

cervicogenic headache when they are combined in one patient. There are also discussed pro-nociceptive mechanisms of dimethylsulfoxide.

Key words: migraine, cervicogenic headache, headache, dimethyl sulfoxide, DMSO.

Головная боль – одна из самых распространенных жалоб пациента при обращении к неврологу, значительная роль в ее возникновении принадлежит мигрени [2]. Основной теорией патогенеза мигрени на данный момент считается тригемино-васкулярная теория Moskowitz M.A, дополненная многочисленными исследованиями. Тесная связь системы тройничного нерва и костно-мышечных структур, известная как принцип Керра, в качестве дополнительного звена патогенеза мигрени обсуждается в течение длительного времени и вызывает интерес многих ученых, однако данных, подтверждающих положительное влияние купирования патологической импульсации от цервикальных структур на течение мигрени не представлено [1, 3].

Целью исследования было изучение взаимовлияния на клиническую картину цервикогенной головной боли (ЦГБ) и мигрени при их сочетании, а также оценка лечебного эффекта купирования патологических феноменов, характерных для больных с ЦГБ у больных с мигренью.

Материалы и методы. Исследование состояло из 2 частей: клинической и экспериментальной. В клиническую часть были включены 60 пациентов (5 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 16 лет до 61 года (средний возраст – 37 лет) с сочетанием ЦГБ и мигрени (41 пациент – мигрень без ауры, 19 – мигрень с аурой). Диагноз выставлялся в соответствии с МКГБ-3 бета, 2013 г. Всем пациентам проводили неврологический осмотр, МРТ головного мозга, рентгенографию шейного отдела позвоночника, УЗДГ экстракраниальных артерий головы, также избирательно выполнялась ангиография сосудов головного мозга, электроэнцефалография, МРТ шейного отдела позвоночника. В ходе исследования пациенты получали в

течение 3-х месяцев мануальную терапию, аппаратное вытяжение шейного отдела позвоночника (от 5 до 10 сеансов), новокаиновую инфильтрацию мышц шеи по триггерным точкам, триптаны во время приступа, аппликации ДМСО с новокаином. Экспериментальная часть заключалась в аппликации ДМСО (0,1%, 1%, 10% растворы) на модель мигрени у крыс *ex vivo* и дальнейшей оценке изменения потенциалов действия, амплитуды и числа спайков.

Результаты: при опросе через 3 месяца после окончания терапевтических процедур у 61% пациентов на фоне комплексного лечения, описанного выше, снизилась интенсивность головной боли (с 8,4 до 6,1 баллов по ВАШ), 56,3% исследуемых отметили уменьшение числа приступов в течение месяца (с 3,5 до 1,3), 82% – улучшение настроения и качества жизни в целом. Экспериментальная часть показала значительные изменения частоты потенциалов действия с первых минут присутствия в растворе. В экспериментальной части исследования было подтверждено влияние ДМСО на иннервацию тригеминальных волокон.

Выводы: результаты нашего исследования подтверждают взаимное влияние на течение ЦГБ и мигрени при их сочетании у пациента, а также положительную динамику клинической картины мигрени при лечении ЦГБ. Вышеизложенные данные также позволяют расширить методы профилактики приступов мигрени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elvidge S. Anti-CGRP antibodies for migraine turn industry heads // Nature biotechnology. 2014 Aug. Vol. 32, № 8. P. 707.
2. Olesen J. Highlights in headache research in 2013 // The Lancet Neurology. 2014 Jan. Vol. 13. P. 5–7.
3. Steiner T.J., Stovner L.J. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s // The Journal of Headache and Pain. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0699-5>

Поступила 04.06.18.

УДК: 616.833–031.14–036.12–002–091.934–07:001.895

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Михаил Михайлович Селицкий¹, Владимир Владимирович Пономарев²

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корпус 3, e-mail: m_sialitski@tut.by

Реферат. Представлены международные данные, демонстрирующие нарушение гуморального звена иммунитета в патогенезе хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. Продемонстрированы результаты собственного исследования, целью которого являлось изучение особенностей клинической картины, электрофизиологических показателей, уровней фактора активации В-клеток (BAFF) в сыворотке

крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с ХВДП. Для улучшения диагностики ХВДП показана возможность использования методики исследования мигательного рефлекса, а также определение уровней BAFF в биологических жидкостях.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, мигательный рефлекс, фактор активации В-клеток.

INNOVATIVE METHODS OF DIAGNOSIS OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY

Mikhail M. Selitsky¹, Vladimir V. Ponomarev²

Belarusian Medical Academy of postgraduate education,
220013, Minsk, p. Brovki str., 3, building 3,
e-mail: m_sialitski@tut.by

The article contains international data showing the violation of the humoral link of immunity in the pathogenesis of CIDP. There are results of our own investigation which purpose was to study the features of the clinical picture, electrophysiological indices, levels of the B-cell activation factor (BAFF) in the serum and cerebrospinal fluid in patients with CIDP. To improve the diagnosis of CIDP, the possibility of using the method of studying the blinking reflex, as well as determining the levels of BAFF in biological fluids, has been demonstrated.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, blink reflex, B-cell activation factor.

Этиология и патогенез хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП) остаются окончательно не изученными. В последнее время в патогенезе ХВДП значительная роль отводится гуморальному звену иммунного ответа при участии В-лимфоцитов. Доказательством роли В-клеток в патогенезе ХВДП является осаждение иммуноглобулинов и комплемента на периферических нервах, а также наличие комплемент связанных антител против миелин-ассоциированного гликопротеина (Anti-MAG) и ганглиозидов [3]. Важным фактором, контролирующим рост, выживание, дифференцировку и созревание аутореактивных В-клеток, является фактор активации В-клеток (BAFF – B-cell activation factor), который является цитокином, относящимся к семейству фактора некроза опухоли альфа [6]. Основными рецепторами для BAFF служат BAFF-R (рецептор BAFF, BR3), которые экспрессируются на мембране В-клеток, плазматических клеток и отдельных субпопуляций Т-клеток [7]. У BR3-дефицитных мышей значительно уменьшалось количество зрелых В-клеток [9]. При введении анти-BAFF-R антител мышам выявляется истощение различных популяций В-клеток путем ингибирования BAFF сигналов и активации анти-тело-зависимой клеточной цитотоксичности [5]. По данным исследований *in vitro*, BAFF является сильным костимулятором активации В-клеток, индуцирующим пролиферацию, дифференцировку, выживание плазматических клеток и переключение синтеза IgG [6]. Результаты исследований на животных моделях показали, что увеличение экспрессии BAFF может приводить к системному аутоиммунному заболеванию [4].

Сандра Бик и соавт. (2013), впервые показали, что уровень BAFF в сыворотке крови повышен у пациентов с ХВДП, а лечение внутривенными иммуноглобулинами привело к значительному снижению их уровня [2]. В дальнейшем в 2014 году, Кристиан Риттер и соавторы, в своем исследовании подтвердили повышенный уровень BAFF при ХВДП на большей когорте

пациентов (23 чел.). Кроме того, этими учеными выявлена прямая корреляция между уровнем BAFF в сыворотке крови и степенью тяжести клинических проявлений ХВДП. Авторы предположили, что если эти данные подтвердятся на большей когорте пациентов, то уровень BAFF может служить биомаркером активности ХВДП [8].

Наиболее полными и достоверными электрофизиологическими критериями диагностики ХВДП являются критерии, разработанные Европейской Федерацией Неврологических Сообществ (EFNS) в 2010 году. Но, даже использование этих критериев приводит к диагностическим ошибкам до 30% случаев [1].

По нашему мнению, актуальным является усовершенствование протокола ЭНМГ-исследования при ХВДП в направлении расширения использования методик, позволяющих объективизировать жалобы пациента, а также способных выявлять изменения на доклинической стадии поражения нервов. Одной из таких методик является исследование мигательного рефлекса (МР). Несмотря на то, что существуют общепринятые ЭНМГ-признаки демиелинизации, сложно верифицировать тип нарушения проведения по периферическому нерву (аксональный или первично демиелинизирующий) при наличии низких М-ответов или при их полном отсутствии. Подобная картина наблюдается у пациентов с длительным анамнезом заболевания, когда имеется выраженная вторичная аксонопатия. Учитывая, что характер периферической демиелинизации при ХВДП носит генерализованный характер, обоснованным является решение использовать методику исследования МР для определения первичного характера поражения периферических нервов. В подтверждение этому, в 2017 году, опубликованы результаты исследования пациентов с тяжелыми наследственными полиневропатиями. Учитывая выраженные изменения в периферических нервах, у данной группы пациентов, при проведении стимуляционной ЭНМГ, достоверно определить тип поражения (первично демиелинизирующий или аксональный) было затруднительно. С помощью методики МР авторам удалось определить первичный характер поражения при данной патологии, аргументируя свои выводы увеличенной латентностью R1 компонента МР выше 13 м/с [10]. По нашему мнению, результаты данного исследования дискуссионны, так как не было проведено корреляционного анализа латентности R1 компонента МР с основными ЭНМГ-признаками демиелинизации периферических нервов (увеличение СПИ или увеличение латентности F-волны), в связи с чем нельзя быть уверенным, что изменения R1 компонента МР соответствуют демиелинизации периферических нервов.

Целью исследования являлось изучение особенностей клинической картины, результатов электронейромиографии (ЭНМГ), уровней BAFF в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с ХВДП.

Материалы и методы. С ноября 2014 г. по декабрь 2016 г. в неврологических отделениях 5-й клинической больницы г. Минска наблюдали 59 пациентов (женщин – 26, мужчин – 33) в возрасте от 36 до 77 лет (средний возраст – 58,2±17,2 года), соответствующих международным критериям диагностики ХВДП (EFNS, 2010). Группу контроля (ГК) составили 31 человек. Неврологический статус оценивали по шкалам: TSS (TotalSymptomScore – общая шкала неврологических симптомов), NIS (Neuropathicimpairmentscore – шкала невропатических нарушений), LANSS (Leed Assesmentof Neuropathic Symptomsand Signs – шкала оценки невропатических симптомов и признаков), VAS (Visual Analogue Scale – визуальная аналоговая шкала). Объективизация степени двигательных и сенсорных расстройств, изучение характера повреждений периферических нервов, а также исследование МР проведены с помощью стимуляционной ЭНМГ на нейрофизиологическом комплексе Нейро-МВП (Нейрософт, Россия). У всех пациентов основной группы (ОГ) и ГК определяли уровень ВАФФ в сыворотке крови. Уровень ВАФФ в ЦСЖ определен у всех пациентов ГК и у 37 пациентов ОГ. ВАФФ определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Human ВАФФ/Blys/TNFSF13B Quantikine ELISA (R&D Systems, Inc.).

Полученные клинические, электрофизиологические и лабораторные данные обрабатывали с использованием параметрических и непараметрических методов статистики (использовались программы «MS Excel» и «STATISTICA 6.0»).

Результаты. Двигательные нарушения, на момент осмотра, представляли собой симметричные, преимущественно дистальные, периферические парезы конечностей. У 13 (22%) пациентов наблюдались клинические признаки поражения черепных нервов (тройничного и лицевого). Боль как симптом ХВДП была обнаружена у 42 (71,2%) пациентов в соответствии с VAS, причем превалировал её нейропатический характер – у 31 (73,8%) в соответствии с LANSS. Средний уровень VAS для нейропатической боли (НБ) составил 6,38 [4,81; 7,43]. Были найдены корреляции между продолжительностью заболевания и степенью НБ ($R = -0,32$; $p = 0,042$), а также между степенью НБ и степенью пареза ($R = -0,46$; $p = 0,029$). Кроме того, найдены корреляции между НБ и амплитудой М-ответа ($R = 0,55$; $p = 0,014$) и амплитудой потенциала действия чувствительного нерва (ПДЧН) ($R = 0,67$; $p = 0,009$). Эти данные свидетельствуют о том, что при прогрессировании аксональной дегенерации периферических нервов уменьшается интенсивность боли у пациентов с ХВДП.

У всех пациентов с ХВДП, кроме признаков демиелинизации, выявлено снижение амплитуды М-ответа (медиана 1,69 мВ, 25% : 75% квартили – 0,32 : 2,31). При исследовании икроножных нервов выявлено существенное снижение амплитуды ПДЧН по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$). В результате, выявленные особенности электрофизиологических показателей у пациентов с ХВДП свидетельствуют

о наличии вторичной аксонопатии периферических нервов. У 55 (93,22%) пациентов ОГ было выявлено увеличение латентности R1 компонента МР (> 13 м/с). У двух человек ГК латентность R1 компонента МР была > 13 мс (6,45%). Статистически значимой разницы между латентностью правого и левого R1 компонента в ОГ и ГК выявлено не было, поэтому оценивался только правый R1 компонент. В ОГ медиана латентности правого R1 компонента составила 15,1 мс [13,9; 16,4]. В ГК медиана латентности правого R1 компонента составила 10,7 мс [10,2; 11,5]. Используя критерий Манна–Уитни было выявлено статистически значимое различие латентности правого R1 компонента ОГ в сравнении с ГК ($p < 0,001$). Были выявлены прямые корреляционные зависимости правого R1 компонента с F-волной правого б/берцового нерва ($r = 0,317$; $p = 0,023$) и F-волной правого локтевого нерва ($r = 0,241$; $p = 0,037$).

В ОГ медиана уровня ВАФФ в сыворотке крови составила 465,8 пг/мл [294,9; 596,8], а в ГК – 185,5 пг/мл [100,5; 251,2]. Медиана уровня ВАФФ в ЦСЖ составила 68,8 пг/мл [52,4; 85,2], в ГК – 54,5 пг/мл [39,3; 62,5]. При использовании критерия Манна–Уитни выявлено статистически значимое различие содержания уровня ВАФФ в сыворотке крови у пациентов с ХВДП по сравнению с ГК ($p = 0,001$) и содержания уровня ВАФФ в ЦСЖ пациентов ОГ по сравнению с ГК ($p = 0,007$). Выявлена прямая статистически значимая ($p < 0,05$) зависимость между уровнем ВАФФ (в сыворотке крови и ЦСЖ) и общим баллом шкалы NIS. В то же время, имеется обратная корреляция между уровнем ВАФФ в сыворотке крови и ЭНМГ показателями (СПИ, амплитуда М-ответа).

Для проверки диагностической эффективности определения ВАФФ в сыворотке крови и ЦСЖ был проведен ROC-анализ. ROC-анализ продемонстрировал, что при определении уровня ВАФФ в сыворотке крови, оптимальный порог составляет 294,9 пг/мл, чувствительность метода – 77,19%, специфичность метода – 80%, прогностическая эффективность маркера (площадь под ROC-кривой (AUC)) – 0,84, что является отличным классификатором. ROC-анализ определения ВАФФ в ЦСЖ определил оптимальный порог равный 58,03 пг/мл, чувствительность метода – 73,33%, специфичность метода – 71,42%, прогностическая эффективность маркера (AUC) – 0,75, что является хорошим классификатором.

Выводы. Показано, что интенсивность нейропатической боли обратно пропорциональна степени дегенерации периферического нерва. В результате, чем более выражены парезы и признаки аксонопатии, выявляемые при ЭНМГ, тем меньше интенсивность нейропатической боли. В результате проведенного анализа подтвердились международные данные о том, что латентность R1 компонента при ХВДП выше, чем у здоровых лиц. Кроме того, выявленные корреляции, между R1 компонентом МР и F-волнами периферических нервов конечностей, позволяют думать о том, что R1 компонент может служить маркером демиели-

низации при ХВДП. Таким образом, при увеличенной латентности R1 компонента и одновременном резком снижении или отсутствии М-ответа с периферических нервов (F-волна отсутствует либо анализ её становится недостоверным) правомочно думать о первично демиелинирующем процессе. Выявлено статистически значимое различие уровней BAFF в сыворотке крови и ЦСЖ у пациентов с ХВДП по сравнению с ГК. Данная особенность свидетельствует об участии в патогенезе ХВДП не только клеточного звена иммунитета (что подтверждается многочисленными исследованиями проведенными ранее), но и гуморального звена. Повышенные уровни BAFF в сыворотке и ЦСЖ свидетельствуют о наличии аутоиммунного компонента в патогенезе заболевания. Поэтому оправдано использование BAFF, как биомаркера аутоиммунного воспаления при ХВДП. Результаты проведенного нами ROC-анализа показали достаточно высокую диагностическую значимость повышенных уровней BAFF как в сыворотке крови так и в ЦСЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хайбуллин Т.И., Хабилов Ф.А., Аверьянова Л.А., Ахмедова Г.М. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия и патогенетически близкие синдромы: диагностика и лечение // Практическая медицина. 2014. №2 (78). С. 21–30.
2. Bick S., Tschernatsch M., Karg A. et al. Intravenous immunoglobulin inhibits BAFF production in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy — a new mechanism of action? // J. Neuroimmunol. 2013. Vol. 256. P. 84–90.

3. Dalakas M.C., Engel W.K. Immunoglobulin and complement deposits in nerves of patients with chronic relapsing polyneuropathy // Arch Neurol. 1980. Vol. 37. P. 637–640.
4. Gross J.O., Johnston J., Mudri S. et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease // Nature. 2000. Vol. 404(6781). P. 995–999.
5. Lin W.Y., Gong Q., Seshasayee D. et al. Anti-BR3 antibodies: a new class of B-cell immunotherapy combining cellular depletion and survival blockade // Blood. 2007. Vol. 110(12). P. 3959–3967.
6. Moore P.A., Belvedere O., Orr A. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator // Science. 1999. Vol. 285(5425). P. 260–263.
7. Ng L.G., Mackay C.R., Mackay F. The BAFF/APRIL system: life beyond B lymphocytes // Moll Immunol. 2005. Vol. 7(42). P. 763–772.
8. Ritter C., Förster D., Albrecht P. et al. IVIG regulates BAFF expression in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // Journal of Neuroimmunology. 2014. Vol. 274. P. 225–229.
9. Sasaki Y., Casola S., Kutok J.L. et al. TNF family member B cell-activating factor (BAFF) receptor-dependent and -independent roles for BAFF in B cell physiology // J Immunol. 2004. Vol. 173(4). P. 2245–2252.
10. Wang W., Litchy W.J., Mandrekar J. et al. Blink reflex role in algorithmic genetic testing of inherited polyneuropathies // Muscle Nerve. 2017. Vol. 55(3). P. 316–322.

REFERENCES

1. Khaibullin T.I., Khabirov F.A., Aver'yanova L.A., Akhmedova G.M. *Prakticheskaya meditsina*. 2014. №2 (78). pp. 21–30. (in Russian)

Поступила 14.05.18.

УДК: 616.85

СХОДСТВО И РАЗЛИЧИЕ АНТИЦИПАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ РАЗНЫХ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ: К ПОСТАНОВКЕ ПРОБЛЕМЫ

Дина Равильевна Тимуца

Казанский государственный медицинский университет, кафедра медицинской психологии,
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: dina-akh@yandex.ru

Реферат. Проведен анализ литературы, рассмотрены основные закономерности нарушения антиципационной деятельности при различных невротических состояниях. В работе представлены современные взгляды на закономерности нарушения антиципационной состоятельности при различных типах невротических расстройств. Исследованиями выявлено, что при невротических расстройствах наблюдаются существенные отклонения вероятностного прогнозирования. Наблюдается снижение антиципационных способностей по всем параметрам (временному, пространственному, личностно-ситуативному). Анализ проблемы искажения восприятия времени пациентом с невротическими расстройствами позволяет предполагать, что временная составляющая антиципационной несостоятельности может являться этиопатогенетически значимым параметром для формирования психической патологии. Исследования, затрагивающие функционирование вероятностного прогнозирования и антиципации при неврозах показали перспективность изучения этих психологических феноменов и проведение терапевтических мероприятий на основе полученных данных.

Ключевые слова: неврозогенез, невротические расстройства, антиципационные механизмы.

THE SIMILARITIES AND DIFFERENCES OF ANTICIPATIVE MECHANISMS IN VARIOUS NEUROTIC DISORDERS (CONCERNING ARTICULATION OF THE PROBLEM)

Dina R. Timutsa

Kazan State Medical University, Department of Medical
psychology, 420012, Kazan, Butlerov Street, 49,
e-mail: dina-akh@yandex.ru

This scientific review presents the analysis of literature; the major regularities of violation of anticipative activities in various neurotic disorders are considered. This paper gives the current concepts on regularities of violation of anticipative activities in various neurotic disorders. With the help of researches it has been revealed that there are significant deviations in probable prognosis during neurotic disorders. There is a decrease in anticipative abilities