Психофизиологическое исследование** включало: 1) Диагностику **кислородзависимого энергетического потенциала** по показателю устойчивости к транзиторной гипоксии, которую определяли по длительности произвольного порогового апноэ (ППА) при пробе Штанге. Эта кардиореспираторная функциональная нагрузка включена в стандартные тесты оценки состояния детей в соответствие с приказом МЗ РФ (№ 186/272 от 30.06.1992). На основе обобщения результатов сравнительных многопараметрических исследований интегративных показателей внешнего и тканевого дыхания, системной гемодинамики, периферической оксигенации, вегетативного, кислотно-основного, энергетического гомеостаза и сверхмедленных биопотенциалов головного мозга представлены доказательства того, что снижение длительности произвольного порогового апноэ (ППА) при пробе Штанге ниже 30 сек является диагностическим маркером субстратно-ферментативного энергодефицита с преимущественным нарушением механизмов регуляции тканевого дыхания. Длительность ППА до 50 сек характеризует наличие гипозергоза за счет гиподинамического типа кровообращения [9,11]. 2) Для диагностики **уровня бодрствования** (УБ) использовали сверхмедленные биопотенциалы (СМБП) в отведении вертекс-тенар (методика омегаметрии). СМБП регистрировали в состоянии исходной активации, при переходе от активного бодрствования к оперативному покою и в состоянии оперативного покоя [10]. Установлено, что фоновая величина омега-потенциала (ОП) после выхода на плато, а также средние значения ОП в сочетании с СМКП отражают состояние механизмов регуляции уровня бодрствования, определяющего качество познавательной деятельности, состояние механизмов неспецифической резистентности организма к стрессорным воздействиям, адаптационный ресурс и компенсаторно-приспособительные возможности организма [9-11]. Для обеспечения безартефактной регистрации устойчивого потенциала в отведении с поверхности головы использовали миниатюрные жидкостные неполяризующиеся хлорсеребряные электроды (Илюхина В.А. и др., АС № 1369730, 1988, БИ №4) и усилитель постоянного тока с R вх 100 МОм. 3) Диагностику вегетативного и гемодинамического обеспечения УБ осуществляли с использованием общепринятых интегративных параметров вегетативного тонуса (вегетативный индекс Кердо - ВИК), минутного объема кровообращения (МОК), коэффициента Хильдебранта (КХ). 4) Состояние цен-

тральной гемодинамики определяли по данным реоэнцефалографии (пульсовому кровенаполнению – АОМ, реактивности сосудов вертебробазиллярного и каротидного бассейнов). Регистрацию РЭГ осуществляли с помощью реографа 4РГ-2А в симметричных фронтально-мастоидальных и окципитно-мастоидальных отведениях [20].

5) Для диагностики **уровня активации мозговых систем**, участвующих в организации высших психических функций, был использован устойчивый потенциал (УП) милливольтового диапазона в отведении с поверхности головы в корковых проекциях (КП) лобной, височной и теменной коры [12,14,18]. Определение корковых проекций различных мозговых систем лобной, височно-теменной и теменной областей на поверхности головы осуществляли с использованием схемы Кронляйна. При использовании метода компьютерной томографии была уточнена погрешность проекции Роландовой борозды на поверхности черепа, определяемой по схеме Кронляйна. Установлено, что эта погрешность не превышала 0,5-1,0 см [18,12]. Технично-методическое обеспечение и способ отведения УП в корковых проекциях исследуемых областей мозга см. [22]. В качестве основных параметров уровней активации лобной, височной и теменной коры в состоянии покоя использовали: а) знак и величину УП; б) максимальные пределы вариации УП (макс./мин. значения); в) пределы вариаций УП, выявляемые с большей вероятностью (в 70,0 % от числа исследований); г) показатель межполушарной функциональной асимметрии, который определяли по градиенту УП между симметричными корковыми проекциями правого и левого полушарий (S-D) [11].

Для статистического анализа различий вариативности значений УП в корковых проекциях лобной и височно-теменной коры у обследованных детей разных возрастных групп использовался критерий Левена. Для попарного сравнения групп детей между собой использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение значений УП в корковых проекциях лобной коры в каждой исследуемой группе проводилось с помощью критерия Крускала-Уоллеса. Значение  $p < 0,05$  было принято как статистически значимое, значение  $p < 0,1$  оценивалось как тенденция. Для сравнительного анализа результатов неврологических, психологических, психофизиологических и нейрофизиологических исследований использовали стандартный пакет программ Summary statistics с последующей проверкой межгрупповых различий по критерию Стьюдента (программа Two-Sample Analysis) стандартного пакета программ STATGRAPHICS. Vers.

2.6, Microsoft Excel (vers. 7,0a) Windows 98, 1998, реализуемого на Intel Celeron 433 PPGA.

### Результаты исследования и их обсуждение

**У детей старшего дошкольного возраста (6-7 лет)** с возрастной нормой актуального психического развития (**подгруппа I а**) в состоянии покоя обнаружена возрастная сформированность уровней активации (УА) исследуемых высших интегративных центров головного мозга. Это находило отражение в оптимизации и появлении дифференцированности УП в префронтальной коре (поле 9), задней части нижнелобной извилины (поля 44,45 – слева зона Брока), на границе нижнелобной области (поля 45,47) и полюса височной доли (поле 38), прецентральной извилины (поле 6 – проекция кистей рук). У этого контингента детей наблюдали реципрокность соотношений сниженных и повышенных уровней активации исследуемых областей лобной коры, что в соответствии с данными литературы свидетельствовало о появлении в этом возрасте сформированности механизмов интеграции межсистемных взаимодействий в головном мозгу [3,12].

В то же время по результатам психофизиологического обследования было обнаружено снижение кислородзависимого энергетического потенциала (ППА  $21,1 \pm 6,7$  сек), при напряжении механизмов регуляции уровня бодрствования (ОП до  $-49,9 \pm 6,2$  мВ) у большинства (85,0%) обследованных детей, при наличии неустойчивости УБ в 47,0% случаев. Для всех детей этой группы было характерно преобладание выраженной симпатикотонии. В 67,0% случаев ВИК достигал чрезмерно высоких значений ( $46,3 \pm 9,0$ ), при соответственно высоких показателях МОК у 83% обследованных детей ( $5,54 \pm 0,9$  л/мин.), что свидетельствовало о напряжении надсегментарных механизмов вегетативной регуляции центральной гемодинамики по симпатoadреналовому типу.

Выявленные закономерности характерны для астеников - симпатотоников [11] и раскрывали физиологические основы быстрой физической и психической утомляемости обследованного контингента детей, что являлось обоснованием для выделения их в группу быстроутомляемых детей (группа риска появления школьных трудностей в младших классах при неадекватной психической и физической нагрузке).

У детей 6-7 лет **I б подгруппы** последствия негрубой перинатальной патологии ЦНС проявлялись клинически в виде гиперактивности, эмоциональной неустойчивости, повышенной утомляе-

мости, нарушений сна, навязчивых движений. У части этих детей, по данным психологического и логопедического обследования имелись затруднения чтения и письма. В отличие от детей I а подгруппы у данного контингента дошкольников наблюдали: 1) более выраженное снижение кислородзависимого энергетического потенциала (ППА  $18,7 \pm 1,3$  сек) у всех детей; 2) преобладание неустойчивости уровня бодрствования, при его снижении до умеренного (ОП  $-23,8 \pm 0,7$  мВ) или низкого (ОП  $-17,8 \pm 2,3$  мВ) в 25,0% случаев; 3) вегетативные расстройства по симпатoadреналовому типу, с рассогласованием вегетативного обеспечения взаимодействия сердечно-сосудистой и дыхательной систем (КХ  $5,58 \pm 0,4$ ) были обнаружены у 89,0% детей этой подгруппы, при снижении МОК до  $2,3 \pm 0,2$  л/мин.; 4) умеренно или резко выраженную психоэмоциональную неустойчивость и замедление спонтанной релаксации при переходе от активного бодрствования к покою наблюдали у 78,6% обследованных детей I б подгруппы; 5) дефицитарность церебральной гемодинамики, преимущественно в вертебробазиллярном бассейне была обнаружена в 50% случаев (снижение АОм до  $0,15 \pm 0,04$  Ом). Умеренно выраженные вертеброгенные влияния компрессионного характера наблюдали у половины обследованных детей. 6) У всех детей по данным ЭЭГ была выявлена дисфункция срединных неспецифических структур ствола головного мозга и образований лимбико-ретикулярного комплекса с изменением реактивности нервных процессов [20].

Другим не менее важным фактом было обнаружение у детей I б подгруппы нарушений в формировании уровней активации лобной и височно-теменной коры в виде широкой вариативности и недифференцированности уровня активации исследованных отделов дорсолатеральной префронтальной ассоциативной коры, функционирующей как единое целое. Сходные особенности уровней активации этой области были обнаружены у здоровых детей 4-5 лет [18,19]. По результатам психологического обследования у этого контингента дошкольников (I б подгруппы) только уровень актуального развития сенсорно-перцептивных процессов и понимания речи приближался к нижним границам возрастной нормы, тогда как процессы внимания, умственной работоспособности, познавательного интереса, зрительной и слуховой памяти, мыслительных операций и сформированности речи находились на среднем уровне актуального развития [18,19,28]. Таким образом, выявленные особенности формирования уровня активации лобной коры у детей 6-7 лет с негрубой задержкой

в развитии когнитивных функций свидетельствовали об отставании морфо-функционального развития лобной коры на 2-3 года от здоровых сверстников, что и определяло появление трудностей в обучении, начиная с первого класса.

При переходе к школьному периоду жизнедеятельности у обследованных **первоклассников** с отдаленными последствиями перинатальной патологии ЦНС, по показателю психоэмоционального индекса в тесте Люшера, почти в 2 раза (78,6% по сравнению с 40,7% у дошкольников), увеличивалось число детей с установкой на минимизацию усилий и уход от активной деятельности.

Судя по полученным данным, физиологическую основу такого рода изменения психологических установок составляли: 1) увеличение числа детей (с 16,0 до 25,0%) с нарушениями церебральной гемодинамики в виде ослабления реакции или ареактивности сосудов прекапиллярного русла каротидного бассейна, на фоне сохраняющегося субстратно-ферментативного гипозергоза у всех обследованных детей; 2) значительный рост числа детей с нарушением центральных механизмов регуляции уровня бодрствования и эмоций. Напряжение механизмов регуляции УБ по данным омегаметрии (ОП  $-47,1 \pm 1,9$  мВ) и психоэмоциональная неустойчивость были выявлены у 43,7% первоклассников (по сравнению с 17,9% - у дошкольников). Снижение уровня бодрствования (ОП до  $-21,0 \pm 1,4$  мВ) наблюдали у 31,3% первоклассников (по сравнению с 24,9% - у дошкольников); 3) значительный рост (в 2 раза) числа детей с нарушениями центральных механизмов эмоций и развитием эмоциональных расстройств на невротическом уровне (что проявлялось в виде высокоамплитудных волн с периодом 2-4 мин.) был обнаружен у 50% первоклассников (по сравнению с 21,4% - у дошкольников).

Выявленные закономерности раскрывали психофизиологические основы углубления регуляторных расстройств при переходе к новому этапу жизнедеятельности – обучению в общеобразовательной школе у детей с последствиями негрубых перинатальных нарушений ЦНС, что и являлось физиологической основой наблюдаемых у этих детей трудностей обучения.

**При переходе в 3-4-й классы общеобразовательной школы** в число основных физиологических факторов трудностей обучения у детей 8-10 лет с последствиями негрубой перинатальной патологии ЦНС входили: а) общее повышение уровня активации лобной и височно-теменной коры, что свидетельствовало о напряжении механизмов регуляции этих важнейших интегративных цент-

ров у школьников с неустойчивым функциональным состоянием и явлениями раздражения в головном мозгу вследствие эндогенно обусловленной хронической гипоксии; б) общее снижение уровня активации лобной и височно-теменной коры у школьников с дисфункцией корково-подкорковых механизмов регуляции функционального состояния ЦНС по типу угнетения; в) отсутствие реципрокности в соотношениях уровней активации исследуемых мозговых систем лобной коры, участвующих в организации когнитивных функций и речи («дезорганизованный» тип соотношений уровней активации), свидетельствовало о нарушении механизмов интеграции межсистемных взаимодействий.

Вскрытые закономерности позволили конкретизировать психофизиологические основы системных нарушений регуляторных функций головного мозга, при сниженном адаптационном ресурсе и ограничении компенсаторно-приспособительных возможностей организма детей с последствиями негрубых пре- и перинатальных нарушений ЦНС в условиях расширения требований, предъявляемых социальной средой, а также при усложнении программы школьного обучения в средних классах. Нарастание темпа учебной деятельности и увеличение объема школьных программ, не адекватное психофизиологическим ресурсам организма выше перечисленных контингентов детей, при существующей информационно-агрессивной среде обитания, приводило к раннему развитию неврозов и неврозоподобных состояний.

В работе это нашло подтверждение при обследовании детей 10-12 лет (препубертатный период) с трудностями обучения в общеобразовательной школе. По клиническим неврологическим проявлениям, характеру эмоциональных расстройств и нарушений когнитивных функций, среди обследованных детей этого возраста было выделено две подгруппы: **III а подгруппа с невротическими расстройствами возбудимого типа**, что проявлялось эмоциональной неустойчивостью, повышенной возбудимостью, двигательной расторможенностью и гиперактивностью (при низкой результативности деятельности), в том числе с элементами агрессивности и негативизма (25% случаев) и **III б подгруппа с церебрестеническими расстройствами и истощаемостью умственной деятельностью** (75% случаев).

Общим для детей III а и III б подгрупп было обнаружение кислородзависимого энергодефицита, обусловленного: а) дефицитностью механизмов регуляции тканевого дыхания (у всех детей III

б подгруппы и в 50% случаев в III а подгруппе) и б) гиподинамическим типом кровообращения (в 50% случаев в III а подгруппе).

Этот контингент обследованных детей нуждался в восстановительной терапии. В связи с тем, что общепринятые методы восстановительной терапии (фармакотерапия, психотерапия, психолого-педагогическая коррекция имеющихся школьных трудностей – дисграфии, дислексии, дисорфографии и т.д.) не давали желаемых результатов, в комплекс восстановительного лечения были включены транскраниальные микрополяризации.

В последние десятилетия метод ТКМП успешно используется в клинике для улучшения процессов саморегуляции ЦНС, процессов внимания, восприятия, памяти, эмоций, в том числе и у детей разных возрастных групп [4,14,15,24]. Транскраниальные микрополяризации включались в схемы восстановительного лечения этого контингента детей 10-12 лет в сочетании: а) с фармакотерапией, улучшающей обменные процессы в головном мозгу и направленной на купирование гипертензионно-гидроцефальных расстройств; б) с психолого-педагогической коррекцией когнитивных нарушений, дисграфии, дислексии, дисорфографии, которая проводилась по ходу каждого сеанса ТКМП. Анодную ТКМП проводили во вторичных и третичных ассоциативных комплексах лобной, височной и теменной коры левого полушария. Катод помещали на нижние отделы затылочной области того же полушария. Сила тока от 100 до 250 мкА, длительность воздействия 20 мин. На курс 4-5 сеансов с интервалом между сеансами 3-7 дней с учетом истощаемости нервных процессов.

По результатам обследования было установлено, что психофизиологической основой трудностей обучения у детей III а подгруппы с невротическими расстройствами возбудимого типа являлось напряжение и неустойчивость механизмов регуляции уровня бодрствования, процессов внимания, уровня активации лобной коры, при дезинтеграции мозговых систем, участвующих в организации программирования действий, целеобразования, мышления и эмоций. Положительный эффект комплексной восстановительной терапии с использованием ТКМП в сочетании с коррекционными занятиями у детей III а подгруппы проявлялся: а) уменьшением или купированием напряжения и неустойчивости УБ с оптимизацией его вегетативного и гемодинамического обеспечения, что являлось психофизиологической основой повышения обучаемости и проявлялось улучшением процессов внимания, восприятия новых знаний и реализации обученного; б) селективной активации



префронтальной коры, при тенденции к оптимизации уровня активации мозговых систем, участвующих в организации УБ, эмоций, вегетативных функций, что способствовало оптимизации мозговых механизмов обеспечения познавательной деятельности.

Психофизиологической основой трудностей обучения у детей 10-12 лет с церебральными расстройствами (III б подгруппа) являлись: а) истощаемость механизмов регуляции уровня бодрствования, что находило отражение в низких или сниженных значениях омега-потенциала в отведении вертекс-тенар; б) напряжение надсегментарных механизмов вегетативной регуляции функций и состояний по симпатoadреналовому типу; в) снижение функционального состояния ЦНС (по параметрам ЭЭГ), с преобладанием угнетения стволовых механизмов регуляции; г) ограничение вариативности сниженных уровней активации мозговых систем лобной коры, участвующих в организации познавательных функций и речи.

Необходимо отметить, что у детей III б подгруппы наблюдали неустойчивый парциальный эффект комплексной восстановительной терапии с использованием анодной ТКМП. Достижение устойчивого эффекта было возможно только при повторных курсах и щадящих режимах ТКМП (уменьшении силы тока до 70-100 мкА и количества сеансов на курс до 2-3-х, при удлинении интервалов между сеансами ТКМП до 2-х недель). Основной задачей коррекционной терапии у этого контингента детей являлось поэтапное достижение результата, с учетом состояния компенсаторных механизмов. Динамический психофизиологический контроль, оптимизация поддерживающей фармакотерапии, параметров и схем ТКМП, а также программ психологической коррекции способствовало постепенной оптимизации познавательной деятельности школьников этой подгруппы и позволяло избегать истощения компенсаторного ресурса организма.

Таким образом, онтогенетический подход к анализу психофизиологических основ трудностей обучения в общеобразовательной школе у детей разных возрастных групп с последствиями негрубых пре- и перинатальных нарушений ЦНС позволил выявить соотношения основных факторов в континууме наблюдаемых нарушений формирования познавательных функций (по результатам психологического исследования) и физиологических основ такого рода нарушений на разных этапах онтогенетического развития у обследуемых контингентов детей.

В этих условиях появилась возможность

конкретизации психофизиологических и нейрофизиологических основ системных нарушений регуляторных функций головного мозга, при сниженном адаптационном ресурсе и ограничениях компенсаторных возможностей организма в условиях расширения требований, предъявляемых социальной средой, особенно в критические периоды онтогенетического развития детей с последствиями негрубых пре- и перинатальных нарушений ЦНС.

По параметрам сверхмедленных биопотенциалов головного мозга определены **психофизиологические диагностические маркеры**, позволяющие объективизировать: а) особенности нарушений механизмов центральной регуляции уровня бодрствования, его вегетативного и гемодинамического обеспечения при сниженном кислородзависимом энергетическом потенциале у быстроутомляемых детей разных возрастных групп с проблемами обучения, при возрастной норме психического развития и негрубых формах задержки психического развития [12-14]; б) особенности нарушений формирования уровней активации мозговых систем лобной, височной и теменной коры, обусловленных этими нарушениями особенностей задержки формирования познавательных функций и тесно связанных с этими факторами трудностей обучения у тех же контингентов детей [14,18].

Предложенные в работе методы экспресс-диагностики и диагностические маркеры могут быть использованы для скрининговых обследований проблемных детей разных возрастных групп.

Результаты мультидисциплинарного исследования психофизиологических основ трудностей обучения в общеобразовательной школе детей разных возрастных групп и выделение по результатам этого исследования диагностических маркеров положены в основу разработки схем комплексной восстановительной терапии и использованием транскраниальной микрополяризации с параметрами тока, соизмеримыми с параметрами нативных сверхмедленных биопотенциалов головного мозга. По результатам исследования представлена аргументация различий психофизиологических эффектов комплексной восстановительной терапии с использованием анодной ТКМП левого полушария, при выявлении у детей 10-12 лет невротических расстройств возбудимого типа и церебрального синдрома с истощаемостью умственной деятельности.

Работа поддержана Грантом РГНФ, Проект №06-06-00051а и Грантом поддержки НШ №1921.2003.4.

## Литература

1. Агранович З.Е. Дидактический материал по развитию зрительного восприятия и узнавания (зрительного гнозиса) у старших дошкольников и младших школьников. Наглядное пособие, СПб, 2003.
2. Барашнев Ю.И. Исходы перинатальных церебральных расстройств у детей. В кн.: Перинатальная неврология. М.: Изд. Триада, 2001. - Глава 10.2: 538-549.
3. Безруких М.М., Мачинская Р.И., Сугробова Г.А. Дифференцированное влияние функциональной зрелости коры и регуляторных структур мозга на показатели познавательной деятельности у детей 7-8 лет. Физиология человека 1999; 24 (5): 14-21.
4. Варганын Г.А., Гальдинов Г.В., Акимова И.М. Организация и модуляция процессов памяти. - Л.: Наука, 1981.- 205 с.
5. Виноградова А.Д., Коновалова, Н.Л., Посохова С.Т., Хилько А.А., Шипицина Л.М. Психологическая диагностика отклонений развития детей младшего школьного возраста. Методическое пособие (под ред. Л.М. Шипициной). - СПб: Речь, 2004. - 48 с.
6. Данилов Л.Ю. Клинические типы функциональных психосоматических расстройств в детско-подростковом возрасте. Ж. неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова 1990; 99 (8): 38.
7. Домишкевич С.А. Функционально-уровневый подход в психодиагностике, коррекционно-развивающей работе и психологическом консультировании. - Иркутск: Изд. ИГПУ, 2002. - 41 с.
8. Забрамная С.Д. Психолого-педагогическая диагностика умственного развития детей (2-е изд. перераб. и дополн.). - М.: Просвещение Владос, 1995. - 112 с.
9. Заболотских И.Б., Илюхина В.А. Физиологические основы различий стрессорной устойчивости здорового и больного человека. - Краснодар: Изд. Кубанской мед. академии, 1995. - 182 с.
10. Илюхина В.А. Метод омегаметрии, его возможности и ограничения для экспресс-оценки состояний ЦНС и адаптивных системных реакций здорового и больного человека. В кн.: Сверхмедленные физиологические процессы и межсистемные взаимодействия в организме. - Л.: Наука, 1986: 93-107.
11. Илюхина В.А. Предпосылки и перспективы исследования физиологических аспектов проблемы энергодиффицита при астенических состояниях здорового и больного человека. Физиология человека 1995; 21 (1): 150-169.
12. Илюхина В.А. Мозг человека в механизмах информационно-управляющих взаимодействий организма и среды обитания (к 20-летию Лаборатории физиологии состояний). - СПб: ИМЧ РАН, 2004.- 326 с.
13. Илюхина В.А., Кривошапова М.Н., Кожушко Н.Ю., Матвеев Ю.К., Нурок М.Ю., Пономарева Е.А., Чернышева Е.М. Шаптилей М.А. Психофизиологические эффекты комплексной коррекционной терапии с использованием транскраниальных микрополяризаций у детей дошкольного возраста с задержкой нервно-психического развития. Ж. Нейроиммунология 2004; 2 (2): 43-44.
14. Илюхина В.А., Матвеев Ю.К., Чернышева Е.М. Транскраниальные микрополяризации в физиологии и клинике. - СПб: ИМЧ РАН, 2006. - 192 с.
15. Илюхина В.А., Кожушко Н.Ю., Матвеев Ю.К., Пономарева Е.М., Чернышева Е.М., Шаптилей М.А. Транскраниальные микрополяризации в комплексном лечении темповой задержки речевого и общего психомоторного развития у детей старшего дошкольного возраста. Ж. неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова 2004; 104 (11): 34-41.
16. Колесников С.И., Колесникова Л.И. Становление электрогенеза головного мозга детей в возрасте от 1 года до 7 лет. В кн.: Мозг. Теоретические и клинические аспекты. - М.: Медицина, 2003: 193-241.
17. Корнев А.Н. Нарушения чтения и письма у детей. Диагностика, коррекция, предупреждение. - СПб, 1997.- 151 с.
18. Кривошапова М.Н. Сверхмедленные биопотенциалы в изучении особенностей формирования уровней активации лобной и височно-теменной коры у детей 4-7 лет. Автореф. дисс...канд. биол. наук. СПб, 2005. - 16 с.
19. Кривошапова М.Н., Илюхина В.А. Возрастные особенности уровней активации лобной и височно-теменной коры у детей 3-7 лет. Физиология человека 2006; 35 (1): 1-13.
20. Матвеев Ю.К., Илюхина В.А., Кожушко Н.Ю. Диагностические маркеры кислородзависимого гипозергоза при церебрастении у детей 6-7 лет с последствиями перинатальной энцефалопатии. В кн. «Нейроиммунология исследования, клиника, лечение». СПб, 2002: 175-177.

21. Мачинская Р.И., Лукашевич И.П., Фишман М.Н. Динамика электрической активности мозга у детей 5-8 летнего возраста в норме и при трудностях обучения. Физиология человека 1997; 23 (5): 5-11.
22. Новикова Г.Р. Состояние высших психических функций у детей, поступивших в 1 класс общеобразовательной школы (по результатам нейропсихического обследования). Ж. Дефектология 2000; 2: 51.
23. Осипенко Т.Н. Психоневрологическое развитие у дошкольников. - М.: Медицина, 1996. - 183 с.
24. Пинчук Д.Ю. Клинико-физиологическое исследование направленных транскраниальных микрополяризации у детей с дизонтогенетической патологией ЦНС. Автореф. дисс...докт. мед. наук. СПб, 1997. - 36 с.
25. Переслени Л.И., Рожкова Л.А., Рябчикова Н.А. О нейрофизиологических механизмах нарушения внимания у детей с трудностями обучения. Журн. высш. нервн. деятельности 1990; 40(1): 37.
26. Сеаго Н.Я. Организация диагностического процесса. Школьный психолог 2003; 7.
27. Сеаго Н.Я. Новые подходы к построению коррекционной работы с детьми с разными видами отклоняющегося развития. Ж. Дефектология 2002; 1: 66-74.
28. Соколов А.Н., Бережная Н.Ф., Илюхина В.А. Диагностика уровня развития когнитивной сферы детей старшего дошкольного возраста с ЗПР церебрально-органического генеза. Методическое пособие. СПб: ИМЧ РАН, 2004. - 50 с.

*Поступила в февраль 2006 г.*

## Перспективы экстренной профилактики клещевого энцефалита у детей

*Н.В.Скрипченко<sup>1</sup>, Н.В.Моргацкий<sup>1</sup>, Г.А.Тюленева<sup>2</sup>, Г.П.Иванова<sup>1</sup>, О.А.Аксенов<sup>1</sup>,  
Н.Г.Караськова<sup>2</sup>, М.В.Иванова<sup>1</sup>, В.В.Карасев<sup>1</sup>, Н.Ф.Пульман<sup>1</sup>, А.А.Вильниц<sup>1</sup>,  
Е.Ю.Горелик<sup>1</sup>*

1 – ФГУ «НИИ детских инфекций Росздрава», Санкт-Петербург,

2 – Детская инфекционная больница №3 Санкт-Петербурга

## Outlooks of extra chemoprophylaxis of tick-born encephalitis in children

*N.V.Skripchenko<sup>1</sup>, N.V.Morgatskiy<sup>1</sup>, G.A.Tyuleneva<sup>2</sup>, G.P.Ivanova<sup>1</sup>, O.A.Aksenov<sup>1</sup>,  
N.G.Karas'kova<sup>2</sup>, M.V.Ivanova<sup>1</sup>, V.V.Karasev<sup>1</sup>, N.F.Pulman<sup>1</sup>, A.A.Vilnits<sup>1</sup>, E.Y.Gorelik<sup>1</sup>*

1 – The Research Institute of Children's Infections Diseases of the Ministry  
of Public Health of Russia, St.Petersburg,

2 – The Children's Infectious Hospital №3, St.Petersburg

В статье представлены результаты различной тактики экстренной профилактики клещевого энцефалита у 403 пациентов, обратившихся в стационары города за помощью после укуса клеща. Уточнена эффективность серопротекции у 361 ребенка. Предложена тактика экстренной химиопротекции с помощью противовирусного препарата анаферон детский и доказана ее эффективность у 82 детей. Обоснованы преимущества внедрения в практику химиопротекции перед серопротекцией.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, дети, профилактика.

The article contains results of different tactics of extra prophylaxis of tick-born encephalitis in 403 patients, who applied to city hospitals for help after tick bite. The efficiency of seroprophylaxis in 361 children was itemized. Tactics of extra chemoprophylaxis with the help of antiviral preparation "Anaferon infantile" was offered and its efficiency was proved in 82 children. Advantages of practical appliance of chemoprophylaxis to seroimmunity were validated.

Key words: tick-born encephalitis, children, prophylaxis.

### Введение

Клещевой энцефалит представляет собой зооантропонозное, природно-очаговое вирусное заболевание ЦНС, передающееся трансмиссивным и алиментарным путями. Заболевание встречается на всей территории Российской Федерации, однако эндемичными являются регионы Западной и Восточной Сибири, Урала, Дальнего Востока. На территории Северо-Западного и Центрального регионов клещевой энцефалит является спорадическим заболеванием. В настоящее время заболеваемость клещевым энцефалитом в Российской Федерации характеризуется ежегодным ростом на 7–9 % с регистрацией до 4000-7000 случаев [1,2,10,16]. Причиной тому является как увеличение численности иксодовых клещей-переносчиков заболевания в результате отказа от авиаопыления

лесов акарицидами, так и возросшая активность городских жителей в посещении лесов – они составляют до 80% заболевших. Кроме того, отмечено расширение ареала клещевого энцефалита и активное проникновение зараженных вирусом клещей в городские парки и скверы. Большую настороженность вызывает развитие очаговых и хронических форм клещевого энцефалита, достигающих до 20% среди всех заболевших, а также сохраняющаяся летальность при тяжёлых формах заболевания. В связи с этим остро встает вопрос о стратегии борьбы с клещевым энцефалитом, важнейшим звеном которой сегодня должна стать профилактика. Эффективность вакцинопрофилактики в настоящее время не вызывает сомнений, но в связи с отсутствием массовой иммунизации населения в большинстве районах РФ актуальным

является совершенствование экстренной профилактики после укуса клеща, которого в эндемичных регионах следует рассматривать как потенциально инфицированного вирусом клещевого энцефалита [3,7,15].

Традиционно в России в течение нескольких десятков лет для этой цели применялась пассивная иммунизация гомологичным противоклещевым иммуноглобулином [3,8]. Противоклещевой иммуноглобулин отечественного производства, представляющий собой фракцию белка, выделенную из сыворотки или плазмы иммунизированных доноров, которая содержит антитела к вирусу клещевого энцефалита в титре 1/80-1/160. Введение препарата рекомендуется не привитым детям и взрослым в течение 72 часов после присасывания клеща внутримышечно в дозе 0,1 мл на кг массы тела (максимально - 8,0 мл). Австрийский противоклещевой иммуноглобулин (ФСМЕ-БУЛИН), содержащий антитела к вирусу КЭ в дозе 1/640, назначается в дозе 0,05 мл на кг массы тела – до посещения леса, в дозе 0,1 мл на кг массы тела в течение 48 часов после укуса клеща и в дозе 0,2 мл на кг массы тела в течение 96 часов после укуса клеща [3,5,14]. Однако применение противоклещевого иммуноглобулина в качестве профилактического средства имеет ряд отрицательных сторон: во-первых, инвазивный (внутримышечный) метод введения; во-вторых – ограниченные сроки применения: после присасывания клеща для отечественного препарата сроки не превышают 72 часов, а для австрийского – 96 часов; в-третьих, введение противопоказано пациентам с предшествующими аллергическими реакциями на введение белковых препаратов крови; в-четвертых, после его введения возможно развитие аллергических реакций; в-пятых, существует вероятность заражения прионовыми болезнями и вирусом гепатита С (серонегативные доноры); в-шестых, введение чужеродных антител может угнетать или пролонгировать синтез собственных антител; в-седьмых, противоклещевой иммуноглобулин в связи с высокой молекулярной массой плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и совсем не проникает внутрь клетки; в- восьмых, в мышцах при внутримышечном введении до 70% противоклещевого иммуноглобулина разрушается, в связи с чем в кровотоке поступает недостаточное для эффективной нейтрализации антигена количество специфических антител [4,9,13,17]. В настоящее время общепризнано, что препарат имеет высокую себестоимость и недостаточную эффективность [3,5,9,11,13]. Так, по данным клиники нейроинфекций НИИ детских инфекций за период

1995-2005 гг, среди детей, больных клещевым энцефалитом, в 15-22% случаев с профилактической целью вводился противоклещевой иммуноглобулин в первые 72 часа от укуса клеща [5,6,10,12]. В связи с этим, актуальность поиска новых способов профилактики клещевого энцефалита не вызывает сомнения.

В последние годы в России в качестве средства профилактики клещевого энцефалита начали применять индукторы интерферонов [3,5,13,17]. Так, в Санкт-Петербурге с 2002 г. по настоящее время среди взрослого населения (лицам старше 18 лет) в профилактических целях после укуса клеща применяют препарат йодантипирин, который обладает противовирусной, иммуностимулирующей и интерферогенной активностью, является индуктором альфа и бета-интерферона, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, снижает проницаемость мембран, тормозя проникновение вируса в клетку и его репродукцию [7]. Йодантипирин назначается после присасывания клеща по схеме в разовой дозе: 2 дня - по 300 мг, 2 дня – по 200 мг, 5 дней – по 100 мг 3 раза в сутки. Препарат рекомендуется также к применению в течение всего периода пребывания в эндемичном очаге в дозе 200 мг 3 раза в сутки. По материалам Территориального Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Санкт-Петербургу в 2004 г. на территории города заболеваемость клещевым энцефалитом среди лиц, получивших с профилактической целью противоклещевой иммуноглобулин составила 0,1%, а на фоне профилактики йодантипирином – также 0,1%, что свидетельствует о равнозначной эффективности этих способов экстренной профилактики у взрослых [4]. Однако, препарат йодантипирин не разрешен для применения в педиатрии из-за своего качественного состава, что определило актуальность поиска медикаментозных средств, которые могут быть альтернативой серопротекции для предупреждения клещевого энцефалита у детей.

Целью данного исследования явилась отработка тактики химиофилактики клещевого энцефалита у детей и оценка его эффективности.

#### **Материалы и методы**

В 2003 году ввиду низкой эффективности серопротекции клещевого энцефалита у детей, нами предложена тактика химиофилактики заболевания путем применения препарата анаферон детский (производитель препарата ООО «НПФ Материа Медика Холдинг», Москва, регистрационный Номер 000372/-2001) [Решение

о выдаче патента «Способ предупреждения клещевого энцефалита у детей» Скрипченко Н.В., Моргацкий Н.В., Железникова Г.Ф., Иванова Г.П. № 2005111576 от 05.04.2006 г.]. Выбор препарата обусловлен как особенностями патогенеза клещевого энцефалита (возможность длительной персистенции возбудителя в клетках, незавершенный фагоцитоз, цитопатическое действие вируса через апоптоз, угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов, интерфероновый дефицит, особенно альфа и гамма, позднее антителообразование, возможность развития аутоиммунных процессов), так и фармакологической активностью анаферона (обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, является смешанным индуктором Th1 и Th2 типа иммунного ответа с преобладанием индукции Th1, активирует функцию Т-эффекторов и индуцирует образование эндогенных  $\alpha$ -,  $\beta$ -, но, преимущественно,  $\gamma$ -интерферона, усиливает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов; повышает продукцию антиген-специфических антител, снижает концентрацию вируса в пораженных тканях). Анаферон детский - противовирусный препарат, содержащий аффинно очищенные антитела к гамма-интерферону в сверхмалых дозах (в гомеопатических разведениях). Препарат, рекомендован для профилактики и лечения ОРВИ, рецидивирующего крупа. Преимуществом анаферона является то, что препарат не вызывает привыкания, не отмечено побочных эффектов, разрешен к использованию у детей с 6 мес.

Под наблюдением находилось 403 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет, обратившихся в НИИ детских инфекций и ДИБ №3 по поводу укуса клеща. Во всех случаях при обращении в стационар по необходимости удаляли клеща и направляли его в городскую вирусологическую лабораторию для исследования на предмет инфицирования вирусом клещевого энцефалита и иксодовым клещевым боррелиозом. Препарат анаферон детский был назначен 82 детям, обратившимся по поводу укуса клеща (основная группа). Группу сравнения составил 321 пациент, который также после укуса клеща обратился в стационар и которым с профилактической целью был введен внутримышечно отечественный низкотитражный противоклещевой иммуноглобулин в общепринятых дозах. Детям основной группы Анаферон назначался внутрь вне зависимости от приема пищи в дозе: в возрасте до 11 лет по 1 табл. 3 раза в день, а старше 12 лет – по 2 табл. 3 раза в день в течение 21 дня (инкубационный период клещевого энцефалита). Подавляющему числу детей (61%) пре-

парат был назначен на 2-е сутки, реже 23% детей – на 3-и сутки, в 8,5% случаев – в 1-е сутки, в 7,3% - позже 4-х суток, когда они обратились за помощью в стационар по поводу укуса клеща. Из 82-х детей основной группы у 8-и - в клеще методом ИФА был обнаружен антиген вируса КЭ, который выявлялся и в крови ребенка. При обследовании клещей, снятых с детей из группы сравнения, у 39-и – в клеще методом ИФА обнаружен вирус клещевого энцефалита с последующим определением его в крови.

Лабораторная диагностика детей, укушенных инфицированных клещом, основывалась на исследовании крови методами ИФА специфических иммуноглобулинов М и G класса и антигена вируса методом полимеразной цепной реакции, а также модифицированной реакцией связывания комплемента с использованием диагностикумов системы «Вектор-Бест» с выявлением, как антител, так и антигена. Исследование проводили при первом обращении, через 1, 3, 6 мес и 1 год после укуса клеща. Уровень системного интерферона альфа и гамма-типов определяли методом количественной гемадсорбции с конечным ферментным тестированием с использованием культуры клеток при первичном обращении и через 1 мес. Клинико-лабораторное катамнестическое наблюдение за детьми, взятых в исследование, проводили в течение 3-х лет на базе поликлинического отделения НИИ детских инфекций.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Благодаря проведенному исследованию выявлено, что среди детей, получавших в течение 21 дня с профилактической целью анаферон детский, никто не заболел клещевым энцефалитом (Табл.1). В то время как в группе сравнения заболело клещевым энцефалитом 6 детей, что составило 15,3%. Представленные данные свидетельствуют о том, что, применяемый с профилактической целью анаферон детский, обладает выраженным протективным действием. Не исключено, что, поскольку от скорости включения системы интерферона в процесс противовирусной защиты организма зависят течение и исход заболевания, то отсроченная или сниженная продукция эндогенных интерферонов может способствовать развитию заболевания. Применение анаферона в терапевтической дозе в течении инкубационного периода способствует непрерывной активации интерферонеза и элиминации вируса. Низкая защитная эффективность противоклещевого иммуноглобулина, вероятно, обусловлена недостаточным содержанием в крови экзогенно, внутримышечно

**Таблица 1.** Клиническая эффективность различной профилактической тактики клещевого энцефалита

| Тактика профилактики           | Число детей, укушенных клещом |   | Число заболевших (n / %) |
|--------------------------------|-------------------------------|---|--------------------------|
|                                | Всего (n)                     | в том числе укушенных инфицированным клещом (n) |                          |
| Химиопрофилактика (анаферон)   | 82                            | 8   | 0                        |
| Противоклещевой иммуноглобулин | 321                           | 39  | 6 / 15,3                 |

**Таблица 2.** Длительность вирусемии при различной тактике профилактики клещевого энцефалита (от числа детей, укушенных инфицированным клещом)

| Тактика профилактики                  | Антигенемия вируса клещевого энцефалита (ПЦР) |                     |                     |
|---------------------------------------|---|---------------------|---------------------|
|                                       | Через 1 мес (n / %)                           | Через 2 мес (n / %) | Через 6 мес (n / %) |
| Химиопрофилактика (анаферон) n = 8    | 1 / 12,5%                                     | 0                   | 0                   |
| Противоклещевой иммуноглобулин n = 39 | 17 / 44 %                                     | 4 / 10,1%           | 2 / 5,1 %           |

**Таблица 3.** Динамика интерферогенеза при различной тактике профилактики клещевого энцефалита

| Тактика профилактики                  | Альфа-интерферон (МЕ/мл) |                            | Гамма-интерферон (МЕ/мл) |                            |
|---------------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
|                                       | До                       | После применения препарата | До                       | После применения препарата |
| Химропрофилактика (анаферон) n = 24   | 5,9±0,07                 | 5,5±0,08                   | 1,6±0,05                 | 30,6±0,12                  |
| Противоклещевой иммуноглобулин n = 26 | 8,8±0,06                 | 8,7±0,07                   | 2,0±0,04                 | 3,9±0,05                   |

вводимых специфических антител, необходимых для уничтожения вируса.

В ходе исследования также установлено эффективное противовирусное действие анаферона в отношении вируса клещевого энцефалита (Табл.2).

Только у 1 пациента основной группы (12,5%) через месяц после укуса клеща методом ПЦР был выявлен антиген вируса клещевого энцефалита. Этому ребенку было рекомендовано продолжить прием препарата анаферон в тех же дозах в течении еще 4 недель. В дальнейшем при мониторинговом молекулярно-генетическом исследовании крови данного пациента вирус клещевого энцефалита не определялся. Обращало на себя внимание, что, несмотря на обнаружение у этого ребенка антигена вируса, он не заболел клещевым энцефалитом. Переносимость препарата анаферон во всех случаях была хорошей, побочных эффектов не выявлено.

У детей, получивших противоклещевой иммуноглобулин с профилактической целью, процент обнаружения антигена составлял от 44% при обследовании через месяц, 10,1% - через 2 месяца, 5,1% - через 6 мес. Причем 6 детей заболели клещевым энцефалитом, из них у 3-х имела место лихорадочная форма, у 2-х – менингеальная, у 1-го – очаговая. Во всех случаях наблюдалось тяжелое течение заболевания.

При изучении интерферогенеза у детей, укушенных клещом, до и после применения (через 1 мес) анаферона установлено достоверное возрастание концентрации гамма-интерферона в крови до 30,6±0,12 МЕ/мл по сравнению с исходными значениями (1,6±0,05 МЕ/мл). В то время как в группе сравнения после применения противоклещевого гаммаглобулина динамика интерферона не наблюдалась (Табл.3). Возможно, благодаря значительному повышению концентрации гамма-интерферона в крови на фоне применения

анаферона, возрастает его профилактическая эффективность как за счет непосредственного противовирусного действия интерферона, так и в связи с активацией различных иммунных реакций.

Помимо достоверно более выраженной клинико-лабораторной эффективности анаферона для профилактики клещевого энцефалита, необходимо отметить и экономическую эффективность предлагаемой тактики профилактики, что представлено на следующем примере расчета стоимости препаратов - противоклещевого иммуноглобулина и анаферона ребенку в возрасте 10 лет, весом 30 кг:

Стоимость профилактики противоклещевого иммуноглобулина (стоимость препарата на март 2006г): 3 дозы = 590 руб.

Стоимость профилактики с помощью применения препарата анаферон детский: 60 табл.- 3 упаковки = 310 руб.

## Выводы

1. Экстренная химиопрофилактика клещевого энцефалита у детей, заключающаяся в том, что после укуса клеща применяется внутрь противовирусный препарат анаферон детский в терапевтических дозах в течение 21 дня инкубационного периода, является эффективной, безопасной и отличается достоверной экономией финансовых средств, что определяет перспективы ее практического использования.

2. При организации мероприятий по профилактике клещевого энцефалита следует отдавать предпочтение химиопрофилактике, что позволяет существенно упростить систему организации и проведения экстренной профилактики пострадавшим от укусов клещей, предотвратить риск осложнений, связанных с парентеральным введением донорского противоклещевого иммуноглобулина.

## Литература

1. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики. Вопросы вирусологии 2005; 3; 32-36.
2. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит.- Новосибирск, 2001.-359 с.
3. Исаева М.П., Леонова Г.Н., Кожемяко В.Б. с соавт. Апоптоз как механизм цитопатического действия вируса клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии 1998; 4; 182-186.
4. Клещевой энцефалит у детей: клиника, патогенез, терапия и профилактика. Пособие для врачей.- СПб, 2005.- 51 с.
5. Моргацкий Н.В., Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф. с соавт. Новые подходы к химиопрофилактике и лечению клещевого энцефалита. Материалы Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии-2005», СПб, 2005: 85.
6. «Об организации мероприятий по профилактике клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в Санкт-Петербурге». Распоряжение Правительства СПб комитета по здравоохранению №131-р/5 от 13.04.2005.
7. Приказ МЗ СССР №141 от 9.04.1990г «О дальнейшем совершенствовании мероприятий по профилактике клещевого энцефалита».
8. Ратникова Л.И., Тер-Багдасарян Л.В., Миронов И.Л. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита. Эпидемиология и инфекционные болезни 2002; 5: 41-45.
9. Скрипченко Н.В. Инфекционные заболевания нервной системы у детей: проблемы, поиски, решения. Нейроиммунология 2004; 2 (1): 12-20.
10. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Зинченко А.П., Моргацкий Н.В. Клещевой энцефалит у детей: проблемные вопросы. Материалы Всероссийской НПК «Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии» 2003, СПб: 214-215.
11. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н., Моргацкий Н.В. Особенности клещевого энцефалита у детей. Ж-л «Инфекционные болезни» 2004; 2 (3): 5-11.
12. Устинова О.Ю., Малиновская В.В., Волегова Г.М. Сопоставление клинико-лабораторных показателей при различных методах специфической терапии острого клещевого энцефалита. Журнал инфекционной патологии 1996; 3 (4): 72-77.
13. Roggendorf M., Lenz P, Fielder M et al. Comparison of clinical course of tick-borne encephalitis with and without administration of specific TBE-Immunoglobulin. Proceedings of 4th International Potsdam Symposium on Tick-Borne Diseases: Tick-Borne Encephalitis and Lyme Borreliosis, 1997, Pabst Scientific Publishers.
14. Roos K.L.: Encephalitis. Neurologic Clinics.1999; 17(4): 813-833.
15. Schellinger P. D. et al.: Poliomyelitic-like illness in central European encephalitis. Neurology 2000; 55 (2): 892-899.
16. Waldvogel K., Bossart W., Huisman T. et al. Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. Eur J Pediat 1996;155: 775-779.
17. Whitley R., Kimberlin D.: Viral encephalitis. Pediatr Rev. 1999; 20 (6): 192-198.

*Поступила в июне 2006 г.*



## Взаимосвязь объема и активности очагов поражения в головном мозге (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)) и когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом

*К.К.Минеев<sup>1</sup>, А.Г.Ильвес<sup>1</sup>, Г.В.Катаева<sup>1</sup>, Л.Н.Прахова<sup>1</sup>, А.М.Петров<sup>1</sup>,  
Т.Н.Резникова<sup>1</sup>, А.В.Поздняков<sup>2</sup>, И.Д.Столяров<sup>1</sup>*

1 - Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

2 - Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт,  
Санкт-Петербург

## The relationship of brain lesions volume and activity (MRI-data) and cognitive disturbances in multiple sclerosis patients

*K.K.Mineev<sup>1</sup>, A.G.Ilves<sup>1</sup>, G.V.Kataeva<sup>1</sup>, L.N.Prakhova<sup>1</sup>, A.M.Petrov<sup>1</sup>, T.N.Reznikova<sup>1</sup>,  
A.V.Pozdnyakov<sup>2</sup>, I.D.Stolyarov<sup>1</sup>*

1 - Institute of Human Brain RAS, St.Petersburg,

2 - Central Research Institute of Roentgenology and Radiology, St.Petersburg

Работа посвящена изучению взаимосвязи объема и активности очагового демиелинизирующего поражения головного мозга (по данным МРТ-исследования) и выраженности когнитивных нарушений при рассеянном склерозе (РС). Обследовано 65 больных ремитирующей формой РС в стадии клинической ремиссии, 43 пациента составили группу 1 – с наличием активных (накапливающих контраст) очагов, 22 пациента – без таковых (группа 2). Показано, что 89% больных имеют когнитивные нарушения, выраженность которых связана с объемом и активностью процесса, МРТ обострение у больных с клинической ремиссией сопровождается ухудшением познавательных функций.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, объем очагов, накапливающие контраст очаги.

The objective of this study is to investigate the cognitive disturbances and its relationship with the presence and volume of the gadolinium (Gd)-enhancing lesions in the relapsing-remitting MS (RRMS) patients in clinical remission. 65 patients with clinically definite RRMS in clinical remission were examined. Neurological assessment included Kurtzke FS, EDSS scores and neuropsychological tests. All subjects underwent 1.5-T MRI. Patients were divided into 2 groups: with Gd-enhancing lesions (n=43) and without Gd-enhancing lesions (n=22). Most of examined patients have cognitive deterioration (89%), which depends on total volume of T2-lesions. The cognitive impairments more pronounced in MS patients with Gd-enhancing lesions, in spite of the clinical remission. Thus the cognitive disturbances may be one of the indicator of the MS- exacerbation.

Key words: multiple sclerosis, cognitive dysfunction, lesion volume, Gd-enhancing lesions.

### Введение

Наряду с жалобами на двигательные, координаторные, тазовые и другие неврологические нарушения пациентов с рассеянным склерозом (РС) беспокоят ухудшение памяти, внимания, снижение работоспособности [1]. В исследованиях психологического статуса больных с РС выявлен широкий спектр когнитивных нарушений (КН), которые играют важную роль в ухудшении качества жизни пациентов, затрудняют трудовую

деятельность и социальную адаптацию [2]. Наиболее часто встречается снижение показателей кратковременной вербальной, семантической и зрительной памяти, снижение активного внимания, скорости сенсомоторной реакции и трудности концептуального мышления [1,4,18]. Психологические нарушения встречаются у 50% - 80% пациентов [2,22]. Одной из причин КН при РС считается поражение белого вещества мозга множественными очагами демиелинизации, хорошо

визуализирующимся с помощью МРТ [17]. По данным одних авторов количество, объем очагов демиелинизации на МРТ достоверно коррелирует с выраженностью КН [10,20]. По данным других авторов - достоверной взаимосвязи очагового поражения мозга с КН выявлено не было [13].

КН при РС могут выявляться на ранних этапах развития заболевания и быть одними из первых, а в некоторых случаях, и единственными симптомами начинающейся болезни или возобновившегося обострения [12]. В период обострения жалобы пациентов РС на ухудшение умственной работоспособности усугубляются. В ряде исследований познавательных функций мозга при РС установлено, что при обострении заболевания КН нарастают, а в период ремиссии происходит некоторое восстановление когнитивной функции [2]. В некоторых случаях развитие КН не сопровождается усугублением неврологической симптоматики. Возможным объяснением усиления когнитивных расстройств без клинического обострения может быть появление в головном мозге (ГМ) клинически «немых» активных очагов демиелинизации [11,14]. Для подтверждения активности процесса в данном случае может служить проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ с контрастированием препаратами гадолиния [23]. Одним из объяснений указанного клинико-МРТ парадокса является гипотеза о взаимосвязи клинических проявлений с количеством поврежденных ионных каналов в активном очаге демиелинизации при условии определенной сохранности аксона и его небольшого диаметра [8]. Установлено, что обострение заболевания по данным МРТ возникает в 5-10 раз чаще, чем проявляется клинически [19]. Поскольку появление и нарастание КН вне клинического обострения может являться причиной дезадаптации пациента, изучение взаимосвязи КН с объемом и активностью очагового поражения головного мозга в период клинической ремиссии позволит получить новые данные о механизмах патогенеза РС и своевременной коррекции терапии.

**Целью** настоящей работы являлось изучение взаимосвязи очаговых изменений головного мозга с выраженностью когнитивных нарушений в зависимости от активности патологического процесса по данным МРТ.

#### **Пациенты и методы**

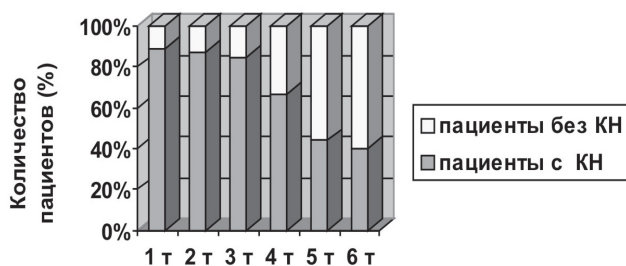
Обследовано 65 пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в стадии клинической ремиссии (диагноз установлен по критериям McDonald et al.). В исследовании приняли участие 54 женщины и 11 мужчин. Возраст пациентов

составил от 21 до 46 лет (средний возраст  $37 \pm 16$  лет), все пациенты были праворукими. Длительность заболевания составила  $7,5 \pm 5,0$  лет. Тяжесть заболевания оценивалась по шкале FS (Functional Systems Score – шкала функциональных систем) и EDSS (Kurtzke's Expanded disability status scale – расширенная шкала инвалидизации) [16]. Для оценки когнитивного статуса пациентам проводились психологические тесты, позволяющие оценить наиболее часто встречающиеся КН при РС. Тест «запоминание 10 слов» - для оценки кратковременной памяти (КП) [7]. Оценка количественных изменений КП (объема непосредственной (НП); оперативной памяти (ОП); индекса кратковременной памяти (ИКП) проводилась с помощью «двойного» теста [6]. Для оценки внимания использовалась корректурная проба (вариант с кольцами Ландольда) [3]. Счетные навыки, устойчивость внимания оценивались с помощью теста «вычитание из 100 по 7» [5]. В тесте «счет по Крепелину» для оценки продуктивности умственной работоспособности и утомляемости рассчитывался коэффициент работоспособности (КРБ) и среднее количество решенных примеров в счетном ряду [5]. Тест PASAT-3 (Paced Auditory Serial Addition Test) – слуховой тест на сложение в заданном темпе. Тест оценивает счетные навыки, скорость обработки информации и способность кратковременно её хранить, устойчивость внимания [1,15].

Всем пациентам проводилось МРТ исследование головного мозга (на аппарате Siemens, мощностью поля 1,5 Тесла), с применением рентгеноконтрастного препарата Магневист в дозе 0,2 мл на 1 кг внутривенно. МРТ проводилась по стандартной программе в T1, T2 режимах и взвешенных по протонной плотности. Затем использовали T2 взвешенные изображения и изображения взвешенные по протонной плотности для визуализации очагов демиелинизации как в аксиальной, так и в сагиттальной проекциях, дополняя их изображением головного мозга, полученным в корональной проекции.

У всех пациентов картина МРТ соответствовала РС. У части пациентов были выявлены очаги, накапливающие контрастное вещество. По наличию активных очагов пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – без активных очагов 22 человека (33,8%); 2-я - группа с очагами, накапливающими контраст 43 человека (66,2%). Количественная обработка результатов МРТ проводилась с помощью компьютерной программы для обработки МРТ снимков «Java image» (полуавтоматическая программа, позволяющая по интенсивнос-

**Рисунок 1.** Количество пациентов (%) с отклонением показателей психологических тестов от нормы (во всей исследуемой группе)



Обозначения:

1т – тест PASAT-3. 89% (оценка по сумме правильных ответов).

2т – «Двойной» тест. 87,5% (оценка по ИКП).

3т – тест Запоминание 10 слов. 84,6% (оценка количества запомненных слов).

4т – тест Корректурная проба. 67,2% (оценка по суммарному показателю Sn).

5т – тест Вычитание из 100 по 7. 44% (оценка времени затраченного на тест).

6т – тест Счет по Крепелину. 40% (оценка по коэффициенту работоспособности).

ти сигнала выделять зоны интереса и измерять их объем). Определялся общий объем очагов, а также отдельно объем активных и неактивных очагов.

Тяжесть неврологических проявлений по шкале EDSS во всей исследуемой группе в среднем составляла  $4,0 \pm 1,5$  балла и не имела достоверной разницы между 1-й и 2-й группами.

Статистическая обработка между показателями проводилась с помощью пакета статистических методик «Статистика 6».

### Результаты и обсуждение

Анализ результатов психологического обследования больных РС выявил следующие КН (см. рисунок 1).

Таким образом, психологическое тестирование обследованной группы больных выявило отклонение от нормы у 40% - 89% пациентов (в зависимости от проводимого теста). Наибольшее количество (89%) пациентов имели отклонения от нормативов по тесту «PASAT-3», наименьшее (40%) по тесту «счет по Крепелину», что выгодно выделяет чувствительность теста PASAT-3 среди других используемых психологических тестов.

Чтобы выяснить, оказывает ли влияние наличие активных очагов в ГМ на выраженность КН, был проведен сравнительный анализ усредненных результатов выполнения психологических тестов 1-й и 2-й группы пациентов (таблица 1).

Психологическое тестирование выявило у всех обследованных больных отклонение резуль-

татов от нормы, свидетельствующее об имеющихся КН. Количество слов по тесту «Запоминание 10 слов», воспроизводимых пациентами после каждого предъявления было ниже установленных нормативов. Отклонения показателей от нормы нарастали по ходу выполнения теста, что говорит о быстрой истощаемости процессов запоминания. У больных 2-ой группы (обострение заболевания по данным МРТ) количество воспроизводимых слов после первого предъявления было меньше, чем у пациентов 1-й группы.

- При выполнении «Двойного» теста у всех больных снижены показатели объема оперативной памяти (ОП); индекса кратковременной памяти (ИКП) и показатель ОП/НП, отражающий, на сколько используется НП в решении поставленных задач.

- По данным корректурной пробы у всех больных время, затраченное на выполнение теста, было больше, а показатель сенсомоторного анализатора меньше нормативных значений. Количество допущенных ошибок (n) в 1 группе пациентов было достоверно меньше, чем во 2-й.

- При вычитании из 100 по 7 у всех пациентов усредненный показатель времени, затраченного на выполнение теста и время одного счетного действия, оказались больше нормы. Данные показатели в 1 группе были достоверно меньше, чем во 2-й.

- Суммарный показатель по тесту PASAT-3 у всех пациентов оказался ниже нормы, а также был достоверно хуже у пациентов с активными очагами.

Таким образом, в ходе психологического и МРТ обследования выявлены следующие КН: увеличение времени выполнения интеллектуально-мнестического задания, снижение концентрации внимания, быстрая истощаемость психических процессов, нарушение кратковременной памяти. В группе пациентов с очагами, накапливающими контраст, отклонение показателей тестов от нормы было достоверно больше, чем в группе без активных очагов. Одним из возможных механизмов развития КН при РС, как и при других заболеваниях протекающих с поражением белого вещества, по мнению некоторых исследователей является феномен разобщения [17].

Был проведен корреляционный анализ результатов психологического тестирования с объемом активных и неактивных очагов расположенных в полушариях и субтенториальных структурах мозга (таблица 2).

Наибольшее количество психологических показателей коррелировало с суммарным объемом (активных и неактивных) очагов в ГМ.

**Таблица 1.** Результаты выполнения психологических тестов в сравнении по подгруппам

| Тест                   | Норма по данным литературы [3, 5, 6, 7, 15] | Усредненные результаты |            |            |
|------------------------|---|------------------------|------------|------------|
|                        |   | Все пациенты           | 1-я группа | 2-я группа |
| Запоминание 10 сл.     |   |                        |            |            |
| 1 предъявление         | 5 (сл.)                                     | 6,1                    | 6,8*       | 5,7*       |
| 2 предъявление         | 8 (сл.)                                     | 7,3                    | 7,7        | 7,0        |
| 3 предъявление         | 9 (сл.)                                     | 8,0                    | 8,1        | 7,9        |
| 4 предъявление         | 10 (сл.)                                    | 8,2                    | 8,2        | 8,1        |
| 5 предъявление         | 10 (сл.)                                    | 8,7                    | 8,9        | 8,4        |
| Повторение через 1 час | 8–10 (сл.)                                  | 7,8                    | 7,9        | 7,7        |
| Двойной тест:          |   |                        |            |            |
| НП                     | 6–8   | 5,9                    | 6,2        | 5,7        |
| ОП                     | 4-6,30                                      | 2,85                   | 2,90       | 2,81       |
| ОП/НП                  | 0,60-0,86                                   | 0,49                   | 0,49       | 0,49       |
| ИКП                    | 6,27-11,29                                  | 4,29                   | 4,45       | 4,10       |
| Корректирующая проба:  |   |                        |            |            |
| Время (Т)              | 234±45 (сек.)                               | 347                    | 346        | 350        |
| Ошибки (п)             | 14±9  | 11,9                   | 6,4*       | 17,7*      |
| Sn                     | 1,16-1,33                                   | 1,01                   | 0,98       | 1,05       |
| Вычитание из 100 по 7: |   |                        |            |            |
| Время (Т)              | 53±3 (сек.)                                 | 69,50                  | 52,25*     | 88,30*     |
| Время (т)              | 1-2 (сек.)                                  | 4,96                   | 3,77*      | 6,26*      |
| Ошибки (п)             | 2,20±0,21                                   | 0,75                   | 1,08       | 0,77       |
| Счет по Крепелину:     |   |                        |            |            |
| КРБ                    | 1,0   | 1,008                  | 1,020      | 0,980      |
| Ср. к-во примеров      |   | 10,88                  | 11,42*     | 10,01*     |
| PASAT-3                | 60,0  | 39,9                   | 45,1*      | 38,3*      |

Достоверные различия между группами пациентов ( $p < 0,05$ ).

Выявлена положительная взаимосвязь объема активных очагов с показателями времени выполнения тестов на внимание (корректирующая проба) и счетные навыки (вычитание из 100 по 7). Объем активных очагов отрицательно коррелировал с количеством слов в тесте «Запоминание 10 слов», что может свидетельствовать о влиянии активности процесса на механизмы встраиваемости. Коэффициент работоспособности (счет по Крепелину) и коэффициент сенсомоторного анализатора (корректирующая проба) отрицательно коррелировали как с общим объемом очагов, так и с объемом активных очагов.

Проведение психологического обследования выявило снижение когнитивных показателей у больных РС. Более выраженные КН были в группе пациентов с наличием активных очагов

в ГМ. Это может свидетельствовать о негативном влиянии активных очагов в ГМ на познавательные функции. При появлении «немых» активных очагов в ГМ пациенты могут предъявлять жалобы на ухудшение памяти, внимания, умственной работоспособности. Выраженность когнитивных расстройств зависит от объема активных очагов. Поэтому при появлении жалоб пациентов на усугубление КН, правомерна постановка вопроса о проведении дополнительных методов обследования и назначении соответствующей терапии.

#### Выводы

1. По результатам нейропсихологического обследования подавляющее число больных РС (89%) имели КН. Наиболее чувствительным из проведенных психологических тестов для выявления нарушения познавательных функций у боль-

**Таблица 2.** Результаты корреляционного анализа КН с объемом активных и неактивных очагов ( $p < 0,05$ )

| Тест                      | Корреляция с объемом активных очагов | Корреляция с общим объемом очагов |
|---------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| I Запоминание 10 сл.      |                                      |                                   |
| 1 предъявление            | $r = - 0,52$                         | NS*                               |
| 2 предъявление            | $r = - 0,52$                         | NS                                |
| 3 предъявление            | NS                                   | $r = - 0,41$                      |
| 4 предъявление            | NS                                   | $r = - 0,41$                      |
| 5 предъявление            | NS                                   | $r = - 0,41$                      |
| Повторение через 1 час    | NS                                   | $r = - 0,42$                      |
| II Двойной тест:          |                                      |                                   |
| НП                        | NS                                   | $r = - 0,49$                      |
| ОП                        | NS                                   |                                   |
| ОП/НП                     | NS                                   | $r = - 0,54$                      |
| ИКП                       | NS                                   | NS                                |
| III Корректирующая проба: |                                      |                                   |
| Время (Т)                 | $r = 0,43$                           | $r = 0,57$                        |
| Ошибки (n)                | NS                                   | NS                                |
| Sp                        | $r = - 0,42$                         | $r = - 0,43$                      |
| IV Вычитание из 100 по 7: |                                      |                                   |
| Время (Т)                 | $r = 0,41$                           | NS                                |
| Время (т)                 | $r = 0,27$                           | NS                                |
| Ошибки (n)                | NS                                   | NS                                |
| V Счет по Крепелину:      |                                      |                                   |
| КРБ                       | $r = - 0,35$                         | $r = - 0,63$                      |
| Ср. к-во примеров         | NS                                   | $r = - 0,40$                      |
| VI PASAT-3                | NS                                   | $r = - 0,39$                      |

\*NS – нет корреляций

ных РС является тест PASAT-3.

2. Выраженность когнитивных нарушений связаны с объёмом и активностью очагового демиелинизирующего процесса в ГМ, определенных по данным МРТ.

3. Наличие обострения по данным МРТ у больных с клинической ремиссией сопровождается ухудшением познавательных функций.

4. КН могут являться одним из индикаторов начинающегося обострения, что делает необходимым дообследование больного, несмотря на отсутствие нарастания очаговой неврологической симптоматики.

## Литература

1. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Батышева Т.Т. и др. Когнитивные и эмоционально-личностные изменения при рассеянном склерозе. Руководство для врачей: Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004: 199-216.
2. Алексеева Т.А., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе. Ж. Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2000; 11: 15-20.
3. Генкин А.А., Медведев В.И., Шеек М.П. Некоторые принципы построения корректурных таблиц для определения скорости переработки информации. Ж. Вопросы психологии 1963; 1: 104.
4. Коркина М.В., Мартынов Ю.С., Малков Г.Ф. Психические нарушения при рассеянном склерозе. - М.: УДН, 1986.
5. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. - М.: МГУ, 1962. - 480 с.
6. Мучник Л.С., Смирнов В.М. «Двойной» тест для исследования кратковременной памяти. В кн.: Психологический эксперимент в неврологической и психиатрической клинике. Тр. Ин-та. Им. Бехтерева 1969; 46: 283.
7. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии. М.: 1999: 56-59.
8. Переседова А.В., Байдина Е.В., Трифанова О.В. и др. Патофизиология демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе. Руководство для врачей: Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош 2004: 108-120.
9. Прахова Л.Н., Бисага Г.Н., Ильвес А.Г. и др. Новые возможности изучения патогенеза клинико-психологических нарушений у больных рассеянным склерозом. Материалы X конференции «Нейроиммунология», СПб, 2001: 223-297.
10. Clark С.М., James G., Li D.K.B. et al. Ventricular size, cognitive function and depression in patients with multiple sclerosis. Can. J. Neurol. Sci. 1992; 1: 630.
11. Deloire M., Salort-Campana, Bonnet M., et al. MRI Predictors of short-term disability in early multiple sclerosis patients. Multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2006; 12 (1): S 170.
12. Fischer J.S., Foley F.W., Aikens J.E. et al. What do we really know about cognitive dysfunction? Affective disorders, and stress in multiple sclerosis. A practitioner s guide. J. Neuro Rehab 1994; 8: 151-164.
13. Foong J., Rozewicz L., Quaghebeur G. et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. Brain 1997; 120: 15-26.
14. Grossman R.I., Gonzalez-Scarano F., Atlas S.W. et al. Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MRI imaging. Radiologi 1986; 161: 721-725.
15. Jill S. Fischer, Ph. D. Amy J. Jak, M.A. Judith E. Kniker, et al. Multiple sclerosis functional composite (MSFC). Administration and scoring manual. 2001.
16. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. - 1983; 33: 1444-1452.
17. Mendes M.F. Neuropsychiatric aspects of multiple sclerosis: case reports and review of the literature. Int J Psychiatry Med 1995, 25: 125 - 135.
18. Mendes M.F., Balsimelli S., Tilbery C.P. Cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple sclerosis 2006; 12 (1): S. 142.
19. Oger J., Kastrukoff L.F., Li D.K.B., Paty D.W. Multiple sclerosis: In relapsing patients immune functions vari with disease activity as assessed by MRI. Neurology. 1988; 38: 1733-1744.
20. Patti F., Amato M.P., Tola M.R. Cognitive impairment and MRI features in early relapsing-remitting multiple sclerosis patients: results of an Italian multicentre stidy (COGIMUS). Multiple sclerosis 2006; 12 (1): S. 82.
21. Tombaugh T.N., Reicker L.I., Walker L. Alternatives to the PASAT for measuring speed of information processing in multiple sclerosis patients: the Adjusting-PASAT and the computerised tests of information processing. Multiple sclerosis 2006; 12. (1): S. 147.
22. Vannotti S., Benedict R., Caceres F., et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: results of a multicentre in Argentina. Multiple sclerosis 2006; 12 (1): S. 141.

*Поступила в сентябре 2006 г.*

## Мигрень – еще одна мишень для лечения кортексином

**К.Ф.Иззати-заде, Л.Н.Лодочникова, А.А.Шутов**

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия  
имени академика Е.А.Вагнера

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

### Migraine - one more target for Kortexin treatment

**K.F.Izzati-zade, L.N.Lodochnikova, A.A.Shutov**

Perm' State Medical Academy

Мигрень – распространённое заболевание, частота её в некоторых регионах мира достигает 29% и наблюдается преимущественно среди женщин. Мигрень относится к тяжёлым, даже более инвалидизирующим заболеваниям, чем болезни, сопровождаемые параличами и другими двигательными нарушениями, вызванными патологией нервной системы.

При тяжёлых вариантах болезни, существенно снижающими качество жизни, больные вынуждены прибегать не только к ургентной терапии мигренозного приступа, но к длительному превентивному лечению и в межприступный период. Граждане США ежегодно затрачивают на лечение мигрени до 13 миллионов долларов [18]. Несмотря на разработку и внедрение в практику новых фармпрепаратов с разными формами их введения (орального, назального, инъекционного), поиск и разработка лекарственных средств для лечения больных мигренью продолжается.

В перечне заболеваний, имеющемся для лечения кортексином, мигрень отсутствует. Однако, некоторые из многозначных свойств препарата дают теоретическое обоснование для его применения у больных мигренью как для экстренного купирования мигренозного приступа, так и целью профилактического лечения. Оно связано с возможностью препарата влиять на некоторые патофизиологические механизмы мигрени. Из каскада сложных патофизиологических процессов, происходящих при мигрени, априорно нишей для патогенетических свойств кортексина, мы видим следующее:

1. Мигренозный приступ начинается с так называемой распространяющейся корковой депрессии Лео. Феномен кортикальной депрессии провоцируется различными стимулами (электрическими, механическими, гипоксическими) и возникает в затылочной коре головного мозга, где формируется фокус деполяризации нейронов,

который прогрессивно распространяется по поверхности коры к лобной доле со скоростью нескольких миллиметров в минуту. Кортикальная депрессия не пересекает среднюю линию головного мозга и не захватывает глубокие структуры мозга, но может независимо возникать и в этих зонах. Деполяризация появляется как в нейронах, так и в глиальных клетках и сопровождается повышением уровня внеклеточного калия, снижением уровня натрия, кальция и хлорида. Из нервных терминалей при этом высвобождаются некоторые нейротрансмиттеры, в том числе глутамат-возбуждающий нейропептид, ответственный за расширение границ распространяющейся депрессии. Изменение церебрального кровотока во время мигренозного приступа сходны со стадиями распространяющейся депрессии [1, 2]. Считается, что первопричина приступа является нейрогенной, вследствие изменения (снижения) метаболизма и функции коры [22]. Показано, что скорость олигемии приблизительно равна скорости распространяющейся депрессии во время мигренозной атаки. Кроме того, кортикальная депрессия вызывает активацию сенсорных нейронов тройничного комплекса, отвечающих на стимуляцию сигитального синуса, повышает их чувствительность к ноцицептивному раздражению сосудов твёрдой мозговой оболочки. Распространяющаяся кортикальная депрессия у животных вызывает увеличение уровня белка *c-fos*, являющегося маркером ноцицептивной активности, в каудальном ядре тройничного нерва и в дорсальных рогах первых двух сегментов спинного мозга.

Кортексин, по данным исследователей [10], регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамин, оказывает ГАМК-ергическое влияние, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга. Полагаем, что кортексин, при-

менённый в начале приступа мигрени, в дебюте корковой депрессии Лео может оказать на неё подавляющее влияние, и, возможно, прервать мигренозную атаку или существенно уменьшить её тяжесть и продолжительность.

2. Каждый приступ мигрени сопровождается асептическим нейрогенным воспалением твёрдой мозговой оболочки. Оно во многом определяет длительность мигренозного приступа, который по Классификации головной боли 2003 года может продолжаться до 72 часов. Для купирования этого патофизиологического механизма у кортексина также имеются свойства.

Ряд исследователей экспериментально выявили, что агонисты ГАМКА – рецепторов (мусцимол) подавляют нейрогенное воспаление в твёрдой мозговой оболочке – одно из звеньев патогенеза мигрени [24]. ГАМКА – рецепторы локализованы в парасимпатических волокнах нейронов крылонёбного ганглия, иннервирующих сосуды твёрдой мозговой оболочки, и в каудальном ядре тройничного нерва. ГАМКА – рецепторы имеют специфические места связывания для ГАМК, барбитуратов, бензодиазепинов, пикротоксина и нейростероидов. Некоторые из этих веществ способны подавлять экстравазацию белков плазмы, уменьшая нейрогенное воспаление. Агонисты ГАМКА – рецепторов подавляют *c-fos* экспрессию нейронов каудального ядра тройничного нерва, что говорит об их способности ингибировать активность сенсорных нейронов, вызванную ноцицептивным стимулом.

Оказывая ГАМК-ергическое влияние, активируя, агонисты ГАМКА-рецепторов, локализованные в парасимпатических волокнах нейронов крылонёбного ганглия и в каудальном ядре тройничного нерва, иннервирующих сосуды твёрдой мозговой оболочки, и подавляет в них нейрогенное воспаление. ГАМКА-рецепторы имеют специфические места связывания для барбитуратов, бензодиазепинов, некоторые из них способны подавлять экстравазацию белков плазмы и уменьшать нейрогенное воспаление. Теоретически применение кортексина в начале мигренозного приступа может сокращать его продолжительность и тяжесть цефалгии. Агонисты ГАМКА-рецепторов, активированные кортексином, кроме того, подавляют экспрессию нейронов каудального ядра тройничного нерва, ингибируя их ноцицептивную (болевою) активность, снижают тем самым интенсивность цефалгии.

3. Одним из саногенетических метаболи-

ческих механизмов кортексина является влияние на уровень серотонина [3, 5, 8]. Серотонинергическая медиаторная система представлена многочисленными нейронами ядер центрального серого вещества, шва ствола и среднего мозга и широкой сетью аксонов, проецирующихся в различные структуры головного и спинного мозга. Эти серотонинергические структуры ЦНС традиционно рассматриваются в качестве одного из главных звеньев эндогенной болеутоляющей системы. Серотонин определяет «болевое» поведение. Влияя на восприятие боли, серотонин удерживает напряжение мускулатуры стенки артериальных сосудов, снижение его содержания в крови вызывает эффект расслабления и избыточной пульсации сосудов, что имеет место при мигрени [4, 7, 15, 19].

Имеется мнение о том, что мигрень является болезнью тромбоцитов, так как весь серотонин, находящийся в крови, содержится именно в тромбоцитах. Высвобождающийся из них серотонин вызывает сужение крупных артерий, вен, расширяя в то же время мелкие сосуды мозга [12]. Ряд авторов [13, 17, 21, 25] отмечают, что тромбоциты крови по многим своим характеристикам подобны серотонинергическим нейронам. Идентичность морфоцитологических, биохимических и фармакологических свойств серотонинергических нейронов и тромбоцитов сгруппирована и представлена в таблице 1. Показано [17, 20], что тромбоцитарный и нейрональный 5-НТТ-белок кодируется одним и тем же геном. Нарушения функционирования белка-переносчика 5-НТ смогут быть результатом изменений его первичной структуры.

Основы биохимической теории патогенеза болевого приступа мигрени опираются на доказанном факте снижения уровня серотонина в крови в ходе приступа мигреновой головной боли. Впервые предположение о возможной связи мигрени с нарушением обмена эндогенного серотонина было высказано в конце 60-х годов 20 века [23]. Позже было обнаружено, что колебания уровня серотонина плазмы коррелируют с динамикой приступа мигрени [11, 16] и была сформулирована «серотониновая гипотеза» мигрени [11, 14].

Представляется, что кортексин, регулируя уровень серотонина, может иметь прямое отношение к активности серотонинергической системы мозга, а также транспортного (гуморального) звена серотониновой системы. Поэтому существует возможность использования тромбоцитов в качестве периферической модели 5-НТ-серотонинергического нейрона, а также синапса для изучения морфофункциональной организации пресинаптических и постсинаптических структур, и, следова-



**Таблица 1.** Сравнение свойств тромбоцитов и серотонинергических нейронов (по Stahl S. M., 1985)

| Свойства                                       | Тромбоциты | 5-НТ нейроны |
|--|------------|--------------|
| <b>Морфология и цитология:</b>                 |            |              |
| Мембраны                                       | да         | да           |
| Митохондрии                                    | да         | да           |
| Гранулы хранения                               | да         | да           |
| Ядро   | нет        | да           |
| Гликоген гранулы                               | да         | нет          |
| <b>Биохимия:</b>                               |            |              |
| Синтез 5-НТ                                    | нет        | да           |
| Метаболизм 5-НТ (МАО)                          | да         | да           |
| Активный транспорт                             | да         | да           |
| Места ССИ                                      | да         | да           |
| 5-НТ рецепторы                                 | да         | да           |
| Хранение 5-НТ в гранулах                       | да         | да           |
| Выброс 5-НТ                                    | да         | да           |
| <b>Фармакология:</b>                           |            |              |
| Ингибирование 5-НТ активного транспорта:       |            |              |
| Убаин и метаболические ингибиторы              | да         | да           |
| Трициклические антидепрессанты                 | да         | да           |
| Ингибирование ССИ:                             |            |              |
| 5-НТ   | да         | да           |
| Трициклические антидепрессанты                 | да         | да           |
| Ингибирование моноаминоксидазы                 |            |              |
| Паргилин и депренил (тип В)                    | да         | да           |
| Клоргилин, гармалин Lilly 51641 (тип А)        | нет        | нет          |
| Ингибирование 5-НТ хранения:                   |            |              |
| Резертин                                       | да         | да           |
| Тетрабеназин                                   | да         | да           |
| М-этилмалеимид                                 | да         | да           |
| Выброс 5-НТ под действием:                     |            |              |
| Деполаризации                                  | нет        | да           |
| Ионов калия, кальция                           | да         | да           |
| Тромбин, тромбоцит активирующий фактор         | да         | нет          |
| 5-НТ рецепторы:                                |            |              |
| Пресинаптические, постсинаптические, регуляция | ?          | да           |
| 5-НТ1, (3-Н-5-НТ)                              | да         | да           |
| 5-НТ2, (3Н-спироперидол)                       | ?          | да           |
| Аденилатциклаза                                | ?          | да           |
| Изменение формы, агрегация                     | да         | ?            |

тельно, состояния серотонинергической системы при мигрени.

Мигрень, по данным исследователей, является первичной нейрогенной церебральной дисфункцией с наличием генетически детерминированной стволовой недостаточности и нарушением функционирования ноцицептивных и антиноци-

цептивных систем мозга [24]. Предполагается, что в основе возникновения избыточной активации тригеминоvascularной системы лежит недостаточность антиноцицептивной системы и, следовательно, сниженный эндогенный контроль боли. Наряду с этим, существенное значение имеет наличие избыточной церебральной адренергической

и сниженной серотонинергической активности. Исследователи указывают на снижение болевого порога у больных мигренью в межприступный период, что обусловлено врождённой недостаточностью эндогенной антиноцицептивной системы. Другие исследователи предполагают наличие у больных мигренью генетически обусловленный дефект обмена серотонина.

Таковы теоретические предпосылки принятого исследования по применению кортексина при мигрени.

**Цель работы:** оценить эффективность препарата кортексин, для лечения приступа мигрени превентивного лечения в межприступном периоде, а также предпринять поиск возможных серотонинергических тромбоцитарных предикторов терапевтической эффективности этого препарата.

**Задачи исследования:**

1. Изучить влияние кортексина при его однократной инъекции в начале мигренозного приступа на продолжительность, интенсивность цефалгии и выраженность сопровождающих его симптомов;

2. Исследовать гранулы серотонина тромбоцитов периферической крови во время приступа и после его прекращения.

3. Провести курс кортексина ( $n=10$ ) в межприступном периоде мигрени и оценить его профилактическую эффективность по изменению частоты, и интенсивности болевых приступов и влиянию на качество жизни больных.

**Дизайн исследования.**

8 больным (6 женщин и 2 мужчины в возрасте 22-44 лет, средний возраст  $32,4 \pm 7,0$  года) в начале приступа мигрени однократно внутримышечно вводился 0,01 г кортексина. Регистрировалась продолжительность (в часах) приступа, интенсивность боли (по визуальной аналоговой шкале – ВАШ – боли), сопровождающие приступ симптомы. Исследовались гранулы серотонина тромбоцитов периферической крови во время приступа мигрени и после его прекращения. Проводился сопоставительный анализ данных показателей с аналогичными данными наиболее типичных для больного приступов.

21 больному (16 женщин и 5 мужчины в возрасте 24-45 лет, средний возраст  $33,5 \pm 9,0$  года) предпринят 10-дневный курс инъекций кортексина (по 0,01 г ежедневно).

Мигрень без ауры диагностирована у 18 больных, с аурой - у 3. Анализировали (сопоставляли) за 3 месяца до лечения и спустя 3 месяца после лечения частоту, интенсивность приступов, и качество жизни больных. Длительность заболе-

вания на момент обследования составила  $15,8 \pm 7,2$  лет. Другие лекарственные препараты (кроме тех, которые применялись для купирования приступа мигрени) в этот период не использовались.

Все больные заполняли форму информированного согласия на клиническое исследование.

Гистохимическое исследование предпринято на кафедре патологической анатомии (профессор Г.Г.Фрейнд), морфометрическое исследование (доктор профессор В.А.Четвертных).

**Методы исследования.**

Всем пациентам проведено общесоматическое и клиничко-неврологическое обследование с применением дополнительных методов. Диагноз мигрени основывался на критериях Международной классификации головной боли 2003 года.

При введении кортексина во время приступа мигрени оценивались:

1) время от начала атаки до её окончания,

2) интенсивность цефалгии.

Исследовалось количество гранулярного тромбоцитарного серотонина во время мигренозного приступа, сразу после его окончания и в межприступный период. Регистрировалось количество гранул серотонина в 100 тромбоцитах периферической крови, окрашенных серебрением по гистохимическому методу Фонтана-Массона [6, 9].

У больных после курса инъекций кортексина оценивалось субъективное состояние за 3 месяца до и через 3 месяца после курса лечения по следующим показателям:

1) средняя частота мигренозных приступов в месяц;

2) продолжительность приступов (в часах);

3) интенсивность приступов цефалгии по 150 мм международной визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) 100 мм [2];

4) качество жизни больного.

*Методика исследования количественного содержания гранул серотонина в тромбоцитах крови во время приступа мигрени и после него.* Из пальца обследуемого забирали 1-2 капли крови на чистое предметное стекло, предварительно выдержанное в эксикаторе над парами 40% раствора формалина в течение 1-2 мин. Из свежей капли крови готовили мазок и влажный мазок подвергали воздействию паров формалина, затем его фиксировали, проводя над пламенем спиртовки 3-4 раза. Зафиксированный таким образом мазок окрашивали методом серебрения: выдерживали в растворе нитрате серебра при температуре  $+56-58^{\circ}\text{C}$  в течение 50-60 мин., затем промывали дистиллированной водой и выдерживали в 5% растворе тиосульфата натрия (5 г. щелочного тиосульфата натрия

**Таблица 2.** Влияние однократной инъекции кортексина на выраженность приступа мигрени

| Симптомы                                | Типичный приступ | После введения кортексина в начале приступа |
|---|------------------|---|
| Продолжительность приступа (в часах)    | 36,2±15,8        | 6,37±1,9*                                   |
| Интенсивность головной боли (по ВАШ), % | 73,8±9,1         | 39,1±13,2*                                  |

\* $p < 0,05$  - непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых групп.

растворяли в 100 мл дистиллированной воды) 4-6 мин. Окрашенный мазок высушивали на воздухе и при 900-кратном увеличении микроскопа, просматривали 100 тромбоцитов, подсчитывая в них количество гранул серотонина.

В межприступном периоде исследование серотонина проводилось утром, натощак. Больные вели «дневник головной боли», в котором описывали среднюю частоту, продолжительность приступа, интенсивность цефалгии, сопровождающие приступ симптомы. Они также заполняли карту регистрации приступа, где фиксировалось время начала атаки до введения кортексина (т.е. в первые минуты приступа) и спустя часы от момента инъекции, отмечая время появления эффекта. В значительной степени в период атаки были снижены физическая активность и работоспособность.

Для статистической оценки использовался непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых групп.

#### Результаты.

До применения кортексина средняя продолжительность мигренозного приступа у 8 больных составила 36,2±15,8 часов. После введения кортексина в начале приступа продолжительность головной боли значительно укорачивалась. Из 8 больных у 4 приступ оборвался через 4 часа после инъекции, у 3 – через 5 часов и 1 препарат был

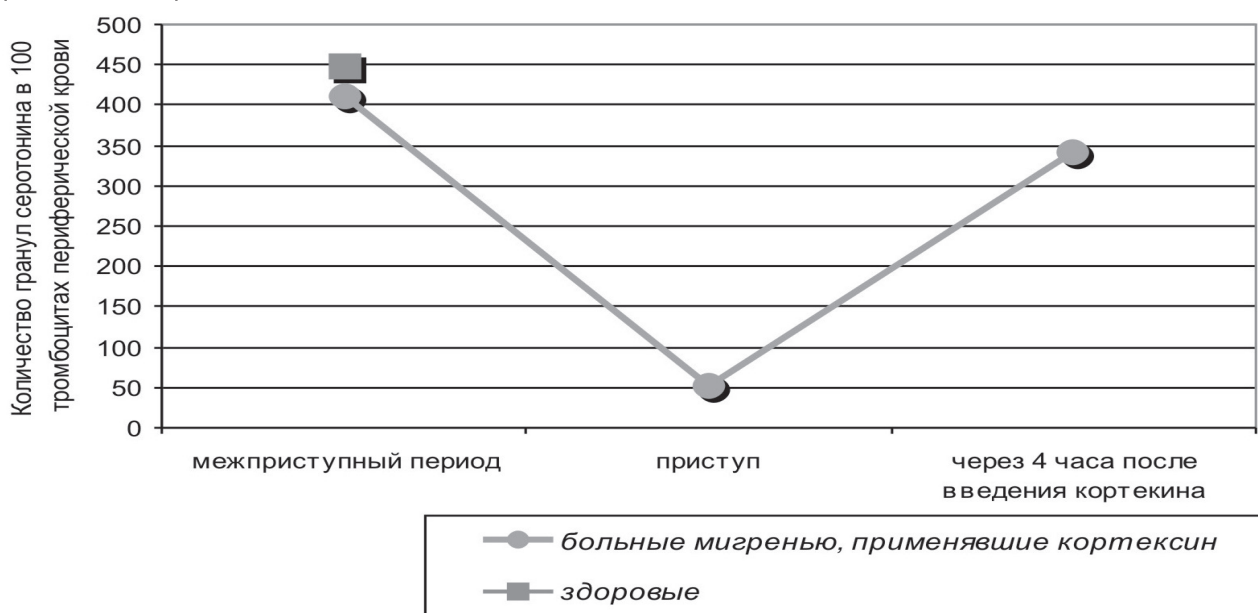
неэффективен – продолжительность и интенсивность приступа была обычной. В целом продолжительность приступа составила 6,37±1,9 часов. Средняя интенсивность болевого синдрома также оказалась меньше: 39,1±13,2 мм по ВАШ боли (во время типичного приступа – 73,8±9,1 мм) (табл. 2). Тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь – частые проявления мигренозной атаки – после введения кортексина в начале приступа были выражены меньше.

В межприступном периоде мигрени у 21 больного мигренью в 100 тромбоцитах крови определяется высокое – в среднем 390,4±28,2 – число гранул серотонина. Этот показатель не отличается от количества содержания тромбоцитарного серотонина у здоровых лиц (группы контроля,  $n=20$ ) – 447,9±19,6 гранул ( $p > 0,05$ ).

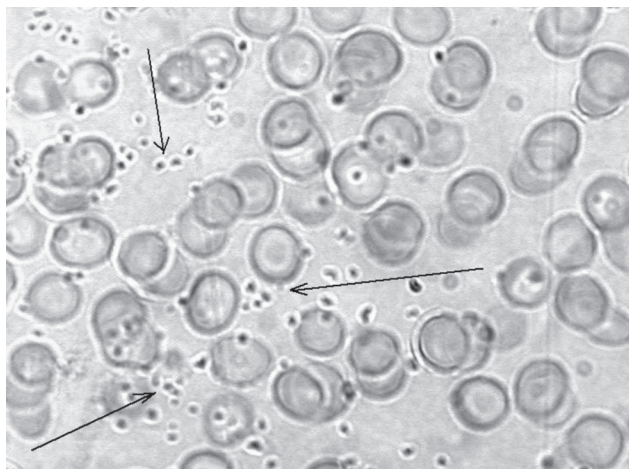
У 8 больных на высоте приступа мигрени содержание гранул серотонина в тромбоцитах катастрофически (почти в 8-10 раз!) падает: среднее число серотонинсодержащих гранул составляет всего 52,7±17,8, ( $p < 0,001$ ).

Однако уже через 4 часа после однократного введения кортексина количество гранул серотонина оказалось вновь высоким и составило 342,7±26,9 ( $p < 0,05$ ), что приближается к показателю в межприступный период (рис. 1).

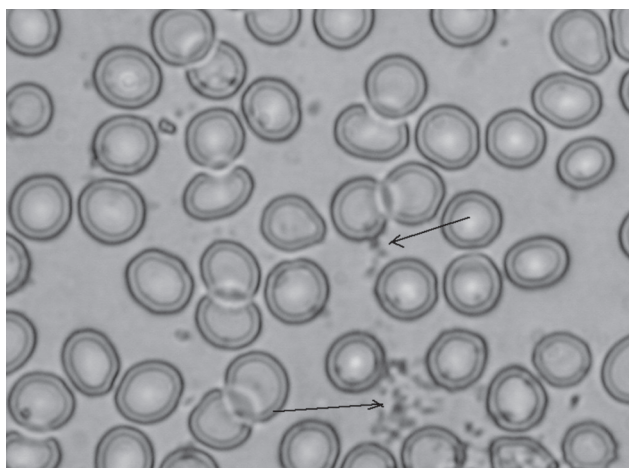
**Рисунок 1.** Динамика содержания гранул тромбоцитарного серотонина у 8 больных мигренью после применения кортексина.



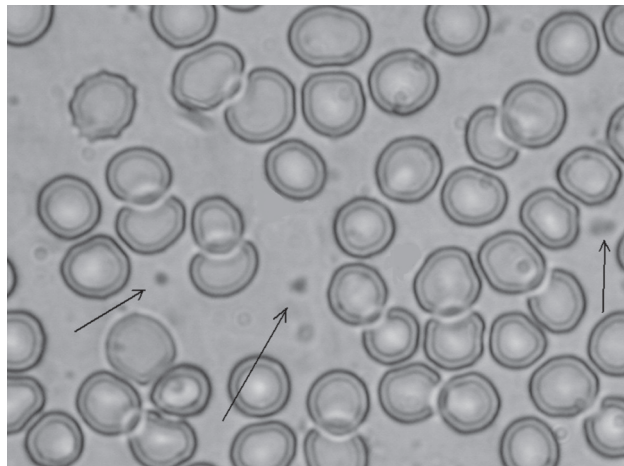
**Рисунок 2.** Гранулы серотонина в тромбоцитах крови здорового человека И. (группа контроля). (цифровая микрофотография, окрашено по Фонтан-Массону, увеличение 1350).



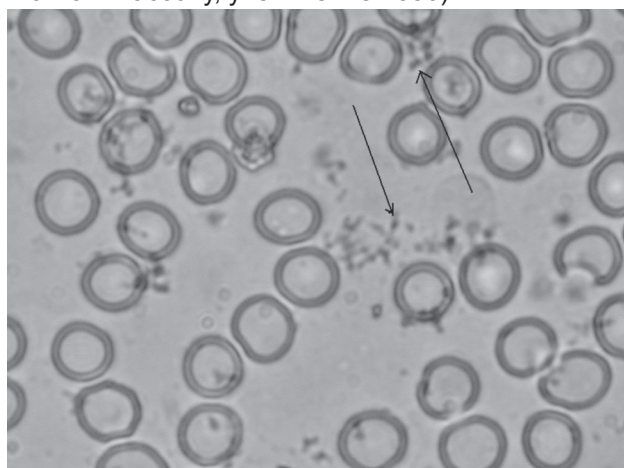
**Рисунок 3.** Гранулы серотонина в тромбоцитах крови больной мигренью А. в межприступный период (цифровая микрофотография, окрашено по Фонтан-Массону, увеличение 1350).



**Рисунок 4.** Гранулы серотонина в тромбоцитах крови больной мигренью А. во время приступа (цифровая микрофотография, окрашено по Фонтан-Массону, увеличение 1350).



**Рисунок 5.** Гранулы серотонина в тромбоцитах крови больной мигренью А. через 4 часа после введения кортексина – после окончания приступа (цифровая микрофотография, окрашено по Фонтан-Массону, увеличение 1350).



В качестве примера приводим цифровые микрофотографии (рис.2, 3, 4, 5) гранул серотонина выполненные при электронном увеличении в 1350 раз:

*Рисунки:*

2 – гранулы серотонина в тромбоцитах здорового человека;

3 – гранулы серотонина больной А. мигренью в межприступный период;

4 – гранулы серотонина больной А. мигренью во время приступа: видны единичные гранулы;

5 – гранулы серотонина этой же больной через 4 часа после введения кортексина (сразу после окончания приступа цефалгии): гранулы серотонина определяются в большом количестве.

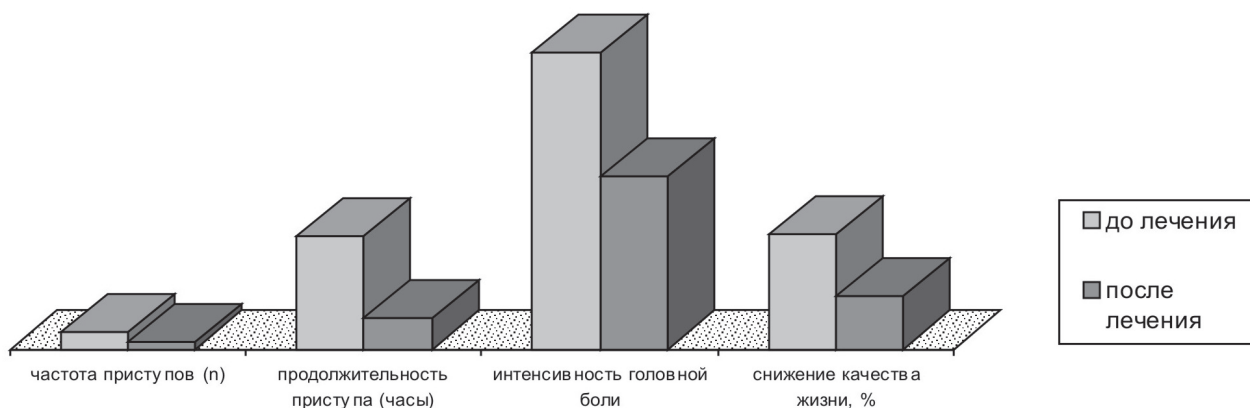
Таким образом, введение кортексина в начале приступа мигрени значительно укорачивает время цефалгии, уменьшает интенсивность головной боли и сопутствующие ей симптомы.

После 10-дневного курса инъекций кортексина частота приступов мигрени у 21 больной мигрени, составлявшая до лечения  $4,8 \pm 3,28$  в месяц, существенно – до  $1,9 \pm 1,53$  – снизилась ( $p < 0,05$ ). Продолжительность приступов головной боли после лечения также значимо – до  $8,6 \pm 6,2$  часов – уменьшилась (до лечения она составляла в среднем  $32,0 \pm 18,6$  часа) ( $p < 0,05$ ). Интенсивность цефалгии также достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшилась с  $84,6 \pm 4,2$  % (сильная боль) до  $49,3 \pm 9,2$  % (умеренная боль). Качество жизни больных мигренью до терапии кортексином по данным анкеты было

**Таблица 3.** Клинические симптомы у 21 больного мигренью до и после превентивного лечения кортексином.

| Симптомы                                      | До лечения | После курса лечения кортексином |
|---|------------|---------------------------------|
| Частота приступов мигрени (в месяц)           | 4,8±3,28   | 1,9±1,53*                       |
| Продолжительность приступа (в часах)          | 32,0±18,6  | 8,6±6,2*                        |
| Интенсивность головной боли (по ВАШ) %        | 84,6±4,2   | 49,3±9,2*                       |
| Снижение качества жизни, (по данным анкеты) % | >30        | <15                             |

\* $p < 0,05$  - непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых групп.

**Рисунок 6.** Динамика клинических симптомов у больных мигренью после лечения кортексином.

33,0±2,4 балла, после курса лечения этот показатель составил 14,9±2,9 балла (табл.3, рис.6).

Анализ динамики клинических проявлений у больных мигренью при превентивном лечении кортексином показал отчетливую терапевтическую эффективность препарата на частоту приступов, продолжительность и интенсивность головной боли, в конечном итоге – на качество жизни больных мигренью.

#### Выводы:

1. В процессе превентивного лечения действие кортексина на патофизиологию мигрени может осуществляться по следующим путям:

- регуляция соотношения тормозных и возбуждающих аминокислот головного мозга;
- опосредовано повышение содержания серотонина в головном мозге и воздействие на серотониновые 5-НТ-рецепторы церебральных сосудов и сенсорного ядра тройничного нерва, что позволяет кортексину уменьшать возбудимость нейронов тройничного нерва, являющихся первыми релейными нейронами, обеспечивающих контроль передачи ноцицептивной информации от сосудов твердой мозговой оболочки в таламус и кору головного мозга;
- стимулируя белковый синтез в головном

мозге, кортексин активирует белок-транспортёр обратного захвата серотонина, что способствует возвращению серотонина на пресинаптическую мембрану и дальнейшее использование его внутри синапса.

2. Во время приступа мигрени кортексин участвует в следующих процессах:

- стабилизирует мембраны тромбоцитов, препятствует выходу С в плазму крови, тормозит развитие «серотонинового каскада», таким образом прерывает начавшийся приступ;
- подавляет нейрональную корковую депрессию Лео;
- действуя на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы (образование ГАМК из глутаминовой кислоты) снижает нейрогенное воспаление сосудов твёрдой мозговой оболочки; подавляет ноцицептивную стимуляцию каудального ядра тройничного нерва;
- подавляет высвобождение из периваскулярных афферентных волокон тройничного нерва нейропептидов боли и воспаления.

Таким образом, кортексин является эффективным препаратом для лечения мигрени и может быть одним препаратом выбора для лечения этого заболевания.

## Литература

1. Амелин А.В. Мигрень (патогенез, клиника и лечение). (Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А.) – Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001. – 200 с.
2. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. чл.-корр. РАМН А.М.Вейна. – Москва: МедПресс., 1999.- 365 с.
3. Бульон В.В. Фармакологический анализ участия серотонина в центральных механизмах развития нейрогенного повреждения желудка крыс. Фармакол. и токсикол. 1988; 1: 34-36.
4. Вальдман А.В. Центральные механизмы боли. (Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д.)- Л.: Наука, 1976. – 191 с.
5. Кортексин. Пятилетний опыт отечественной неврологии. Второе издание. Под редакцией Скоромца А.А., Дьяконова М.М. - СПб.: Наука, 2 изд, 2005. - 224 с.
6. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. - М.: Мир, 1969. – 845 с.
7. Лиманский Ю.П. Физиология боли.- Киев.: Здоров'я, 1986. – 96 с.
8. Погодаев К.И., Чалабян Ж.А. Обмен белков и нуклеиновых кислот в мозгу крыс и кроликов при частом многократном влиянии стрессоров эпилептогенного действия. Материалы докл. Всесоюзн. симп. «Стресс и его патогенетические механизмы». - Кишинев, 1973: 289-290.
9. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника: руководство для врачей и лаборантов. М.: Медицина, 1996. – 389 с.
10. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П. и др. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике. Вестник Военно-медицинской академии 2000; 2: 30-34.
11. Antony M. Plasma serotonin in migraine and stress. Arch. Neurol. 1967; 16: 544.
12. Dimitriadou V. Ultrastructural evidence for permeability and neuroinflammatory changes within the dura mater and tongue after trigeminal sensory fiber stimulation. Neurosci. 1992; 48: 187.
13. Langer S.Z. Studies on the serotonin transporters in platelets. Experientia 1988; 44: 127-131.
14. Lance J. W. Serotonin, the carotid body and cranial vessels in migraine. Arch. Neurol. 1967; 16: 553.
15. Lance J.W. Fifty years of migraine research. Aust. NZJ. Med. 1988; 18: 311–317.
16. Lance J.W. Headache. – Ann. Neurol., 1981; 10: 1–10.
17. Lesch K.P., Wolozin B.L., Murphy D.L. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site Identify with the brain serotonin transporter. J. Neurochem. 1993; 60: 2319-2322.
18. Lipton R.B. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study 11. (Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S. – Headache, 2001): 646–657.
19. Martin G. R. Vascular receptors for 5-Hydroxytryptamine: Distribution, function, and classification. Pharmacol. Ther. 1994; 62: 283.
20. Moret C., Briley M. Platelet 3H-Paroxetine binding to the serotonin transporter is insensitive to changes in central serotonergic innervation in the rat. Psychiatry Res. 1991; 18: 447-456.
21. Muscettola G., Di Lauro A., Giannini C.P. Blood cells as biological trait markers in affective disorders. J. Psychiatr. Res. 1984; 18: 447-456.
22. Olesen J. Cerebral blood flow in migraine with aura. Pathol. Biol. 1992; 40 (4): 318–324.
23. Ostfeld A.M., Wolff H.G. Studies on headache: arterenol (norepinephrine) and vascular headache of the migraine type. Arch. Neurol. Psychiatry. 1955; 74: 131.
24. Pletscher A. Platelets as peripheral models for neuropsychiatry. Biol Psychiat 1991; 2: 354-356.
25. Stahl S. M. Platelets as pharmacological models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons the platelets. In: Physiology and Pharmacology. Eds. G.L.Longenesker. Academic Press, INC. - 1985-: 308-334

*Поступила в августе 2006 г.*

## **Сравнительная характеристика гигиенических средств ухода у пациентов с рассеянным склерозом, страдающих нарушениями функции тазовых органов**

***Н.И. Артемюк<sup>1</sup>, М.А. Абдурахманов<sup>1</sup>, А.В. Куренков<sup>2</sup>, А.Г. Ильвес<sup>3</sup>,  
И.Г. Никифорова<sup>3</sup>, М.Е. Тищенко<sup>4</sup>***

1 – Санкт-Петербургская общественная организация инвалидов больных рассеянным склерозом (СПБООИБРС)

2 – Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

3 – Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

4 – Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

## **The comparison of hygiene remedies for multiple sclerosis patients with bladder dysfunctions**

***N. I. Artemuk<sup>1</sup>, M. A. Abdurahmanov<sup>1</sup>, A. V. Kurenkov<sup>2</sup>, A. G. Ilves<sup>3</sup>,  
I. G. Nikiforova<sup>3</sup>, M. E. Tishenko<sup>4</sup>***

1 – Saint-Petersburg' Organization of patients disabled with multiple sclerosis

2 – Military Medical Academy, Saint-Petersburg

3 – Institute of the Human Brain RAS, Saint-Petersburg

4 – Pavlov's State Medical University, Saint-Petersburg

На сегодняшний день, рассеянный склероз (РС) как наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) среди лиц молодого возраста является значимой проблемой социально-экономического плана.

Отсутствие правильно подобранной симптоматической терапии, программы комплексной реабилитации и социальной адаптации у этой категории больных приводит к прогрессированию заболевания, нарастанию инвалидизации вплоть до невозможности к самообслуживанию и в конечном итоге в некоторых случаях может привести к смерти. Однако, при создании комфортной социальной атмосферы, обеспечении необходимыми качественными техническими и гигиеническими средствами наряду с адекватным лечением можно добиться замедления развития заболевания и увеличения продолжительности жизни на более высоком качественном уровне.

Недержание, как один из симптомов нарушений функций тазовых органов при РС, часто встречается уже на ранних стадиях заболевания (в 85-90%) и для большинства больных является ограничивающим социальную активность фактором. Следует отметить, что применение гигиени-

ческой продукции – единственный выход, т.к. у 95% пациентов, имеющих тяжелую или среднюю степень недержания, ультразвуковой диагностикой фиксируется наличие остаточной мочи в мочевом пузыре (от 120 до 300мл.), в связи с чем применение фармакотерапии носит ограниченный характер.

Для больных РС с высокой степенью инвалидизации по шкале EDSS характерны спастический парапарез нижних конечностей, а также грубые нарушения мозжечковых функций, что приводит к частичной или полной обездвиженности. Необходимо учитывать и тот факт, что за больными РС ухаживают пожилые, немощные родители, несовершеннолетние дети, а также работающие родственники, поэтому ассортимент гигиенической продукции должен быть разнообразным, а ее качество высоким.

Нами было проведено сравнительное исследование качественных характеристик гигиенической продукции марок Тена (Эй Си Эй Хайджин Продактс Раша), Лилль (Тайко Хелскеа) и Молиформ, Моликар (Пауль Хартман).

Задачей данного исследования являлось изучение эффективности гигиенических средств по следующим показателям:

- соответствие фактической впитываемости с указанной на изделии;
- качество изделия;
- внешний вид;
- комфортность (легко одевать и снимать, удобно носить, хорошо прилегает к телу, наличие многоразовых застежек и возможность пользоваться ими, наличие боковой защиты от протекания и почасового индикатора наполняемости);
- быстрота впитывания;
- защита от протекания кровати и белья;
- отсутствие обратного просачивания, сухость внутренней поверхности;
- нейтрализация запаха;
- качество впитывающего сорбента;
- широкий спектр выбора гигиенических средств по размеру и впитываемости;
- гипоаллергичность;
- экономичность;
- соотношение цены и качества.

В исследовании принимали участие 30 пациентов (8 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 30 до 55 лет. Длительность заболевания составила от 3 до 20 лет. Степень инвалидизации по шкале EDSS от 3 до 9 баллов. У 14 больных установлен ремиттирующий тип течения РС (РТПС), у 16 – вторично-прогрессирующий (ВППС) тип. Степень нарушения функций тазовых органов - от эпизодов недержания мочи до полного нарушения контроля за мочеиспусканием. Всем больным было проведено неврологическое обследование и ультразвуковая диагностика мочевого пузыря, в результате которой у всех пациентов было установлено наличие остаточной мочи.

Программа исследования была разбита на 3 этапа, в каждом из которых последовательно использовалась продукция вышеуказанных марок: прокладки, подгузники, простыни с учетом индивидуальной суточной потребности каждого из участников исследования. Длительность каждого этапа составила 30 календарных дней. Пациенты и их родственники ежедневно вели дневники, в которых отмечались: фактическая впитываемость используемой продукции, качество сорбента и многоразовых застежек, случаи протекания и их причины, продолжительность пользование одним изделием, свои ощущения комфорта или дискомфорта, наличие раздражений кожи, специфического запаха, а также возможность в любой момент определить по индикатору наполняемость подгузника. По окончании каждого этапа исследования заполнялись анкеты участника программы. Продукция каждой марки оценивалась пациентами по разработанным показателям на основе 10-балль-

ной шкалы, где 10 баллов – максимальная положительная оценка.

На 1-м этапе – использовалась продукция марки Тена\*, на 2-м – марки Лилль\*\* и на 3-м – продукция марки Молиформ, Моликар.\*\*\*

Как видно из таблицы, практически по всем показателям пациенты отдают предпочтение продукции марки Лилль, особенно обращая внимание на комфортность изделия, его фактическую впитываемость, возможность подбора подгузника по размеру, а также на соотношение цены и качества исследуемой продукции.

Так пациенты отметили, что:

- внутренний и наружный слой подгузников марки Моликар очень непрочные, часто прорываются при снятии заполненного подгузника по сравнению с продукцией марок Тена и Лилль, где подобные случаи встречались крайне редко;

- в продукции марки Тена отсутствуют подгузники больших размеров (52-56), которые выпускаются компаниями Пауль Хартман и Тайко Хелскеа. Впитываемость подгузников больших размеров этих марок одинаковая, однако стоимость продукции марки Лилль в 2,5 раза ниже, чем продукция марки Моликар;

- поясные подгузники, которые были востребованы 10% участников программы (3 чел.) производятся только компанией Эс Си Эй Хайджин Продактс Раша;

- подгузники с фиксирующими трусами (всех размеров) и большой впитываемостью указанной и фактической (2700, 3200мл.) производятся только компанией Тайко Хелскеа и по стоимости в 1,5 раза дешевле продукции марки Тена, впитываемость которых ниже в 4-5 раз;

- самая низкая фактическая впитываемость (в 3,5 раза ниже указанной) имеет продукция марки Тена. Сорбент собирается в комки, нейтрализация запаха незначительная;

- пациенты с высокой степенью инвалидизации и их родственники отмечают, что этап исследования продукции марки Лилль самый благоприятный. Не приходилось вставать ночью, так как подгузник дает гарантию защиты от протекания и сухости внутренней поверхности до 10-11 часов. Этот же факт отмечают и работающие родственники, которым приходится оставлять своих подопечных на длительное время днем. Причем жидкость распределяется по подгузнику равномерно, отсутствуют комки и неприятный запах.

Таким образом, данные проведенного исследования гигиенической продукции разных производителей показали, что один подгузник марки Лилль, не уступая по качеству и комфорт-



Таблица 1

| № п/п     | Показатели (баллы)   | Марка продукции |              |                         |
|-----------|--|-----------------|--------------|-------------------------|
|           |  | Тена*           | Лилль**      | Молиформ,<br>Моликаp*** |
| 1         | Качество изделия   | 5,5             | 8,8          | 5,0                     |
| 2         | Комфортность   | 5,1             | 8,4          | 4,7                     |
| 3         | Внешний вид  | 5,1             | 9,2          | 7,7                     |
| 4         | Обеспечение факт. макс. впитываемости                          | 5,1             | 8,5          | 6,8                     |
| 5         | Быстрота впитывания  | 5,5             | 8,8          | 6,3                     |
| 6         | Защита от протекания   | 4,9             | 9,1          | 5,3                     |
| 7         | Отсутствие обратного просачивания                              | 5,7             | 9,1          | 5,8                     |
| 8         | Нейтрализация запаха   | 4,3             | 8,5          | 5,3                     |
| 9         | Качество впитывающего сорбента                                 | 4,7             | 8,6          | 5,3                     |
| 10        | Широкий спектр выбора по размерам и впитываемости              | 8,1             | 9,2          | 7,3                     |
| 11        | Гипоаллергичность  | 6,5             | 9,2          | 8,0                     |
| 12        | Профилактика пролежней   | 4,1             | 8,8          | 6,3                     |
| 13        | Экономичность  | 4,6             | 9,5          | 3,3                     |
| 14        | Соотношение цена/качество                                      | 4,8             | 9,5          | 3,3                     |
| <b>15</b> | <b>Общая оценка продукции</b>                                  | <b>5,4</b>      | <b>8,9</b>   | <b>5,8</b>              |
| <b>16</b> | <b>Соотношение фактической впитываемости к указанной (в %)</b> | <b>До 34</b>    | <b>До 79</b> | <b>До 50</b>            |

\* Tena Lady, Tena Flex, Tena Comfort, Tena Slip, Tena Bed.

\*\* Lille Supreme Form, Lille Supreme Light, Lille Supreme Fit, Lille For Bed.

\*\*\* Moliform (Normal, Plus, Extra). Molicare (Classic, Super).

ности, может заменить 2-3 подгузника других производителей и его стоимость в 1,5-2,5 раза ниже, чем продукция марки Тена и Моликаp, Молиформ соответственно.

Обеспечение малоимущих больных РС со средней и тяжелой степенью недержания качест-

венной, комфортной и в то же время экономически выгодной продукцией – залог улучшения качества жизни этой категории больных, эффективности их медико-социальной реабилитации и значительной экономии как личных, так и государственных средств.

*Поступила в октябре 2006 г.*

## **Системный подход в реализации мероприятий по реабилитации больных рассеянным склерозом**

**Я.В. Власов<sup>1</sup>, И.Е. Повереннова<sup>1</sup>, Н.И. Вишняков<sup>2</sup>, Н.Г. Петрова<sup>2</sup>,  
И.Г. Никифорова<sup>3</sup>, И.Д. Столяров<sup>3</sup>**

1 – Государственный медицинский университет, Самара

2 – Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П.Павлова

3 – Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

## **Systemic approach in multiple sclerosis patients' rehabilitation**

**Ya. V. Vlasov<sup>1</sup>, I. E. Poverennova<sup>1</sup>, N. I. Vishnyakov<sup>2</sup>, N. G. Petrova<sup>2</sup>,  
I. G. Nikiforova<sup>3</sup>, I. D. Stolyarov<sup>3</sup>**

1 – State Medical University, Samara

2 – Pavlov' State Medical University, St.Petersburg

3 – Institute of Human Brain, Saint-Petersburg

Несмотря на то, что в законе РФ «О социальной защите инвалидов в РФ», принятом в 1995 году, была определена необходимость развития службы реабилитации инвалидов, а в последующем подготовлен ряд нормативных и методических документов, регламентирующих данное направление работы, до настоящего времени существует значительное число нерешенных проблем в области реабилитации [4,7,8], включая дезинтеграцию различных структур, участвующих в реабилитационном процессе, отсутствие сведений о научно обоснованной потребности различных групп инвалидов в тех или иных видах медико-социальной помощи, недостаточное число и слабую материально-техническую базу учреждений реабилитации и значительный дефицит технических средств для инвалидов, практическое отсутствие безбарьерной среды жизнедеятельности, что затрудняет их интеграцию в социуме, и ряд других.

Особенно актуальна проблема реабилитации для больных с рассеянным склерозом (РС), поскольку этим заболеванием страдают в большинстве случаев молодые люди (средний возраст начала заболевания колеблется по разным данным от 25 лет до 33 лет). Через 10 лет течения заболевания более половины больных испытывают проблемы в выполнении профессиональных обязанностей, а через 15 лет – различные ограничения жизнедеятельности [1,2,3,10]. Свыше двух третей больных являются инвалидами, причем 75% из них имеют быстрое нарастание неврологической симптоматики в течение 5-7 лет [5,6,9,11,12]. Оперативное оказание медицинской и социальной по-

мощи позволяет решить множество вопросов, перед которыми оказывается больной. Созданные в настоящее время базы данных больных РС в Москве, Санкт-Петербурге и Самаре уже сейчас оказывают значительную поддержку врачам и самим больным в своевременной и адекватной помощи еще на ранних этапах заболевания.

На основании базы данных для больных с РС (1318 человек), проживающих в Самарской области, изучен контингент больных, характер оказываемых им видов медицинской и социальной помощи, анализ сложившейся системы реабилитации лиц с ограничениями жизнедеятельности, что позволило разработать концептуальные подходы и обосновать систему мер по реабилитации больных РС.

Проведенное исследование показало, что большую часть больных составляют женщины (878 человек, 66,6%). Четверть пациентов – 322 человека (24,4%) была моложе 30 лет, почти каждый пятый пациент – 245 человек (18,6%) в возрасте от 30 до 35 лет; 294 человека (22,4%) в возрасте 36-44 лет; чуть более трети – 432 больных (32,8%) находились в возрасте 45-60 лет; и лишь 24 пациента (1,8%) были старше 60 лет.

По формам РС больные распределились следующим образом: наибольшую часть – 585 человек (44,4 %) составили пациенты с ремиттирующей формой (РРС); примерно треть – 460 пациентов (34,9 %) с вторично-прогрессирующей (ППРС) и пятую часть – 273 человека (20,7%) с первично-прогрессирующей формой заболевания (ППРС).

По тяжести заболевания распределение

Таблица 1

| Характер неврологических нарушений<br>(% больных) | Возраст, лет |       |       |          |         |
|---|--------------|-------|-------|----------|---------|
|   | До 30        | 30–35 | 36–44 | 45 и ст. | В целом |
| Двигательная сфера<br>(парезы, параличи)          | 61,4         | 69,9  | 78,6  | 91,9     | 77,4    |
| Чувствительная сфера                              | 62,3         | 65,5  | 57,1  | 61,3     | 61,4    |
| Координация движений                              | 76,2         | 79,6  | 83,9  | 93,6     | 84,6    |
| Нарушения зрения                                  | 46,7         | 38,7  | 25,0  | 13,9     | 29,0    |
| Тазовые расстройства                              | 26,2         | 36,6  | 65,2  | 64,2     | 52,2    |
| Психические нарушения                             | 0,8          | 7,5   | 7,1   | 6,9      | 5,6     |
| Когнитивные расстройства                          | 23,0         | 23,7  | 48,2  | 52,0     | 38,8    |
| Поражения<br>черепно-мозговых нервов              | 26,2         | 31,2  | 36,6  | 51,4     | 38,2    |
| Поражения<br>периферических нервов                | 4,1          | 18,3  | 20,5  | 31,3     | 16,0    |

было следующим: у 88 пациентов (6,7%) признаки инвалидизации отсутствовали; 332 пациента (25,2%) имели незначительные неврологические нарушения; 501 (38%) – умеренные, у 369 больных (28%) зафиксированы грубые неврологические расстройства, а у 28 обследуемых (2,1%) отмечался тяжелый неврологический дефицит, при котором больной становился практически беспомощным. Среди наблюдавшихся пациентов 412 человек (31,3%) имели инвалидность 1-й группы; 725 больных (55%) - II группы; у 112 человек (8,5%) зафиксирована III-я группа инвалидности; в 5,2 % случаев (69 больных) инвалидность отсутствовала.

Характер неврологических расстройств у пациентов представлен в таблице 1. Наиболее частыми из них являлись нарушение координации движений (84,6%) и нарушения со стороны двигательной сферы (у 77,4%). У 809 больных (61,4%) имелись нарушения чувствительной сферы. Тазовые расстройства отмечены у 688 обследуемых (52,2%). Более чем у трети пациентов обнаружены когнитивные нарушения (38,8%) и симптомы поражения черепно-мозговых нервов (38,2%); у каждого шестого (16%) - симптомы поражений периферических нервов; почти у трети (29%) – нарушения зрения; и в наименьшем проценте случаев (у 5,6% больных) имелись психические нарушения. Характеризуя особенности психических нарушений, можно отметить, что у 86,7% больных инвалидов имеются нарушения в эмоциональной сфере; у 29,9% - различные виды расстройств внимания; у 19,2% - патология мышления и снижение интеллекта.

По продолжительности заболевания паци-

енты распределились следующим образом: у 3% (39 человек) она не превышала одного года; у 9% (119 человек) составляла 1-3 года; у 17,4% (229 человек) - 4-5 лет; у 26,2% (345 человек) - 6-10; наибольшей же - 44,4% (586 человек) была доля больных с длительностью заболевания более 10 лет.

Большинство обследованных больных нуждались в помощи при самообслуживании, перемещениях (в том числе, в пределах квартиры), при выполнении трудовых обязанностей, причем примерно у каждого шестого пациента эта нуждаемость была выражена значительно (больной самостоятельно мог выполнить менее половины необходимых действий). Так, в 2004 году, в помощи при приеме пищи нуждались 52,7% пациентов (в т.ч. в значительной степени – 16,8%), при выполнении процедур личной гигиены (чистка зубов, причесывание, умывание лица и рук, бритье, макияж) – соответственно 32,2% и 16,4%, при принятии ванны (душа) – 69,3% и 23,9%. при одевании – 67,4% и 17,4%, при посещении туалета – 60,1% и 17,9 %, при передвижениях по квартире – 41,4% (13,3% передвигаться не могли), при пользовании общественным транспортом – 88,2% (для 20,3% это было невозможным), а при выполнении бытовых обязанностей (приготовление пищи, уборка, стирка, покупки) в помощи нуждались 71,7% больных (в т.ч. в значительной степени - 18,8%). 68,9% пациентов имели ограничения в трудовой деятельности. У подавляющего большинства (90,5%) больных была ограничена сексуальная жизнь; у 79,7% - возможности для полноценного отдыха. Сужение привычного круга общения отметили 87% пациентов.

Распределение пациентов по интегральной оценке качества их жизни показало, что лишь в каждом пятом случае (21,3%) его можно было оценить как сравнительно неплохое, у 39,8% оценки были на уровне средних, а у 38,9% качество жизни было низким.

Вышеуказанное доказывает необходимость разработки для данного контингента пациентов системы медико-социальной реабилитации, которая позволила бы улучшить качество их жизни, обеспечив не только медико-социальный, но и экономический эффект.

Среди проблем реабилитации, т.е. возвращения к сравнительно полноценной активной жизни лиц с ограничениями жизнедеятельности, нельзя не отметить то, что до настоящего времени не создана структура, которая помогла бы организационно и функционально объединить разрозненные усилия различных ведомств, образовательных учреждений, предприятий для решения социальных задач.

Указанное определяет необходимость создания территориальных программ реабилитации инвалидов, основными направлениями которых должны являться следующие:

- организация государственной службы реабилитации инвалидов;
- создание и развитие учреждений медико-социальной реабилитации, обеспечивающих полное удовлетворение потребностей инвалидов в данном виде помощи;
- создание банка данных о потребностях различных групп инвалидов в различных реабилитационных мероприятиях;
- совершенствование форм работы органов и учреждений системы образования, социальной защиты населения, труда и занятости по профориентации лиц с ограниченными возможностями, их профобучению и дальнейшему содействию в рациональном трудоустройстве;
- обеспечение занятости инвалидов посредством оказания содействия предприятиям всех форм собственности в организации специальных рабочих мест;
- разработка при проектировании и строительстве новых, реконструкции и капитальном ремонте существующих объектов социальной инфраструктуры научно-методической и нормативно-технической документации, обеспечивающей создание безбарьерной среды для лиц с ограниченной жизнедеятельностью;
- проведение мониторинга по определению потребностей в реконструкции и переоборудовании объектов социальной и транспортной инфра-

структуры согласно плотности проживания инвалидов определенных категорий, расположения производств и общественных организаций инвалидов;

- развитие реабилитационной индустрии, изготовление технических средств реабилитации для инвалидов;
  - совершенствование системы обеспечения инвалидов техническими средствами реабилитации и приспособлениями, облегчающими им жизнь;
  - создание условий доступного пользования транспортом для инвалидов (модернизация, приспособление транспортных средств, сооружений улично-дорожной сети);
  - развитие социально-культурной сферы и спорта инвалидов как средства их реабилитации и интеграции в общество;
  - подготовка специалистов по вопросам медико-социальной, профессиональной и психологической реабилитации инвалидов;
  - совершенствование правового и методического обеспечения системы реабилитации инвалидов (разработка и издание сборников нормативных и методических документов, стандартов деятельности реабилитационных учреждений и др.);
  - реализация индивидуальных программ реабилитации (ИПР) инвалидов, включающих предоставление им гарантированного перечня реабилитационных мероприятий, технических средств и услуг по медицинской, профессиональной и социальной реабилитации.
- Основными функциональными блоками, позволяющими реализовать указанные мероприятия, представляются следующие:
1. Организационный.
  2. Совершенствование деятельности службы медико-социальной экспертизы.
  3. Совершенствование медицинской реабилитации.
  4. Совершенствование социальной реабилитации.
  5. Профессиональная реабилитация – профориентационные консультации психологов, содействие в трудоустройстве безработных инвалидов, в организации для них ученических рабочих мест в реабилитационных центрах, профобучение, содействие в организации собственного дела, направление безработных инвалидов на временные и общественные работы, создание координирующего центра профессиональной ориентации и трудовой адаптации, материально-техническое обеспечение образовательного процесса (в т.ч. в

условиях школьного индивидуального обучения), формирование банков данных о вакантных трудовых местах для инвалидов, об инвалидах, нуждающихся в трудоустройстве, о наличии учебных мест для подготовки и переподготовки инвалидов.

6. Развитие сети реабилитационных учреждений.

7. Создание условий для обеспечения беспрепятственного передвижения и доступа инвалидов к объектам социальной инфраструктуры и обеспечение их специальным жильем.

8. Развитие реабилитационной индустрии.

9. Кадровое обеспечение.

Для того чтобы все перечисленные выше мероприятия не были разрозненными, а носили системный характер, необходима единая информационная основа (единое информационное пространство) на базе компьютерных технологий. Оно представляет собой взаимосвязанную систему банков данных, как о субъектах реабилитации, так и о структурах (объектах) и средствах, используемых для достижения основных целей реабилитации, и объединяет структуры, принимающие участие в реабилитационном процессе, предусматривая их доступ к информации, содержащейся в банках данных.

Целесообразно выделить следующие направления реабилитационного процесса:

1. Психосоциальная реабилитация, которая предполагает работу психологов индивидуально с человеком с ограниченными возможностями, членами его семьи, супругами, детьми, сослуживцами, обеспечение психологической совместимости между инвалидом и окружающей его социальной средой.

2. Социально-медицинская реабилитация, включающая в себя оказание всех видов медицинских услуг за исключением оперативных вмешательств и терапии острых и угрожаемых состояний.

3. Социально-бытовая реабилитация, предоставляющая собой комплекс бытовых услуг, возможность пользования инвалидом жилыми, нежилыми и административными помещениями, улицами, общественным транспортом в контексте концепции «безбарьерной среды», социальные выплаты, своевременное обеспечение техническими средствами реабилитации и гигиены, другими видами социальной помощи.

4. Профессиональная реабилитация, подразумевающая изучение вопросов профпригодности, профдиагностики, профобразования, обучения или переобучения инвалидов, восстановление или овладение навыками самообслуживания или про-

фессиональных действий, поиск или организацию рабочих мест (в том числе организация предприятий инвалидов).

5. Гражданско-правовая реабилитация, которая предполагает не только пассивное овладение знаниями инвалидов о своих правах и льготах, но и предоставление активных механизмов достижения законности по вопросам реабилитации инвалидов. Кроме того, общественные организации и другие объединения инвалидов могут самостоятельно включаться в законотворческий процесс, отстаивая конституционные права своих членов.

Уровни проведения реабилитационного процесса предполагают работу с различными категориями реабилитируемых: а) внутрисемейная реабилитация – индивидуально с самим инвалидом, больным РС, членами семьи инвалида (отдельно супружеская часть реабилитации), детьми инвалидов; б) реабилитация в трудовых коллективах, во внесемейном окружении инвалида.

Медико-социальная реабилитация является неотъемлемой частью реабилитационного процесса. В модели реабилитационного процесса для больных РС на первом месте находится прием пациентами таких препаратов, как бетаферон, ребиф, авонекс, копаксон, рекомендации к назначению которых охватывают больных РС с неврологическим дефицитом до 6 баллов по расширенной шкале инвалидизации EDSS. Все перечисленные лекарственные препараты замедляют развитие заболевания и фактически являются медикаментозной базой реабилитационного процесса для больных РС.

На втором месте идут симптоматические средства лечения (мидокалм, сирдалуд, детрузитол и другие вместе с сосудистыми и витаминными препаратами). Далее – физиолечение, ЛФК, массаж. Отдельным блоком идет средовая реабилитация: барокамеры, климатические палаты, гидрореабилитация. МСР занимает значительное место в реабилитации людей, больных РС, с грубыми нарушениями здоровья, являясь при этом лишь частью комплексного реабилитационного процесса.

Социально-бытовая реабилитация (СБР) – один из эффективных путей социальной адаптации инвалида, больного РС. Это направление предполагает, в основном, оказание комплекса бытовых услуг, необходимых людям с ограниченными возможностями. Социальная реабилитация включает в себя социально-средовую ориентацию и социально-бытовую адаптацию.

Мероприятия по социально-бытовой адаптации включают:

- информирование и консультирование инвалида и его семьи;
- «адаптационное» обучение инвалида и его семьи;
- обучение инвалида персональному уходу (самообслуживанию); персональной сохранности; овладению социальными навыками;
- обеспечение инвалида техническими средствами реабилитации и обучение пользованию ими;
- адаптацию жилья инвалида к его потребностям.

Мероприятия по социально-средовой ориентации включают:

- социально-психологическую реабилитацию (психологическое консультирование, психодиагностику и обследование личности инвалида, психологическую коррекцию, психотерапевтическую помощь, психопрофилактическую и гигиеническую работу, психологические тренинги, привлечение инвалидов к участию в группах взаимоподдержки, клубах общения, экстренную - по телефону- психологическую и медико-психологическую помощь);
- обучение общению; социальной независимости; навыкам проведения отдыха, досуга, занятиями физкультурой и спортом;
- оказание помощи в решении личных проблем;
- социально-психологический патронаж семьи.

Мы считаем, что СБР может включать в себя реабилитацию инвалидов через оказание общедоступных видов бытовых услуг.

Трудовая или профессиональная деятельность, как правило, напрямую (когда человек в коллективе) либо опосредованно (при надомном труде) связана с общением и оценкой результатов произведенного труда другими людьми. В настоящее время эффективность мероприятий профреабилитации расценивается как низкая, а сам процесс профессиональной реабилитации является сложнейшей проблемой. Одним из наиболее трудных вопросов является низкая мотивированность самих реабилитируемых. Так, при проведенной нами попытке профреабилитации 110 инвалидов больных РС обучаться или получать новую профессию выразили готовность 93,2% инвалидов;

реально прошли обучение (при прочих равных возможностях) 58,1%; активно занимались поисками рабочего места 17,7%; трудоустроились 12,0%; работали более 3 месяцев 5,5%.

В то же время, опыт трудоустройства 328 человек, имеющих инвалидность, показал, что при наличии постоянной работы больные РС по шкале коммуникаций и тестам супружеских отношений имеют более высокие показатели, чем до трудоустройства.

Реализация мероприятий по профессиональной реабилитации инвалидов должна проводиться специализированной службой, в состав которой обязательно должны входить следующие специалисты: руководитель реабилитационного учреждения, психолог, юрист, консультант по профессиональной реабилитации инвалидов, специалист по профессиональной ориентации инвалидов, специалист по физиологии труда, специалист по эргономике.

Гражданско-правовая реабилитация (ГПР), по нашему мнению, предполагает индивидуальную юридическую грамотность, направленную на знание инвалидом (и лицами, представляющими его интересы) своих прав, льгот, предоставляемых государством ему, его семье, детям, организации, которую он может создать, и общественную законодательскую активность, призванную решать глобальные вопросы права, выдвигая и требуя принятия государственных законов.

Сложность ГПР заключается в необходимости проведения значительных образовательных мероприятий в сфере гражданского права и юриспруденции среди широких слоев населения. Инвалидность – это лишь итог деятельности или бездействия, который может являться для значительной части людей более или менее обозримой перспективой. Кроме индивидуальной заинтересованности в этом виде правовой информации, существует заинтересованность групп лиц из окружения инвалидов, потенциальных и реальных работодателей и, наконец, государственных структур.

Таким образом, реабилитационный процесс должен носить комплексный характер, а все его направления – быть увязанными в единую систему.

## Литература

1. Власов Я.В. Научное обоснование организации системы медико-социальной помощи больным рассеянным склерозом на современном этапе: Автореф. дисс. ...д.м.н. – СПб, 2006. – 40с.
2. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. и др. Современная эпидемиология рассеянного склероза. В кн. «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания». – М., 2004: 8-30.
3. Заславский Л.Г., Скоромец А.А. Динамика заболеваемости рассеянным склерозом в Ленинградской области. Материалы VII Всероссийского съезда неврологов. – Казань, 2001: 71.
4. Поляков Б.А., Гусева Л.В., Французова Т.М. Роль и место медико-социальной реабилитации в системе укрепления и охраны здоровья населения. Бюлл. НИИ им. Н.А.Семашко. – М., 2000: 192-195.
5. Столяров И.Д., Осетров Б.А. Рассеянный склероз (практическое руководство) - СПб., издательство «ЭЛБИ-СПБ», 2002. – 175 с.
6. Томпсон А.Д., Полман Л., Холфельд Р. Рассеянный склероз. Клинические аспекты и спорные вопросы. Пер. с англ. Тотолян Н.А. – СПб.: Политехника, 2001. – 422 с.
7. Французова Т.М. Совершенствование организации восстановительного лечения детей в современных условиях: Автореф. дисс. ...к.м.н. – М., 2000. – 23 с.
8. Шестаков В.П. К вопросу системы оценки эффективности реабилитации инвалидов. Проблемы городского здравоохранения. Вып.9: Сб. науч. тр. под ред. проф. Н.И.Вишнякова. – СПб., 2004: 394-398.
9. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. – М.: Медицина, 2003: 160.
10. Cocco E., Sardu C., Lai M. et al. Anticipation of age at onset in multiple sclerosis: a Sardinian cohort study. Neurology 2004; 62: 1794-1798.
11. Kurtzke J.F. Rating neurological in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-1452.
12. Thompson A.J. Does M.S. rehabilitation work? Multiple sclerosis. Clinical and laboratory research 2001; 7: 15.

*Поступила в сентябре 2006 г.*

## IV РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ»

*Москва, 11-13 мая 2006 года*

### IV Russian Conference «Neuroimmunopathology»

*Moscow, May 11-13, 2006*

11-13 мая 2006 г. в Москве на базе ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН состоялась Четвертая Российская конференция по нейроиммунопатологии. Конференция была организована Российской Академией медицинских наук, Министерством здравоохранения и социального развития РФ, ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Российским научным обществом патофизиологов, Межведомственным Научным советом по общей патологии и Проблемной комиссией «Нейроиммунопатология».

Конференция была посвящена ключевым проблемам нейроиммунопатологии — изучению взаиморегуляции нервной и иммунной систем в норме и дисрегуляции нейроиммунных взаимоотношений при различных формах патологии центральной нервной системы.

Председателем конференции были академики РАМН Г. Н. Крыжановский и А. А. Кубатиев. В работе Конференции участвовало более 220 ученых из 58 учреждений: 51 учреждение из 15 городов РФ и 7 учреждений из 5 зарубежных стран (Азербайджан, Украина, Болгария, Великобритания, Швеция).

Заслушано 2 лекции и 4 пленарных доклада, 25 секционных и 35 стендовых докладов, подготовленных 185 авторами. Многие работы, представленные на конференции, были поддержаны грантами РФФИ и РГНФ.

В работе конференции приняли участие 1 академик РАН, 8 академиков РАМН и 1 чл.-корр. РАМН.

В своем вступительном слове академик РАМН Г. Н. Крыжановский определил основную задачу конференции — выяснение механизмов дисрегуляции нейроиммунных взаимоотношений при различных формах патологии центральной нервной системы и разработка путей патогенетической коррекции регуляторных нейроиммунных расстройств, подчеркнул важное значение развития нейроиммунопатологии для патофизиологии, физиологии, иммунологии, эндокринологии, неврологии и психиатрии.

На конференции были прочитаны 2 лекции: академиком РАН и РАМН В. А. Черешневым с со-

авт. «Адренергические механизмы в реализации иммуномодулирующего действия глюкокортикоидов» и академиком РАМН В. П. Чехониным «Нейроспецифические белки в мониторинге функций гематоэнцефалического барьера».

Пленарные доклады были посвящены узловым вопросам нейроиммунопатологии:

- В. А. Евсеев «Нейроиммунологическая общность заболеваний центральной нервной системы»,

- И. Д. Столяров, А. М. Петров, Е. В. Ивашкова «Нейроиммунология — от эксперимента к клинике»,

- Морозов С. Г., Б. Б. Гнеденко, И. Е. Грибова и др. «Иммунная сеть» аутоантител к белкам нервной ткани в норме и при патологии нервной системы»,

- С. В. Магаева «Психосоматика в иммунологии».

В докладе В. А. Евсеева на основании собственных и литературных материалов была представлена новая концепция формирования нейроиммунопатологии. Показана нейроиммунопатологическая общность заболеваний центральной нервной системы.

Разработке принципов нейроиммунотерапии демиелинизирующих заболеваний, в частности рассеянного склероза, был посвящен доклад И. Д. Столярова с соавт. В докладе сделан правомерный вывод, что существующий опыт создания новых препаратов, влияющих на аутоиммунный патологический процесс, свидетельствует о необходимости сбалансированной оценки прямого и терапевтического эффекта, проведения специализированных исследований, расширяющих представления о патогенезе демиелинизирующих процессов в ЦНС.

В докладе С. Г. Морозова с соавт. рассмотрены вопросы образования нейроантител различных порядков, соотношения между ними, так, например, при иммунохимическом мониторинге рассеянного склероза показано, что при активизации заболевания уровни антител первого порядка к основному белку миелина в большинстве случаев значительно превышают те уровни, которые



наблюдаются в стабильную фазу течения заболевания. В то же время после обострений уровень определяемых нейроантител второго порядка, как правило, существенно выше, чем при обострении заболевания. Возможно, это свидетельствует об участии нейроантител второго порядка в восстановлении равновесия в «иммунной сети» при рассеянном склерозе и дальнейшие исследования в этом направлении могут дать новые данные о роли идиотип-антиидиотипических взаимодействий при нейроиммунопатологии.

Анализ механизмов влияний психической сферы на функцию иммунной системы был представлен в докладе С. В. Магаевой.

Интересные секционные и стендовые доклады представила Новосибирская школа нейроиммунологов (Л. В. Девойно, Г. В. Идова с сотрудниками), которые были посвящены молекулярно-клеточным аспектам взаимодействия D1 и D2 дофаминовых рецепторов в нейроиммуномодуляции.

В большинстве докладов, представленных на конференции, рассматривались новые результаты исследований, касающиеся дисрегуляции нейроиммунных взаимоотношений при психических и неврологических расстройствах (психозомоциональном стрессе, шизофрении, депрессии, болезни Альцгеймера, алкоголизме, наркомании, цереброваскулярной патологии, эпилепсии, болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, черепномозговой травме, нейропатиях и миастении).

Материалы конференции опубликованы в журнале «Патогенез» Четвертая Российская конференция «Нейроиммунопатология», 11-12 мая 2006 года. В журнал включены лекции, пленарные доклады и тезисы 81 сообщения. В них участвова-

ло 250 российских авторов, 16 авторов из ближнего (Азербайджан, Украина) и 3 из дальнего зарубежья (Болгария, Великобритания, Швеция).

В публикациях материалов конференции участвовали 51 учреждение РФ: 6 учреждений РАН, 12 НИИ и НИЦ РАМН, 27 научных, лечебных и учебных учреждений Министерства здравоохранения РФ, 2 Государственных университета.

В рамках конференции работала Проблемная комиссия «Нейроиммунопатология», организованная на предыдущей конференции. Обсуждены итоги конференции и организационные вопросы подготовки V Российской конференции по нейроиммунопатологии.

В заключительном слове Председатель конференции академик РАМН Г. Н. Крыжановский подвел итоги конференции и определил наиболее перспективные направления развития нейроиммунопатологии:

- исследование взаимоотношений трех интегративных систем организма, обеспечивающих поддержание гомеостаза, - нервной, эндокринной и иммунной систем и создание новой области медицинской науки - нейроиммуноэндокринопатологии,

- изучение роли нейроиммунопатологии, вызываемой нейроиммунокинами и нейроантителами к нейротрансмиттерам, нейрогормонам, регуляторным нейропептидам и их рецепторам в патогенезе заболеваний центральной нервной системы и анализ участия нейроиммунных реакций в саногенезе неврологических расстройств,

- разработка принципов нейроиммунотерапии и внедрение эффективных нейроиммунокорректоров в клиническую практику комплексной патогенетической терапии неврологических и иммунологических расстройств.

## Некоторые аспекты лечения и диагностики рассеянного склероза

(по материалам XXII Конгресса ECTRIMS в Мадриде 26-30 сентября 2006)

### Some aspects of treatment and diagnostics of Multiple Sclerosis

(data from XXII Congress of the European Committee for treatment and research of multiple sclerosis, Madrid September 26-30, 2006)

На сателлитных симпозиумах в рамках Конгресса были освещены важные вопросы терапии рассеянного склероза («Шеринг», «Тева», «Био-ген», «Сероно» и др.).

Сателлитным симпозиумом фирмы «Шеринг» руководил профессор Хавьер Монталбан — директор центра неврологических исследований и клинической нейроиммунологии рассеянного склероза отделения неврологии Университетского госпиталя Барселона. Выступили: проф. Д.Коми и М.Фридман.

Ключевым вопросом эффективности терапии рассеянного склероза (РС) интерфероновыми препаратами является определение срока начала терапии. Так, при новом клиническом обострении, подозрительном на РС, высока вероятность развития РС в случае:

- полисимптомного начала вне зависимости от данных МРТ

- моносимптомного начала в случае обнаружения на МРТ  $\geq 9$  T2 очагов или  $\geq 1$  Gd очагов.

Данные критерии включения соответствуют тем, что использовались в исследовании BENEFIT. Показано, что риск развития клинически достоверного РС (КДРС) был выше у молодых больных в плацебо группе (<30лет: 60% против 30%) и у больных с положительными результатами цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (49% против 36%).

Обнаружение очаговых изменений на МРТ увеличивает риск заболевания при моносимптомном дебюте. При полисимптомном начале МРТ-данные не дают информацию о степени риска развития РС. «Клинически молчащие» очаги означают высокую вероятность развития заболевания.

Данные исследования патогенеза РС на ранней стадии свидетельствуют о том, что лечение с использованием интерферона-бета должно начинаться как можно раньше после первого эпизода, т.к.

- дегенерация аксонов, вызванная воспалением, возникает очень рано

- воспаление при РС может протекать субклинически и быть активным до периода клинической манифестации;

- аутоиммунные процессы при РС труднее контролировать при прогрессировании заболевания.

Исследование BENEFIT — многоцентровое, двойное слепое рандомизированное исследование III фазы BENEFIT проводилось в 98 исследовательских центрах в 20 странах и включало, в общей сложности, 487 пациентов с первым клиническим эпизодом, предполагающим РС. Пациенты с первым клиническим демиелинизирующим эпизодом, предполагающим РС, и типичными для РС изменениями на МРТ получали через день 8 ММЕ интерферона бета-1b (Бетаферон®) или плацебо в виде подкожной инъекции. Период лечения продолжался до 24 месяцев или до развития второй клинической атаки и подтверждения достоверного РС в наблюдаемый период. Использовались два первичных критерия эффективности: 1) время до клинически достоверного РС, установленного после развития второго клинического эпизода демиелинизации или прогрессирования заболевания по Расширенной шкале инвалидизации EDSS в виде увеличения на 1,5 или более баллов; 2) время до достоверного РС в соответствии с критериями Макдональда. Всем участникам, завершившим двойное слепое исследование, было предложено продолжить участие в открытом наблюдательном исследовании Бетаферона®, которое позволит проспективно оценить влияние раннего начала терапии Бетафероном® на долговременное течение заболевания. Общий период наблюдения 5 лет. Кроме того, будет изучаться влияние раннего начала терапии на образование новых очагов в головном мозге, выявляемых методом магнитного резонанса (МРТ).

После двух лет лечения вероятность перехода в клинически достоверный РС составила 28% в группе Бетаферона и 45% — в группе плацебо. У больных, получавших Бетаферон, переход в клинически достоверный РС происходит на 363 дня позднее, чем у больных, получавших плацебо.

Исследование BENEFIT продемонстрировало целесообразность назначения ранней иммуномодулирующей терапии препаратом Бетаферон и ее хорошую переносимость при назначении после первой атаки болезни, еще в отсутствие достоверного диагноза РС.

«В ходе исследования BENEFIT установили, что Бетаферон снижает риск развития РС во всей популяции больных. Кроме того, в некоторых подгруппах мы выявили, что эффект ранней терапии Бетафероном был еще более выраженным», сказал Крис Полман доктор медицины, профессор неврологии Медицинского центра университета г. Амстердам (VU) (Нидерланды), член Руководящего комитета исследования BENEFIT. «Эти результаты могут служить основанием для врачей и пациентов при обсуждении вопросов о как можно более раннем начале терапии РС».

Исследование BENEFIT показало, что при первом эпизоде, подозрительном на РС, наличие очагов на МРТ повышает риск развития заболевания. У 85% пациентов из группы плацебо развивается РС в течение 2-х лет, у большинства — в течение года.

Лечение Бетафероном на 50% снижает риск прогрессирования и на 1 год удлиняет период до развития клинически достоверного РС.

На основании результатов исследования BENEFIT, компании Schering в Европе и Канаде было разрешено включить в список показаний Бетаферона® лечение пациентов с первым клиническим эпизодом, предполагающим РС. В феврале 2006 года Berlex Inc., дочерняя компания Schering AG в США, подала в ведомство FDA дополнительную заявку (sBLA) на расширение списка показаний Бетаферона® (США – Бетасерон®). В настоящее время заявка находится на рассмотрении в FDA.

Бетаферон сохраняет свою эффективность, безопасность и хорошую переносимость в течение длительного периода. У пациентов с ремиттирующим течением РС, получавших Бетаферон, сохранялось стойкое снижение частоты обострений до 40 % даже по прошествии 16 лет.

У пациентов, продолжающих длительную терапию Бетафероном, заболевание прогрессирует медленнее — по сравнению с пациентами, не получавшими лечения Бетафероном. Нарастание

инвалидизации до уровня 6.0 баллов по шкале EDSS (например, необходимость использования трости при ходьбе) происходило в течение 13 лет среди пациентов, получавших Бетаферон длительное время, по сравнению с больными, получавшими лечение кратковременно, достигшими этого уровня EDSS уже через 7 лет. Влияние длительного лечения на прогрессирование заболевания продолжает изучаться путем сравнения с группами пациентов с естественным течением заболевания.

16-летнее наблюдательное исследование располагает данными клинической оценки состояния пациентов, включенными в базовое исследование Бетаферона в период между 1988 и 1990 годами. Из 372 пациентов, принимавших участие в базовом исследовании, выявлены для анализа 328 (88,2 %). Это многоцентровое, открытое наблюдательное исследование, изучающее влияние длительной терапии Бетафероном на долгосрочный исход болезни у пациентов с ремиттирующим РС. Исследование представляет собой самое продолжительное наблюдение за пациентами, получавшими иммуномодулирующую терапию РС.

Значительный интерес для делегатов и гостей Конгресса представляли материалы, посвященные различным аспектам проблемы — РС как иммуноопосредованного заболевания. В программу включены три образовательных семинара: «Иммунология РС для практического врача» и «СМЖ при РС», «Генетика РС», специальные секции «Новости иммунологии» и «Иммуномодуляция», иммунологический срез проблемы также затронут в ряде устных и многочисленных стендовых докладов.

Основными вопросами, обсуждаемыми на образовательных семинарах, являлись:

1. Иммунологические маркеры РС (выступление Р. Мартина, Испания)
2. Аутоантитела при РС — возможности определения и клиническая значимость (Т. Бергер, Австрия)
3. Каким образом выявить ранние иммуномаркеры в СМЖ при РС и Каким образом СМЖ сигнализирует об инфекционной этиологии РС (Л. Виллар, Испания; С. Чепок, Дания)
4. Иммунологические исследования в клинике — рутинные и специфические для РС (Ф. Дейсенбаммер, Австрия)
5. Каким образом интегрировать биомаркеры в так называемую «Европейскую СМЖ сеть» (С. Тениссон, Голландия)

Лекция Н. Гебельса (Швейцария) сфокусирована на роли CD8+ клеток при РС и новых подходах к исследованию их вклада в патогенез

заболевания, аспекты регуляторной сети при РС нашли отражение в докладе Д. Хафлера (США), И. Жердони (Италия) были представлены данные о способности мезенхимальных стволовых клеток блокировать аутоиммунную атаку при РС и тем самым «защищать» нейроны, доклад А. Баяса (Дания) касался влияния толл-лайн рецепторов (TLR) на регуляторные функции дендритных клеток.

Ряд иммунологических проблем РС, в частности, аспекты терапии как известными препаратами-цитокинами, так и новыми иммуномодуляторами, широко обсуждались на сателлитных симпозиумах фармацевтических фирм и в ходе двух постерных сессий.

Большое внимание в рамках Конгресса было уделено вопросам нейровизуализации, так как традиционная МРТ остается важнейшим параклиническим методом диагностики рассеянного склероза, а также широко используется для мониторинга эффективности терапии. В программу конгресса был включен образовательный симпозиум «Новое в МРТ», в ходе которого освещались МРТ-диагностические критерии рассеянного склероза (А. Ровира, Барселона), изменения, развивающиеся при РС в спинном мозге (М.А. Рокка, Милан), в сером веществе головного мозга (М. Филлипи, Милан), а также обзор новых современных методик, основанных на применении МРТ при изучении РС (Р. Гроссман, Нью-Йорк). Одним из центральных докладов, посвященных методам нейровизуализации при РС был доклад М. Ровариса (Милан) и Н. Д. Ричерт (США), в котором обсуждались возможности применения традиционной МРТ, исследования коэффициента намагниченности, коэффициента диффузии и функциональной МРТ в определении индивидуального прогноза заболевания.

Отдельное заседание было посвящено вопросам применения функциональной МРТ и особенностям функциональной реорганизации коры головного при РС (П. М. Мэтью, Оксфорд; П.

Пантано, Рим).

Всесторонне современные возможности нейровизуализации в изучении патогенеза, диагностики и мониторинге заболевания было освещено и на постерной сессии. Особое внимание исследователей в настоящее время сосредоточено на нейродегенеративных изменениях, развивающихся при рассеянном склерозе в различных структурах ЦНС.

Президент Европейского комитета (ECTRIMS) Г. П. Гартунг, подводя итоги Конгресса, проинформировал участников Совета о том, что в работе Конгресса приняли участие 4450 активных участников и 224 сопровождающих из 78 стран мира. Организационным комитетом для публикации принято 877 тезисов, 141 — отвергнут.

В работе Мадридской конференции приняли участие около 30 специалистов из России. На постерной сессии российскими специалистами представлены следующие доклады:

1. Development and disruption of functional cerebral grey matter reorganization depending on disease progression in MS patient (according PET and MRI data). /A.Ilves et al./ Institute of Human Brain RAS/ Saint-Petersburg.

2. Plantar pressure distribution in multiple sclerosis patients depend on pyramidal and cerebellar systems impairment /I.Nikiforova et al./ Institute of Human Brain RAS/ Saint-Petersburg.

3. Predictors of intravenous immunoglobulins effectiveness in multiple sclerosis. /G.Bisaga/ Military Medical Academy/ Saint-Petersburg.

Следующий Конгресс ECTRIMS пройдет в Праге 11–14 октября 2007 года.

*И.Д.Столяров*  
*I.D.Stolyarov*



## Юбилей Игоря Алексеевича Завалишина

22 июня 2006 года исполнилось 70 лет одному из ведущих неврологов России, руководителю нейроинфекционного отделения НИИ неврологии РАМН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, профессору Игорю Алексеевичу Завалишину.

Основными направлениями научной и клинической деятельности И. А. Завалишина являются демиелинизирующие и нейродегенеративные заболевания нервной системы, медленные нейроинфекции. Им создана собственная школа по данной проблеме и разработано направление исследований, основанное на мультидисциплинарном подходе при изучении основ формирования патологического процесса при этих заболеваниях. И. А. Завалишин сформулировал концепцию общих механизмов развития демиелинизирующих и дегенеративных заболеваний нервной системы, разработал представление о полигенной системе предрасположенности к ним, уточнил роль и место нейроиммунных взаимодействий, реакций оксидантного стресса и эксайтотоксичности в патогенезе рассеянного склероза и бокового амиотрофического склероза, предложил оригинальные методы диагностики и лечения РС, БАС, прионных болезней, Лайм-боррелиоза и др. И. А. Завалишин внес большой вклад в разработку основ совершенствования помощи больным рассеянным склерозом в нашей стране, включая раз-

работку национальных стандартов лечения данного тяжелого заболевания.

С 1969 года И. А. Завалишин работает в Институте неврологии РАМН, с 1988 года является руководителем нейроинфекционного отделения Института, с 2000 года одновременно руководит Научно-методическим центром по рассеянному склерозу МЗ России. И. А. Завалишин — автор более чем 350 научных трудов, 10-ти монографий, справочников и методических пособий, многие из которых стали настольными книгами для неврологов и представителей смежных специальностей. Полученные им и его учениками данные многократно докладывались на отечественных и международных конференциях, неизменно вызывая большой интерес коллег.

Яркая научная, организационная и клиническая деятельность, творческая активность, глубина проникновения в сущность изучаемых проблем, высокая культура научных исследований, оптимизм Игоря Алексеевича Завалишина вызывает заслуженную любовь и уважение многочисленных коллег, учеников, пациентов.

Коллектив журнала «Нейроиммунология» желает Игорю Алексеевичу здоровья и долгих лет столь же плодотворного творчества.

## Конференции в области неврологии и иммунологии (2007)

**III Сибирская межрегиональная конференция «Рассеянный склероз — современные тенденции», II Съезд Общероссийской общественной организации инвалидов – больных рассеянным склерозом**

11–14 января 2007, Новосибирск, Россия  
Оргкомитет:  
630007, Новосибирск, ул. Каинская 13  
ФГУ «СОМЦ Росздрава» Окружной центр рассеянного склероза  
Тел. (383) 223 7261, 346 0122  
Факс (383) 223 7201  
e-mail: ocrs@mail.ru  
www.ms-nsk.ru

**Annual Congress of the British Society for Immunology**

20-23 February, 2007 – Glasgow, UK  
<http://immunology.org/congress/2007/index/htm>

**8th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD)**

14-18 March, 2007 – Salzburg, Austria  
Information: Kenes Internatiol  
Tel.: +41 22 9080488  
Fax: +41 22 7322850  
E-mail: reg\_adpd@kenes.com  
www.kenes.com/adpd

**Научная сессия «Психоневрология в современном мире» (К 100-летию СПб Психоневрологического НИИ им.В.М.Бехтерева)**

14-18 мая 2007, Санкт-Петербург, Россия  
Секретариат:  
192019, Петербург, ул. Бехтерева 3  
Психоневрологический НИИ им. В.М.Бехтерева  
Тел. (812) 365 2479, 365 2226  
e-mail: spbinstb@infopro.spb.ru  
www.bekhterev.spb.ru

**XVI Всероссийская конференция «Нейроиммунология» и научно-практическая конференция неврологов**

23-26 мая 2007, Санкт-Петербург, Россия  
Оргкомитет/Секретариат:  
МОО «Человек и его здоровье»  
191025, Петербург, а/я 204  
Тел/Факс (812) 542 7291, 542 3591, 327 2497, 327 2498  
e-mail: ph@peterlink.ru  
www.congress-ph.ru

**XI Всероссийский форум им. В.И.Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге»**

28-31 мая 2007, Санкт-Петербург, Россия  
Секретариат:  
Телефоны (812) 275 1546, 596 8721, 234 1669  
E-mail: irinaf@spmu.rssi.ru, totolian@spmu.rssi.ru  
www.imdays.spb.ru

**4th Dubrovnik International Conference on Multiple Sclerosis**

May 30-June 02, 2007 – Dubrovnik, Croatia  
Tel.++385(1)2388 342  
Fax ++385(1)2421 846  
E-mail: zpetelin@mef.hr  
www.multiphla.hr

**XX Съезд Физиологического общества им. И.П.Павлова**

4-8 июня 2007, Москва  
Оргкомитет:  
ММА им. И.М.Сеченова  
www.mma.ru

**7th Annual Meeting of the Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS)**

7-11 June, 2007 – San Diego, CA, USA  
Tel. +14149183192  
Fax +14142763349  
E-mail: mkelley@focisnet.org  
www.focisnet.org

**XXVI Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology**

9-13 June, 2007 – Goteborg, Sweden  
Tel. +46 31 342-6151  
Fax: +46 31 415249  
E-mail: loc2007@lungall.gu.se  
www.eaaci.net

**17th Meeting of the European Neurological Society**

16-20 June, 2007 – Rhodes, Greece  
Tel.: +41 61 686 77 11  
Fax: +41 61 686 77 88  
E-mail: info@akm.ch  
www.ensinfo.com

**13th International Congress of Immunology**

21-25 August, 2007 – Rio de Janeiro, Brazil  
E-mail: ici2007@usp.br  
www.immunorio2007.org.br

**11-th Congress of the European Federation of Neurological Societies**

25-28 August, 2007 – Brussels, Belgium

E-mail: [headoffice@efns.org](mailto:headoffice@efns.org)

[www.efns.org/efns2007](http://www.efns.org/efns2007)

**23rd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis**

**12th Annual Conference of rehabilitation in MS**

11-14 October, 2007 – Prague, Czech Republic

Tel.: +41 61 686 77 11

Fax: +41 61 686 77 88

E-mail: [info@akm.ch](mailto:info@akm.ch)

[www.akm.ch/ectrims2007](http://www.akm.ch/ectrims2007)

**5th International Congress on Vascular Dementia  
8-11 November, 2007 – Budapest, Hungary**

Information: Kenes Internatiol

Tel.: +41 22 9080488

Fax: +41 22 7322850

E-mail: [vascular@kenes.com](mailto:vascular@kenes.com)

[www.kenes.com/vascular](http://www.kenes.com/vascular)

**17th International Congress on Parkinson's and Related Disorders**

9-13 December, 2007 – Amsterdam, Netherlands

Information: COP Hanser Service

E-mail: [berlin@cpo-hanser.de](mailto:berlin@cpo-hanser.de)

[www.parkison2007.de](http://www.parkison2007.de)

## 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 диске 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 диске 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 расположе-

ны 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:** индекс УДК, 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 повторений. 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)

ке) 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,

(812) 234-95-18.

**E-mail:** journal@ihb.spb.ru

**Редакция журнала «Нейроиммунология» с глубоким прискорбием сообщает об уходе из жизни члена редакционного совета журнала профессора В. И. МакДональда.**

---

**В. И. МакДональд  
W. I. McDonald (1933 – 2006)**

Когда номер журнала был подготовлен к печати, пришло печальное известие о смерти 13 декабря 2006 года выдающегося невролога современности, одного из крупнейших специалистов в области рассеянного склероза в мире профессора МакДональда.

**Светлая память о профессоре МакДональде надолго сохранится в сердцах многочисленных коллег, друзей и учеников.**