

ISSN 1027-4898

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК



ЖУРНАЛ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА

Том XXXIV
выпуск 1—2

Казань «Медицина» 2002

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА
(Основан в 1893 г. профессором В.М. Бехтеревым)

Редакционная коллегия:

Главный редактор М.Ф. ИСМАГИЛОВ

Э.И. БОГДАНОВ, В.И. ДАНИЛОВ, К.Ш. ЗЫЯТДИНОВ, Г.А. ИВАНИЧЕВ, Т.В. МАТВЕЕВА,
Д.М. МЕНДЕЛЕВИЧ (зам. главного редактора), Я.Ю. ПОПЕЛЯНСКИЙ,
Р.А. ЯКУПОВ (отв. секретарь)

Редакционный совет:

Н.Х. АМИРОВ (Казань), А.М. ВЕЙН (Москва), Н.В. ВЕРЕЩАГИН (Москва), П. ВОЛЬФ (Бельсфельд, ФРГ), А.Н. ГАЛИУЛЛИН (Казань), Х.З. ГАФАРОВ (Казань), Е.И. ГУСЕВ (Москва), Т.Б. ДМИТРИЕВА (Москва), А.Л. ЗЕФИРОВ (Казань), Д.М. ЗУБАЙРОВ (Казань), В.А. ИСАНОВА (Казань), И.И. КАМАЛОВ (Казань), А.М. КАРПОВ (Казань), И.В. КЛЮШКИН (Казань), И.А. ЛАТФУЛЛИН (Казань), Ю.Е. МИКУСЕВ (Казань), М.К. МИХАЙЛОВ (Казань), Ю.В. ПОПОВ (С.-Петербург), В.Ф. ПРУСАКОВ (Казань), Е.Л. САЛГАНИК (Гютерслоу, ФРГ), А.А. СКОРОМЕЦ (С.-Петербург), В.В. ТАЛАНТОВ (Казань), В.Д. ТРОШИН (Н.Новгород), Э.Г. УЛУМБЕКОВ (Казань), Р.Г. ФАТИХОВ (Казань), А.И. ФЕДИН (Москва), Ф.А. ХАБИРОВ (Казань), Р.У. ХАБРИЕВ (Москва), В.С. ЧУДНОВСКИЙ (Ставрополь), К. ШИМРИГК (Хомбург, ФРГ), А.А. ШУТОВ (Пермь), Р.Г. ЯМАЛЕЕВ (Казань), К.К. ЯХИН (Казань), Н.Н. ЯХНО (Москва)

Том XXXIV
выпуск 1—2

Казань «Медицина» 2002

НЕВРОЛОГИЯ ХӘБӘРЛӘРЕ

В.М. БЕХТЕРЕВ ИСЕМЕНДӨГЕ ЖУРНАЛ
(Журналга 1893 елда профессор В.М. Бехтерев тарафыннан нигез салынган)

Мөхәррият коллегиясе:

Баш мөхәррир М.Ф.ИСМАГИЛОВ

Э.И. БОГДАНОВ, В.И. ДАНИЛОВ, К.Ш. ЗЫЯТДИНОВ, Г.А. ИВАНИЧЕВ, Т.В. МАТВЕЕВА,
Д.М. МЕНДЕЛЕВИЧ (баш мөхәррир урын басары), Я.Ю. ПОПЕЛЯНСКИЙ,
Р.А. ЯКУПОВ (жаваплы сәркатип)

Мөхәррият шурасы:

Н.Х. ӘМИРОВ (Казан), А.М. ВЕЙН (Мәскәү), Н.В. ВЕРЕЩАГИН (Казан), П. ВОЛЬФ (Бельсфельд, ФРГ), А.Н. ГАЛИУЛЛИН (Казан), Х.З. ГАФАРОВ (Казан), Е.И. ГУСЕВ (Мәскәү), Т.Б. ДМИТРИЕВА (Мәскәү), А.Л. ЗЕФИРОВ (Казан), Д.М. ЗӨБАИРОВ (Казан), В.А. ИСАНОВА (Казан), И.И. КАМАЛОВ (Казан), А.М. КАРПОВ (Казан), И.В. КЛЮШКИН (Казан), И.А. ЛОТФУЛЛИН (Казан), Ю.Е. МИКУСЕВ (Казан), М.К. МИХАЙЛОВ (Казан), В.Ф. ПРУСАКОВ (Казан), Ю.В. ПОПОВ (С.-Петербург), Е.Л. САЛГАНИК (Гютерслоу, ФРГ), А.А. СКОРОМЕЦ (С.-Петербург), В.В. ТАЛАНТОВ (Казан), В.Д. ТРОШИН (Н.Новгород), Э.Г. УЛУМБЕКОВ (Казан), Р.Г. ФАТИХОВ (Казан), А.И. ФЕДИН (Мәскәү), Ф.А. ХӘБИРОВ (Казан), Р.У. ХӘБРИЕВ (Мәскәү), В.С. ЧУДНОВСКИЙ (Ставрополь), К. ШИМРИГК (Хомбург, ФРГ), А.А. ШУТОВ (Пермь), Р.Г. ЖАМАЛБЕЕВ (Казан), К.К. ЯХИН (Казан), Н.Н. ЯХНО (Мәскәү)

XXXIV том

1—2 чыгарылыш

Казан «Медицина» 2002

NEUROLOGICAL BULLETIN

NAMED AFTER V.M.BEKTEREV
(Founded in 1893 by Vladimir M. Bekhterev)

Editorial Board:

Chief editor M.F. ISMAGILOV

E.I. BOGDANOV, V.I. DANILOV, K.Sh. ZIYATDINOV, G.I. IVANICHEV, T.V. MATVEJEVA,
D.M. MENDELEVICH (assistant chief editor), Ya.U. POPELYANSKY, R.A. IAKUPOV (secretary)

Editorial Council:

N.Kh. AMIROV (Kazan), A.M. WEIN (Moscow), N.V. VERESHAGIN (Moscow), P. WOLF (Bilfeld, BRD), A.N. GALIULLIN (Kazan), Kh.Z. GAFAROV (Kazan), E.I. GUSEV (Moscow), T.B. DMITRIEVA (Moscow), A.L. ZEFIROV (Kazan), D.M. ZUBAIROV (Kazan), V.A. ISANOVA (Kazan), I.I. KAMALOV (Kazan), A.M. KARPOV (Kazan), I.V. KLUSHKIN (Kazan), I.A. LATFULLIN (Kazan), U.E. MIKUSEV (Kazan), M.K. MIKHAILOV (Kazan), Yu.V. POPOV (S.-Peterburg), V.F. PRUSAKOV (Kazan), E.L. SALGANIK (Gutersloo, BRD), A.A. SKOROMETZ (S.-Petersburg), V.V. TALANTOV (Kazan), V.D. TROSHIN (N.Novgorod), E.G. ULUMBEKOV (Kazan), G. FATYKHOV (Kazan), A.I. FEDIN (Moscow), F.A. KHABIROV (Kazan), R.U. KNABRIEV (Moscow), V.S. TCHUDNOVSKY (Stavropol), K.SCHIMRIGK (Lingen, BRD), A.A. SHUTOV (Per'm), R.G. YAMALEYEV (Kazan), K.K. IAKHIN (Kazan), N.N. IAKHNO (Moscow)

Volume XXXIV
issues 1—2

Kazan «Medicine» 2002

З.А. Залылова, Э.И. Богданов

КЛИНИКО-МРТ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ БОЛЕЗНИ
КОНОВАЛОВА—ВИЛЬСОНА

Казанский государственный медицинский университет

Р е ф е р а т. Представлены результаты обследования 7 пациентов с болезнью Коновалова—Вильсона и данные литературы о различных вариантах заболевания, полученные путем клиничко-МРТ анализа. Множественные неврологические проявления данного заболевания коррелируют с характерной МРТ картиной — гипointенсивные в T1- и гиперинтенсивные в T2-изображениях очаги в базальных ганглиях, таламусе и зубчатом ядре в виде морды гигантской панды, расширение желудочков, диффузная церебральная и мозжечковая атрофия. При акинетико-ригидном синдроме характерно отсутствие изменений или незначительное расширение желудочков, при дистонии — билатеральное поражение скорлупы, при интенционным треморе и дисметрии — атрофические или очаговые изменения в мозжечке.

З. А. Жәләлова, Э. И. Богданов

КОНОВАЛОВ-ВИЛЬСОН ЧИРЛӘРЕНЕҢ ТӨРЛӨ
ВАРИАНТЛАРЫНА КЛИНИК-МАГНИТЛЫ-
РЕЗОНАНСЛЫ-ТОМОГРАФИК (МРТ) АНАЛИЗ

Без күзәткән Коновалов—Вильсон чире белән авыручы 7 пациентның һәм төрлө варианттагы чирләрнең клиник-МРТга кагылышлы анализының әдәбияттагы белешмәләре китерелгән. Коновалов—Вильсон чире озак еллар буена атипик булырга мөмкин. Мәсәлән, тремор яки дистония (хәтта фокаль) төрөндә, пизофренга охшапшы синдром яки истерик невроз, күрү нервысының гиперсомния, нейропатия төрөндә һ. б. булуы бар. Бу исә диагностикалауны шактый катлауландыра. Күптөрлө неврологиянең барлыкка килүе характерлы МРТ рәвешә — T1 дә гипointенсив һәм T2 дә гиперинтенсив чагылышта чир урыны базаль ганглияләрдә, таламуста һәм “гигант паңда бите”нә охшаган тепле ядрода карреляцияләнә, карынчык киңәюе, диффузияле церебраль һәм кече мида атрофия күзәтелә. Акинетик-ригидлы синдром булганда үзгәрешләрнең булмавы яки карынчыкның аз гына киңәюе хас; дистония булганда — кабыкның билатераль зарарлануы, интенцион тремор һәм дисметриядә кече мида урыны-урыны белән үзгәрешләр барлыкка килә. МРТ бозылуы, клиник симптомнар кебек үк, хелат терапиясә өчен җаваплы.

Z.A. Zalyalova, E.I. Bogdanov

CLINICAL AND MRT ANALYSIS OF DIFFERENT
VARIANTS IN THE KONOVALOV-WILSON'S DISEASE

Seven patients with Konvalov—Wilson's disease are presented and also materials concerning clinical and MRT analysis of the disease different variants are given. Multiple neurologic manifestations correlate with characteristic MRT picture — hypointensive in T1-images and hyperintensive in T2-images and there are foci in basal ganglia, thalamus and dentate nucleus in the form of «giant panda mouth», ventricle dilatation, diffuse, cerebral and cerebella atrophy. In akinetico-rigid syndrome absence of changes or slight ventricle dilatation are characteristic, in dystonia — bilateral hull damage; in intention tremor and dysmetria — atrophic or focal cerebellar changes.

Болезнь Коновалова—Вильсона (БКВ), или Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), — аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение метаболизма меди. Ген заболевания идентифицирован и клонирован. Локализован он в 13-й хромосоме и кодирует фермент, осуществляющий экскрецию меди в желчь и инкорпорацию меди в церулоплазмин [14, 20]. ГЛД — относительно редкое заболевание, ее распространенность составляет 1 на 100 тысяч [16].

Значительный вклад в изучение ГЛД внесли отечественные ученые Н.В. Коновалов (1960) и П.Г. Лекарь (1984). Современная медицина располагает новыми генетическими и нейровизуализационными возможностями, которые дополняют классические клиничко-лабораторные критерии диагностики БКВ. Большинство клинических проявлений БКВ являются результатом аккумуляции меди в различных органах и тканях, в основном в печени, головном мозге, роговице глаза и почках. Этим определяется многообразие клинических проявлений, а следовательно, и трудности ее диагностики.

Клинические проявления БКВ обычно манифестируют во второй-третьей декаде жизни. Возникновение симптомов заболевания до 5 лет и после 30 лет нехарактерно [23]. В возрасте 5—20 лет болезнь начинается чаще с симптомов поражения печени или внутрисосудистого гемолиза, вызывающего печеночную недостаточность, и приводит к летальному исходу в течение 2—7 лет [14]. В более позднем возрасте обычно доминирует неврологическая симптоматика, болезнь протекает медленнее — в течение 10—40 лет [18].

Неврологические проявления развиваются остро или постепенно. Первичные симптомы могут носить стертый характер и проявляться поведенческими нарушениями, снижением познавательных способностей, эмоциональной лабильностью. В дальнейшем появляются

дизартрия, дисфагия, гиперсаливация, тремор, атаксия акинетико-ригидный и псевдобульбарный синдромы. Поначалу тремор может быть двусторонним или односторонним и напоминать эссенциальный или усиленный физиологический, позднее он становится более грубым и трансформируется в тремор по типу биения крыльев. В далеко зашедших, нелеченных случаях состояние усугубляется присоединением спастики, дистонии, эпилептических припадков и флексорных контрактур [1, 2, 14].

Треть больных БКВ имеют только психические и поведенческие нарушения. Выделяют четыре основные категории ментальных расстройств: поведенческие/личностные, аффективные, шизофреноподобные и когнитивные [4]. У половины больных заболевание начинается с симптомов поражения печени — острый печеночный синдром, хронический активный гепатит, цирроз [23]. Изредка первые проявления болезни бывают связаны с поражением почек (нефро-кальциноз, гематурия, нефротический синдром), поджелудочной железы и сердца (кардиомиопатия), рецидивирующим артритом [14].

Накопление меди в роговице — кольцо Кайзера—Флейшера (кольцо К—Ф) в виде пигментации золотисто-коричневого и зеленоватого цвета по периферии роговицы обнаруживается у всех нелеченных больных с неврологическими нарушениями (и лишь у трети больных с изолированными печеночными проявлениями) с помощью щелевой лампы, гониоскопа или в некоторых случаях даже невооруженным глазом [4].

Диагноз устанавливают на основании клинических и лабораторных данных. У 80—90% пациентов снижен уровень плазменного церулоплазмينا — ЦП (менее 0,25 г/л); увеличена экскреция меди с мочой более 100 мкг/сут (в норме — менее 30 мкг/сут); уменьшено общее содержание меди в плазме (в норме — от 0,84 до 1,45 мг/л); увеличена концентрация свободной меди, не связанной с ЦП (в норме — от 0,10 до 0,15 мг/л). При отсутствии кольца К—Ф и неврологической симптоматики прибегают к радиоизотопному исследованию ^{64}Cu или биопсии печени, чтобы определить внутрипеченочное содержание меди [14].

Различают четыре патогенетические стадии БКВ: I — начальная стадия аккумуляции меди в цитозоли гепатоцитов, которая протекает

бессимптомно. При II стадии все связующие участки цитозоля связаны медью, которая начинает откладываться в лизосомах гепатоцитов и возможно ее высвобождение в кровеносное русло. Эти нарушения могут проявляться некрозом гепатоцитов и внутрисосудистым гемолизом печеночными и гематологическими симптомами. В III стадии медь накапливается не только в печени, но и в головном мозге и других внепеченочных тканях, клинические проявления зависят от соотношения аккумуляции меди в тех или иных органах. Типичны неврологические симптомы. Однако если развился неактивный цирроз и накопление меди в мозге медленное, болезнь может протекать асимптомно многие годы. При IV стадии достигается нормализация баланса меди во время хелатной терапии. У некоторых пациентов сохраняются необратимые неврологические и печеночные проявления на фоне органических повреждений, в то время как у начавших лечение вовремя заболевание может носить асимптомный характер [18].

Хелатная терапия D-пеницилламином (купренилом) по 250—500 мг 4 раза в день до еды на ранних стадиях неврологических, печеночных и психических проявлений может привести к практически полному нивелированию симптомов, а в более поздние сроки препятствовать таким серьезным проблемам, как формирование спастики, контрактур и эпилептических припадков. Хотя D-пеницилламин имеет ряд побочных эффектов, и у 20% больных в начале приема препарата обостряются неврологические и психические проявления, хелатная терапия D-пеницилламином остается ведущим методом лечения. При непереносимости D-пеницилламина применяется триентин [22]. При толерантности к D-пеницилламину и к двум предыдущим препаратам в лечении используется цинк. В некоторых странах (например, в Нидерландах) предпочтение отдается цинку [14]. Наряду с медикаментозной терапией необходима диета с ограничением продуктов, богатых медью (печень, рыба, грибы, какао, шоколад, орехи, капуста-брокколи).

Под нашим наблюдением находились 7 больных с БКВ в возрасте от 23 до 44 лет (6 мужчин и одна женщина). Большинство из них были в возрасте 23—30 лет (5 чел.), двое — старше 40. Пациенты впервые были обследованы стационарно, продолжительность заболевания составляла 1—2 года.

Таблица 1

Интервалы значений иммунологических параметров в кластерах

Больные/возраст	Поражение печени	Неврологические и психические симптомы	Лабораторные данные	
			кольцо К—Ф	ЦП, мг/дл (ЕД)
Больной Н., 28 лет	—	эйфория, дизартрия, тремор, хорья	+	10,0
Больной Ф., 28 лет	хр. гепатит в стадии относительной ремиссии	акинетиико-ригидный	+	2,5
Больной Х., 23 лет	хр. гепатит в стадии относительной ремиссии	эйфория, пирамидные, экстрапирамидные, дизартрия	+	7,2
Больной Г., 43 лет	хр. активный гепатит, фиброз	пирамидные, тремор	+	20,0
Больной М., 44 лет	цирроз с признаками портальной гипертензии	дизартрия, пирамидные, акинетиико-ригидный, снижение интеллекта	+	3,6
Больная Г., 30 лет	цирроз, активная фаза в стадии декомпенсации, портальная гипертензия с асцитом	бульбарный, спастика, дистонии, эйфория, снижение интеллекта, контрактуры	+	13
Больной К., 26 лет	—	пирамидные, хорья, нарушение внимания, памяти	+	7,4

В табл. 1 представлены сведения, послужившие основанием для диагностики ГЛД. Все больные имели те или иные неврологические и психические расстройства, лишь у 2 пациентов отсутствовали клинические и лабораторные признаки поражения печени. У остальных же выявлялись печеночные симптомы: у 2 — цирроз печени с признаками портальной гипертензии (у одной пациентки — с декомпенсированной печеночной недостаточностью и выраженным асцитом), у 4 — явления хронического гепатита с той или иной активностью процесса. Снижение уровня ЦП в крови и кольцо К—Ф определялись у всех больных.

Поражение головного мозга характеризовалось сочетанием множества проявлений, отражающих вовлеченность разных систем: гиперрефлексия (у 6), дизартрия (у 4), мозжечковые знаки (у 4), танцующая походка (у 3), тремор по типу биения крыльев (у 3), тремор действия (у 3), постуральный тремор (у 2), хорья (у 2), гиперсаливация (у 2), далее неврологические симптомы были представлены по одному случаю — тремор покоя, тремор головы, миоклонии, акинетиико-ригидный синдром, диффузная мышечная гипотония, зубчатое колесо, дистония, контрактуры. В качестве моносиндрома у одного пациента выявлялся лишь акинетиико-ригидный синдром. Пирамидные проявления по отдельности не встречались.

У большинства пациентов (у 6) отмечалась гиперрефлексия, а в одном, наиболее тяжелом случае, — формирование спастического тетрапареза. Наиболее частыми симптомами БКВ были дизартрия, мозжечковые нарушения в виде интенционного тремора, дисметрии, дисдиадохикинеза, тремор действия и тремор по типу биения крыльев, танцующая походка.

Особенностью БКВ является сочетание различных гиперкинезов у одного и того же пациента. Так, например, у одного из обследованных выявлялись хорейческие гиперкинезы в покое, а при выполнении действий они исчезали и появлялся тремор, резко усиливавшийся при приближении к цели; у другого — постурально-кинетический тремор сочетался с миоклониями покоя. Тремор и хорейческие гиперкинезы носили генерализованный характер с некоторой асимметрией. Только в одном случае тремор распространялся и на область головы. У больного с акинетиико-ригидным синдромом симптомы заболевания распределялись симметрично, брадикинезия преобладала над повышением мышечного тонуса, тремора не определялось, не было и явных постуральных нарушений. У одной из больных течение заболевания носило особенно злокачественный характер. В течение года развилось тяжелое поражение печени и головного мозга. На момент обследования тяжесть двигательных нарушений определялась грубыми генерализованными дискинезиями с захватом мускулатуры лица, бульбарными расстройствами и распространенными флексорными контрактурами с формированием вычурных поз. Контрактуры мускулатуры нижней половины лица привели к появлению гримасы оскала, слюнотечению и невозможности полноценно открывать рот. Ни у одного из обследованных больных не было эпилептических припадков, поражения черепно-мозговых нервов.

МРТ картина головного мозга у больных обследованной нами группы характеризовалась тремя вариантами изображений: а) отсутствие

изменений; б) наличие гиперинтенсивного в Т2- и гипоинтенсивного в Т1- режиме сигнала в базальных ядрах с явлениями умеренной генерализованной атрофии большого мозга и частично мозжечка; в) множественное мелкоочаговое гиперинтенсивное в Т2- режиме поражение базальных ядер. Без патологических изменений выявлена МРТ лишь у одного больного с акинетико-ригидным синдромом. Мелкие множественные очаги в подкорковых образованиях, преимущественно в области ограда, характеризовали МРТ картину больного, клиническим проявлением болезни которого был выраженный тремор (табл. 2). У 4 обследованных с сочетанием множественных неврологических проявлений МРТ признаки поражения головного мозга были достаточно однотипными — гипоинтенсивного в Т2- и гипоинтенсивного в Т1- режимах сигнала в базальных ядрах с явлениями умеренной генерализованной атрофии большого мозга и частично мозжечка.

Клинико-нейровизуализационные сопоставления БКВ, предпринимаемые исследователями, вызывают большой интерес в связи с ее редкостью. Анализ неврологических проявлений у 45 больных, проведенный Oder et al., показал

наличие дисдиадохокинеза (51%), дизартрии (49%), брадикинезии (38%), постурального тремора (31%), тремора по типу биения крыльев (31%), тремора действия (31%), тремора письма (29%), тремора покоя (20%), гипомимии (20%), нарушения ходьбы (18%), гиперсаливации (18%), хорей (13%), тремора головы (13%), дистонии (11%) [18]. Двигательные нарушения типичны для БКВ. Они прогрессируют без специфического лечения и в далеко зашедших случаях включают дистонию, спастичность, эпилептиформные и сгибательные контрактуры [14]. В то же время описаны и более редкие неврологические феномены [6]. БКВ у 21-летнего пациента, подтвержденная лабораторными методами, проявлялась гиперсомнией без каких-либо дополнительных нарушений, а на фоне лечения Д-пеницилламином нивелировалась [12]. У 43-летнего мужчины тяжелое поражение печени, обусловленное БКВ, сочеталось с неуклонно прогрессирующей нейропатией зрительного нерва. Была ли она неврологическим проявлением БКВ или самостоятельным заболеванием, выяснить не удалось [9]. У 39-летнего пациента с БКВ

Таблица 2

Клинико-МРТ сопоставление у больных с ГЛД

Больные/возраст	Неврологические проявления	МРТ признаки головного мозга
Больной Н., 28 лет	Дизартрия, гиперсаливация, диффузная мышечная гипотония, единичные хорейческие гиперкинезы в покое, привычные манипуляции, выраженное в правой руке, усиливаются при движении; высокоамплитудный, среднечастотный кинетический и интенционный тремор в руках, КПП слева с грубой интенцией и дисметрией; танцующая походка	Умеренно гиперинтенс. в Т2- и слабо гипоинтенс. в Т1- изображениях очаговые изменения без четких контуров в переднемедиальных отделах мозжечка, стволе мозга, базальных ядрах; легкое расширение 3-го, 4-го и боковых желудочков, умеренное расширение субарахноидальных пространств
Больной Ф., 28 лет	Себоррея, гипомимия, немодулированная, затухающая речь, поза флексорная, микробазии нет, руки при ходьбе не пендулируют, брадикинезия преобладает над ригидностью, постуральных нарушений и тремора нет	Без патологии
Больной Х., 23 лет	Дизартрия, гиперрефлексия с патологическими знаками, постурально-кинетический тремор, миоклонии покоя и статического характера, дисметрия, дисдиадохокинез, танцующая походка	Умеренно гиперинтенсивные в Т2- и слабо гипоинтенсивные в Т1-изображениях очаговые изменения без четких контуров в базальных ядрах; легкое расширение субарахноидальных пространств, умеренная атрофия коры мозжечка
Больной Г., 43 лет	Гиперрефлексия, выше в левых конечностях, грубый тремор по типу биения крыльев в левой руке, усиливавшийся при целенаправленном действии	Мелкие, множественные, диаметром 1-3 мм гиперинтенсивные в Т2-изображении очаги в области подкоркового серого вещества, преимущественно в проекции ограды
Больной М., 44 лет	Дизартрия, симптом зубчатого колеса, гиперрефлексия, больше справа, крупноразмашистый низкочастотный тремор покоя в руках, головы, меньше в ногах, усиливающийся при движении	МРТ исследование не проводилось в связи с наличием металлических зубных протезов
Больная Г., 30 лет	Дизартрия, дисфагия, тризм, контрактуры мышц нижней половины лица, псевдобульбарный синдром, спастический тетрапарез, флексорные контрактуры конечностей, гиперрефлексия, генерализованные дистонии	В области базальных ядер, особенно в скорлупе, симметрично четкие зоны гиперинтенсивности в Т2- взвешенном изображении; умеренное расширение субарахноидальных пространств, умеренная атрофия коры мозжечка
Больной К., 26 лет	Гиперрефлексия, больше слева, генерализованные хорейческие гиперкинезы, усиливающиеся при движениях, нечеткость при выполнении КПП, танцующая походка	Умеренное расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств, снижение дифференциации серого и белого веществ в Т1- изображении

развились истерические поведенческие нарушения вслед за эпизодом истинного галлюцинаторного бреда, а появившиеся в дальнейшем астазия и дизартрия были расценены как лекарственные [8].

Своевременная хелатная терапия чаще всего позволяет препятствовать дальнейшему развитию БКВ [14]. Однако в ряде случаев назначение пенициллина может усугубить имеющиеся неврологические нарушения или привести к возникновению новых. Так, через 3,5 недели от начала терапии пенициллинам у 37-летнего мужчины с БКВ развился дистонический статус с летальным исходом [25]. Острая генерализованная дистония и акинетико-ригидный синдром с поражением таламуса и моста мозга по МРТ возникли у 3 пациентов после начального приема пенициллина в дозе 125—500 мг с дальнейшим положительным эффектом на его отмену [12]. В этом отношении предпочтительнее назначение триентина или цинка.

Патологоанатомические исследования обнаруживают дегенерацию и образование полостей в области скорлупы, бледного шара, хвостатого ядра, таламуса и несколько реже лобной коры [21]. Среди базальных ганглиев чаще поражается скорлупа [5]. Патология белого вещества и коры мозга нехарактерна и встречается лишь в 10% случаев [4]. Накопление меди в мозге коррелирует с выраженностью неврологических проявлений [11], но медь откладывается во всех структурах мозга в одинаковой степени [4].

Изменения в головном мозге, обнаруженные методом нейровизуализации, сопоставимы с гистологическими находками. КТ выявляет патологию у 50% асимптомных пациентов и у 75% с печеночной дисфункцией. МРТ — более чувствительный метод нейровизуализации на ранних стадиях заболевания и, в отличие от КТ, полностью коррелирует с неврологической симптоматикой. КТ и МРТ картина обычно обратимы под действием специфической терапии (кроме корковой атрофии) [19, 21]. В типичных случаях на МРТ выявляется гипоинтенсивная в T1 щелевидная кайма на границе подкоркового серого и белого вещества наиболее выраженная по контуру скорлупы или значительные, гипоинтенсивные в T1- и гиперинтенсивные в T2-изображениях очаги в базальных ганглиях, таламусе и зубчатом ядре. Такие изменения напоминают морду гигантской панды [10, 17]. Картина нередко дополняется расширением желудочков, чаще передних рогов боковых желудочков, а также диффузной церебральной и мозжечковой атрофией [15].

Сравнение информативности различных методов исследования (МРТ, ЭЭГ, мульти-

скопии) 23 пациентов с БКВ продемонстрировало патологию МРТ картины у 7 из них с неврологической манифестацией, изменение вызванных потенциалов у 7 с неврологическими симптомами и у 4 — с печеночными симптомами. ЭЭГ изменения были зарегистрированы лишь в 3 случаях. Наиболее информативна позитронно-эмиссионная спектроскопия [14]. В 86% случаев выявляется диффузное или фокальное нарушение захвата фотонов. Преимущества спектроскопии очевидны и при сравнительной оценке эффективности лечения различными препаратами [3, 13].

До лечения пенициллинам КТ и МРТ демонстрировали билатеральные изменения в области таламуса и базальных ганглиев, спектроскопия — билатеральную гипоперфузию в таламусе. После лечения КТ и МРТ находки сохранялись, в то время как гипоперфузия уменьшилась [13]. Однако большинство авторов указывают на положительную динамику КТ и МРТ после лечения [14, 19, 21].

Сопоставление неврологических и МРТ данных позволило выделить три варианта БКВ [14]. *Псевдопаркинсонизм* выявляется у пациентов с расширением III желудочка и проявляется ригидностью, брадикинезией, когнитивными расстройствами и депрессией (термин “псевдопаркинсонизм” не совсем точен, правильнее было бы констатировать синдром паркинсонизма). *Псевдосклероз* (синдром Вестфала—Штрюмпеля) имеют пациенты с фокальным поражением таламуса и характеризуются атаксией, постуральным тремором, дизартрией, шизофреноподобным состоянием. *Дискинезия* возникает при поражении скорлупы и бледного шара и сочетается с дизартрией и эйфорией. Однако такое деление весьма условно. На основании анализа 27 случаев БКВ обнаружены корреляции дистонии и МРТ изменений. Дистония была диагностирована у 10 (37%) пациентов, причем у половины из них она была генерализованной, у остальных — сегментарной и мультифокальной. Повреждения скорлупы у пациентов с дистонией выявлялись значительно чаще (80%), чем при других неврологических проявлениях (24%) [24]. В то же время БКВ в виде только психических нарушений (психоза) также может сопровождаться билатеральными изменениями в скорлупе [13] или чечевицеобразном ядре [8]. У больного с галлюцинациями и фациальными дискинезиями МРТ признаки характеризовались гипоинтенсивным сигналом в T2-изображении полосатого тела, задних отделов таламуса и зубчатого ядра [10]. У пациента с гиперсомнией КТ и МРТ были без патологии [7].

Анализ наших наблюдений и данных других исследователей демонстрирует значительную

гетерогенность БКВ как по неврологическим, так и МРТ проявлениям. Безусловно, типично множественное поражение головного мозга с сочетанными психо-эмоциональными и экстрапирамидными нарушениями. Пирамидные симптомы встречаются также часто, но никогда не проявляются самостоятельно. В то же время БКВ может долгие годы протекать атипично, например только в виде тремора или дистонии (даже фокальной), шизофреноподобного синдрома или истерического невроза, гиперсомнии, нейропатии зрительного нерва, что значительно осложняет ее диагностику.

Эпилептические припадки, описываемые ранее как типичные проявления БКВ, ни в наших наблюдениях, ни по данным других авторов последних лет, не встречались.

Множественные неврологические проявления коррелируют с характерной МРТ картиной — гипоинтенсивные в T1- и гиперинтенсивные в T2-изображениях очаги в базальных ганглиях, таламусе и зубчатом ядре в виде морды гигантской панды, расширение желудочков, диффузная церебральная и мозжечковая атрофия. Определенная взаимосвязь прослеживается и при относительно моносимптомных неврологических проявлениях БКВ: при акинетико-ригидном синдроме — отсутствие изменений или незначительное расширение желудочков, при дистонии — билатеральное поражение скорлупы, при интенционным треморе и дисметрии — атрофические или очаговые изменения в мозжечке. МРТ нарушения, как и клинические симптомы, купируются хелатной терапией. Таким образом, наряду с общепринятыми методами диагностики БКВ (клинический, исследование содержания меди и ЦП в биологических средах, кольцо К—Ф), МРТ головного мозга имеет важное диагностическое значение.

Думается, что неврологические и МРТ изменения связаны не только с непосредственным накоплением меди в отдельных областях головного мозга, но и с нарушением участия меди во многих метаболических процессах. Медь — компонент цитохром-С-оксидазы — важной составляющей клеточного дыхания; медь — кофактор Cu/Zn-супероксид-дисмутазы, которая играет ключевую роль в клеточном ответе на оксидантный стресс; она входит в состав допамин-бета-гидроксилазы — значимого фермента в обмене катехоламинов. Вероятно, в этих процессах кроется причина предпочтительного поражения базальных ядер и атрофических изменений коры с возникновением экстрапирамидных и психо-эмоциональных проявлений при БКВ. В то же время нарушения метаболизма меди являются причиной не только ГЛД, но и болезни Альцгеймера и Менкеса.

Проведенное нами исследование и обзор литературы показывают, что несмотря на разнообразие неврологических и других проявлений БКВ, современный клинический анализ и сопоставление с МРТ и лабораторными данными позволяют своевременно диагностировать это редкое заболевание и назначать эффективную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коновалов Н.В. Гепато-церебральная дистрофия. — М., 1960.
2. Лекарь П.Г., Макарова В.А. Гепато-церебральная дистрофия. — Л., 1984.
3. Alanen A., Komu M., Penttinen M. et al. // Br. J. Radiol. — 1999. — Vol. 72(860). — P.749—756.
4. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V. // Medicine. — 1991. — Vol. 71. — P. 139—64.
5. Dening T.R. // Int. J. Psychiatr. Med. — 1991. — Vol. 21. — P.135—48.
6. Donfrid M., Jankovic G., Strahinja R. et al. // Hepatogastroenterology. — 1998. — Vol.45(23). — P.1774—1776.
7. Firneisz G., Szalay F., Halasz P. et al. // Acta Neurol. Scand. — 2000. — Vol. 101(4). — P. 286—288.
8. Gamier H., Diederich N., Pilloy W. et al. // Rev. Neurol. — 1997. — Vol. 153(2). — P.124—128. (Medline, abstract).
9. Gow P.J., Peacock S.E., Chapman R.W. // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 16(6). — P. 699—701.
10. Hitoshi A., Ivata M., Yoshikawa K. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1991. — Vol. 54. — P. 624—626.
11. Horoupian D.S., Sternlieb I., Scheinberg I.H. // Clin. Neuropathol. — 1988. — Vol.7. — P. 62—67.
12. Huang C.C., Chu N.S. // Eur. Neurol. — 1998. — Vol. 39(1). — P.32—37.
13. Imai N., Nozaki H., Miyata K. et al. // No To Shinkei. — 1999. — Medline, Abstract.
14. Jones E.A., Weissenborn K. // J. Neurol. Neurosurg. and Psych. — 1997. — Vol.63. — P. 279—293.
15. Kendall B.E., Pollock S.S., Bass N.M., Valentine L.S. // Neuroradiology. — 1981. — Vol.22. — P. 1—5.
16. Kurzke J.F. Neuroepidemiology. In: C. Braddley et al eds Neurology in Clinical Practice Vol. 1. Butterworth-Heinemann. — 1996. — P. 673—686.
17. Mochizuki H., Kamakura K., Masaki T. et al. // Neuroradiology. — 1997. — Vol. 39(3). — P.171—174.
18. Oder W., Grimm G., Kollegger H., Ferenci P., Schneider B., Deecke L. // J. Neurol. — 1991. — Vol. 238. — P. 281—287.
19. Roh J.K., Lee T.G., Wie B.A. et al. // Neurology. — 1994. — Vol 44. — P.1064—1068.
20. Schilsy M.L. // Hepatology. — 1994. — Vol.20 — P. 529—533.
21. Schwarz J., Antonini A., Kraft E. et al. // Neurology. — 1994. — Vol 44. — P.1079—1082.
22. Sternlieb I., vanden Hamer C.J.A., Morell A.G. et al. // Gastroenterology. — 1973. — Vol. 64. — P. 99—105.
23. Sternlieb I., Scheinberg I.H. Wilson's disease. In: Millward-Sadler G.H., Wright R., Arthur M.J.P. eds. Wright's liver and biliary disease. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders. — 1992. — P.965—975.
24. Svetel M., Kozic D., Stefanova E. et al. // Mov. Disord. — 2001. — Vol. 16(4). — P. 719—723.
25. Svetel M., Stermic N., Pejovic S., Kostic V.S. // Mov. Disord. — 2001. — Vol. 16(3). — P. 568—569.

Поступила 28.02.02.

С. В. Макаров

ПАТОМЕТРИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Самарский государственный медицинский университет

S.V. Makarov

PATHOMETRIC ALGORITHM IN MULTIPLE
SCLEROSIS DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS

A significance of some immunological indices has been studied, used for differential diagnostics of multiple sclerosis and similar nervous system diseases. They had been studied on the basis of pathometric algorithm. 89 patients aged from 17 to 52 were examined which had been diagnosed for multiple sclerosis. In groups of comparison there were 34 patients with encephalomyelo-polyradiculoneuritis and 52 patients with noninflammatory neurologic diseases. The revealed difference in aminoregulation processes in subpopulation of cytotoxic lymphocytes and natural killers predecessors evidences their smaller functional activity and smaller participation in immunological process in encephalomyelo-polyradiculoneuritis compared to that in multiple sclerosis. High discrimination properties of immunologic indices, chosen by pathometric algorithm are based on marker expression changes in lymphocyte membranes when performing test systems with monoamines. It has been most vividly shown in comparison between multiple sclerosis group and noninflammatory neurologic diseases group. Diagnostic tables have been developed, necessary for practical use as an additional clinico-laboratory method in multiple sclerosis diagnostics and in autoimmune character revealing in encephalomyelo-polyradiculoneuritis.

Р е ф е р а т. Рассмотрена значимость ряда иммунологических показателей для дифференциальной диагностики рассеянного склероза и клинически сходных заболеваний нервной системы на основе патометрического алгоритма распознавания. Обследованы 89 больных в возрасте от 17 до 52 лет с достоверным диагнозом рассеянного склероза. Группами сравнения служили 34 пациента с энцефаломиелополирадикулоневритом и 52 пациента с невоспалительными неврологическими заболеваниями. Выявленная разница в процессах аминокислотной субпопуляции цитотоксических лимфоцитов и предшественников натуральных киллеров свидетельствует о меньшей их функциональной активности и участии в иммунопатологическом процессе при энцефаломиелополирадикулоневрите по сравнению с таковой при рассеянном склерозе. Высокие дискриминационные свойства выбранных с помощью патометрического алгоритма иммунологических показателей основаны на изменении экспрессии маркеров мембран лимфоцитов в тест-системах с моноаминами, что особенно наглядно показано между группами больных рассеянным склерозом и невоспалительными неврологическими заболеваниями. Разработаны диагностические таблицы, пригодные для практического использования в качестве дополнительного клинко-лабораторного метода дифференциальной диагностики рассеянного склероза и выявления аутоиммунного характера процесса при энцефаломиелополирадикулоневрите.

С. В. Макаров

ТАРКАУ СКЛЕРОЗНЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЕ
ДИАГНОСТИКАЛАУДА ПАТОМЕТРИК АЛГОРИТМ

Таркау склерозны һәм нерв системасының клиник охшашлы чирләрен патометрик алгоритмын билгеләү нигезендә дифференциаль диагностикалау өчен күптөрле иммунологик күрсәткечнең өнәмияте каралган. Таркау склероз диагнозы дәрәс билгеләнгән 17 яшьтән алып 52 яшькәчә булган 89 авыру тикшерелгән. Энцефаломиелополирадикулоневрит чире белән авыручы 34 пациент, ялкынсымаган неврологик чирләр белән авыручы 52 пациент чагыштыру төркеме булып хезмәт иткән. Цитотоксик лимфодитларның һәм натураль киллерны тудыручыларның субпопуляцияләрен аминокислотлар процессында барлыкка китерелгән аерма, таркау склерозны энцефаломиело-полирадикулоневрит белән чагыштырганда, аның функциональ һәм иммунопатологик процесста катнашу активлыгы аз булуы турында сөйлә. Иммунологик күрсәткечләрен патометрик алгоритмы ярдәмендә сайлап алынган югары дискриминацион үзлекләре лимфодитларның мембран маркерларының экспрессия үзгәрешләренә нигезләнгән. Бу исә таркау склероз һәм ялкынсыну булмаган неврологик чирләр белән авыручы төркемнәр арасында аеруча ачык күрсәтелгән. Таркау склерозны диагностикалау һәм энцефаломиело-полирадикулоневрит вакытында процессның аутоиммун характерын ачыклауның өстәмә клинко-лаборатор методлары сыйфатында гамәли файдаланырга яраклы диагностик таблицалар төзелгән.

К линическая диагностика рассеянного склероза (РС), особенно в начале заболевания, в ряде случаев связана с определенными сложностями. Развитие воспалительного и демиелинизирующего процессов в нервной системе при РС сопровождается иммунным дисбалансом, поэтому проблема клинко-лабораторных иммунологических исследований при нем чрезвычайно актуальна как с точки зрения изучения патогенеза заболевания, так и в плане разработки прикладного аспекта — новых приемов иммунодиагностики, прогнозирования течения иммунопатологического процесса при РС [5, 10].

Особое внимание в работе уделено аминергической регуляции отдельных субпопуляций лимфоцитов, что объясняется важной ролью моноаминергических систем в процессах нейроиммунного взаимодействия и регуляции активности отдельных иммунокомпетентных клеток (ИКК). Биогенные амины задействованы в филогенетически более древнем гуморальном механизме межклеточной интеграции.

В настоящее время известно, что у больных РС имеются селективный дефицит эндогенного серотонина и нарушение его метаболизма [3, 14]. Выявленные изменения позволили коллективу авторов разработать иммунофармакологический тест для диагностики РС [9]. При этом, как утверждают авторы, пол, возраст больных и длительность заболевания не оказывают существенного влияния на информативность теста. Помимо нарушений механизмов серотонинергической регуляции отмечен также дисбаланс катехоламинов в развитии РС [1, 10]. Исследования антител к катехоламинам в крови, в том числе у больных РС [7, 8], показывают, что изменение их уровня является маркером нарушения обмена самих эндогенных катехоламинов. Кроме гуморальных факторов, обнаружены изменения рецепторного аппарата отдельных ИКК у больных РС. Отмечено увеличение плотности бета-адренорецепторов на мононуклеарных клетках крови при прогрессировании РС [15]. Предположена связь между воспалительным процессом и функциональной регуляцией бета-адренорецепторов на мононуклеарных клетках крови. У больных с прогрессивным течением РС Karaszewski J.W. и соавт. (1992, 1993) удалось установить увеличение плотности бета-адренорецепторов на Т-супрессорах. В литературе описана возможность снижения синтеза другого биогенного амина — гистамина у больных РС [11]. Эндогенный дефицит гистамина позволил авторам предложить способ лечения с использованием данного препарата для уменьшения степени неврологического дефицита. Нарушение эндогенной продукции гистамина и связывание H_2 -рецептора может быть вызвано супрессорным влиянием антителозависимой цитотоксичности на олигодендроциты при РС [13]. Отмечено, что цитотоксические лимфоциты при РС более чувствительны к стимулирующему действию гистамина, чем при других неврологических заболеваниях. Аминергическая регуляция иммунологической дисфункции при РС изучена недостаточно. Это создает предпосылки для разработки новых методологических приемов в оценке функциональных свойств ИКК при данной патологии и математических методов, определяющих их значимость в клинко-диагностическом процессе.

Цель настоящей работы: на основе патометрического алгоритма распознавания определить значимость ряда иммунологических

показателей для дифференциальной диагностики РС и клинически сходных заболеваний нервной системы.

Обследованы 89 больных (21 женщина и 68 мужчин) в возрасте от 17 до 52 лет с достоверным диагнозом РС по критериям Poser C. et al (1983). Длительность заболевания составляла от одного года до 15 лет. Степень тяжести заболевания по шкале J.Kurtzke — $3,7 \pm 1,2$ балла. У 52 пациентов наблюдалось ремиттирующее течение, у 37 — прогрессивное (у 6 — первично и у 31 — вторично-прогрессивное). У 34 пациентов 1-й группы сравнения синдромологически определялся энцефаломиело-полирадикулоневрит (ЭМПРН) инфекционно-аллергического или воспалительного генеза. У 52 пациентов 2-й группы сравнения, сопоставимой по возрасту и полу с группой РС, имели место по клинической симптоматике или течению заболевания другие неврологические заболевания (ДНЗ), сходные с РС в процессе своего развития. У больных этой группы не было аутоиммунных и инфекционных заболеваний нервной системы.

Для оценки иммунологического статуса, исследованного у большинства больных неоднократно, использовали сыворотку и мононуклеарные клетки венозной крови, выделенные по общепринятой методике Boyum A. (1968). Субпопуляции лимфоцитов определяли иммуноферментным методом по уровню экспрессии мембранных антигенов: CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD54, CD56, CD95 с использованием моноклональных антител серии ICO НПЦ “Биомедспектр” г. Москва. Антитела к серотонину и норадреналину изучали электрооптическим методом в условных единицах с помощью тест-антигенов (последние были любезно предоставлены сотрудниками лаборатории нейроиммунопатологии НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН Л.А. Башаровой и Л.А. Ветрилэ). Уровень антител Ig G к основному белку миелина определяли с помощью иммуноферментного анализатора и реактивов фирмы «Sigma» (США). В работе также был использован новый методический прием изменения экспрессии поверхностных маркеров различных субпопуляций лимфоцитов по способности этих клеток в тест-системе *in vitro* депонировать и/или высвобождать биогенные амины — адреналин, серотонин, гистамин [6, 4].

В основе патометрической модели и шкалы, оценивающей “степень патологичности”, лежит

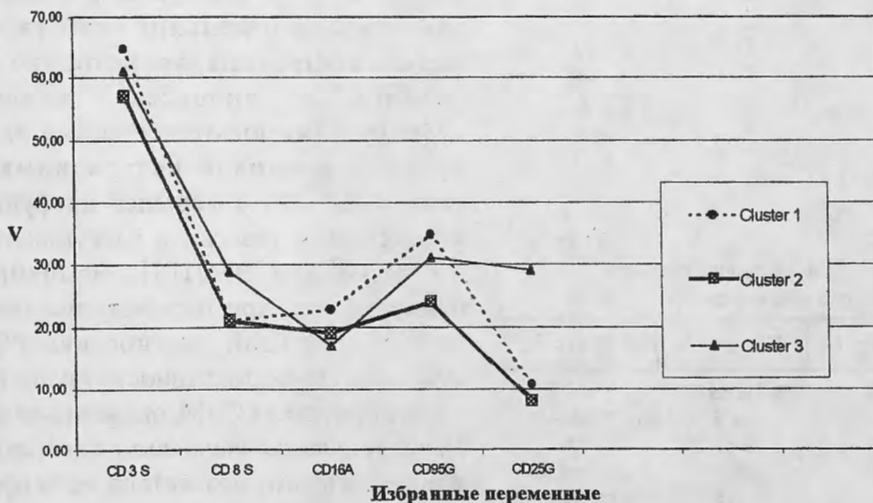
алгоритм распознавания, предложенный А. А. Генкиным и соавт. [2]. По балльной системе, называемой “патами”, измеряют степень отклонения состояния от нормы, она имеет строгую математическую вероятностную базу. Было показано, что при использовании определенной градации каждого признака в диагностической таблице на основе патометрического алгоритма распознавания (ПА), “средний” больной приближается к правильному диагностическому порогу на величину информативности $r(x_{ij})$, равную половине дивергенции по Кульбаку. Информативность градации $r(x_{ij})$ представляется в виде произведения расхождения распределений признака x_i в диапазоне j на пат этого диапазона: $r(x_{ij}) = d(x_{ij}) \cdot p(x_{ij})$. Информативность всего признака $R(x_i)$ равна сумме информативностей всех его градаций:

$$R(x_i) = \sum_j 0,5(P_2 - P_1) \text{Slg} P_2 / P_1$$

Сумму патов $\sum p(x_{ij})$, найденных у больного признаков, сравнивают с пороговыми суммами патов, выбранными в соответствии с допустимым уровнем ошибок. При достижении одного из порогов выносят решение (диагноз).

количество кластеров так, чтобы они были настолько различны, насколько это возможно. Исследования показали, что оптимальное количество кластеров (степень оптимальности определяется величиной критерия Фишера F , показывающей различия между формируемыми кластерами) для рассматриваемых иммунологических показателей, — это 2 или 3. Для конкретного иммунологического показателя в каждой изучаемой группе определяли варианты значений и соответствующие им наблюдения, затем рассчитывали частоты и их соотношения для анализируемых данных. После этого оценивали диагностические коэффициенты для включения в результирующую диагностическую таблицу.

Суммарная информативность признака иммунологических показателей колебалась от 0,12 до 2,65. В результирующую диагностическую таблицу были включены данные со значением признака выше 0,5. Ими оказались относительные показатели субпопуляций лимфоцитов с нагрузкой биогенными аминами (приставка А — с адреналином, G — с гистамином, S — с серотонином): CD3S, CD8S, CD16A, CD95G, CD25G. Эти иммунологические параметры отображены в графике средних значений найденных кластеров (см. рис.).



V — величина средних значений центроидов кластеров.

График средних значений найденных кластеров

Предварительная обработка данных показала преимущественное их несоответствие нормальному статистическому распределению, в связи с этим использовались непараметрические методы анализа. На начальном этапе статистической обработки применяли кластерный анализ, выполненный методом К средних. Данный метод позволяет образовать необходимое

по приведенной методике были проанализированы основные признаки и составлены две диагностические таблицы. Последние позволяют с высокой степенью достоверности (более 75 %) проводить дифференциальную диагностику по простому алгоритму расчета суммы диагностических коэффициентов с последующим сравнением полученного результата с пороговыми

значениями. Например, для дифференциальной диагностики РС и ДНЗ была разработана табл. 1. Для работы с ней необходимо определить отношение иммунологических показателей CD25G, CD3S и CD95G конкретного пациента к номеру кластера (табл.2). Так, у пациента Б. значение CD25G=29% и принадлежит кластеру 3 (интервал значений больше 18), поэтому из табл. 1 выбирали соответствующий коэффициент -3. Значение CD3S=69%, что соответствует кластеру 1 (показатель больше 61), для него вычислен коэффициент -3. Уровень CD95G=31% принадлежит кластеру 1 (интервал значений больше 30), для него диагностический коэффициент равен 1. Сумма полученных коэффициентов $k = (-3 - 3 + 1) = -5$. Решающее правило, вычисленное на основе ПА, для этих групп больных свидетельствует о том, что при сумме ДК меньше 5 пациент относится к группе больных РС, а при сумме ДК больше 5 — к группе с ДНЗ.

Таблица 1

Таблица для дифференциальной диагностики РС и ДНЗ

Иммунологические показатели	Номер кластера	Диагностический коэффициент
CD25G	2	5
CD25G	3	-3
CD3S	1	-3
CD3S	2	-6
CD3S	3	6
CD95G	1	1
CD95G	2	-5
CD95G	3	4

Таблица 2

Интервалы значений иммунологических параметров в кластерах

Параметры, %	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
CD3S	>61	с 59 по 61	<59
CD8S	*	<25	от 25 и более
CD16A	>21	с 18 по 21	<18
CD95G	>30	<27	с 27 по 30
CD25G	*	<18	от 18 и более

* Значение не влияет на диагностическую информативность системы.

Аналогичная таблица была разработана и для дифференциальной диагностики РС и ЭМПРН (табл. 3). Если сумма ДК была меньше 3, то пациент относился к группе больных РС, если больше 3, то к группе больных ЭМПРН.

Патометрический алгоритм распознавания был апробирован на имеющейся выборке пациентов с определением качества диагностики. Соответствие

клиническому диагнозу выявлено в 77,6—85,0 % случаев, несоответствие — в 15,0—22,4 % Неопределенность диагностики не отмечена. Это свидетельствует о высоком диагностическом потенциале данных.

Таблица 3

Таблица для дифференциальной диагностики РС и ЭМПРН

Иммунологические показатели	Номер кластера	Диагностический коэффициент
CD8S	2	4
CD8S	3	-2
CD16A	1	-3
CD16A	2	3
CD16A	3	-2

Как показали наши исследования, отобранные с помощью ПА иммунологические данные в нагрузочных тестах с моноaminaми далеко не случайны. Так, в тест-системе с серотонином и адреналином относительные показатели субпопуляций лимфоцитов с маркером CD 8+ и CD16+ у больных ЭМПРН меньше, чем у пациентов РС ($P < 0,05$). В сравнении с контролем при нагрузке с биогенными аминами у больных РС происходят падение экспрессии маркера CD8+ и повышение маркера CD16+ в среднем на 15—20%. В то же время у больных ЭМПРН аналогичные изменения свойств мембранных маркеров выражены незначительно. Выявленная разница в процессах аминорегуляции субпопуляции цитотоксических лимфоцитов и предшественников натуральных киллеров свидетельствует о меньшей их функциональной активности и участии в иммунопатологическом процессе при ЭМПРН. Необходимо также отметить, что при патометрическом алгоритме дифференциальной диагностики РС и ЭМПРН суммарная информативность такого признака, как уровень антител к ОБМ, оказалась незначительной. Диагностическая значимость антител к серотонину и норадреналину возрастала, если прослеживался аутоиммунный компонент в развитии ЭМПРН: волнообразный характер течения с последующими эпизодами эксацербации, регресс неврологических симптомов только на фоне иммуносупрессивной терапии. Вероятно, это связано с вовлечением в аутоиммунный процесс нейромедиаторных систем и различным характером иммунорегуляторных нарушений при РС и ЭМПРН.

При сравнении больных РС со второй контрольной группой (табл.1) в нагрузочных тестах с биогенными аминами отмечались большие значения относительных показателей лимфоцитов

с маркерами: CD 25 G ($P < 0,001$), CD 95 G, CD 3 C ($P < 0,0001$). Выраженное падение экспрессии маркера CD 3 + в тест-системе с серотонином по сравнению с контролем отмечалось лишь у больных РС. Эта информация подчеркивает важность серотонинергических механизмов регуляции популяции лимфоцитов с Т-клеточным рецептором, имеющих ведущее значение в патогенезе РС. Заслуживает внимания и различная степень гистаминергической регуляции лимфоцитов с маркерами CD 95 (активированные клетки, готовые к апоптозу), CD 25 (клетки, имеющие α -цепь рецептора ИЛ-2). Если под влиянием гистамина уровень экспрессии маркеров лимфоцитов, находящихся на разной стадии активации, у больных РС имеет тенденцию к повышению, то у больных с ДНЗ он снижается. В процессе исследования были также подтверждены данные Merrill J.E. и соавт [13] о большей чувствительности к гистамину субпопуляции цитотоксических лимфоцитов, но суммарная информативность этого признака оказалась меньше 0,5, что исключало его для диагностики. Таким образом, патометрический алгоритм распознавания позволяет интегрально оценивать значимость иммунологических параметров и их дискриминирующие свойства, основанные прежде всего на изменении экспрессии маркеров мембран лимфоцитов в тест-системах с моноаминами. Нагрузочные тесты с биогенными аминами повышают информативность иммунодиагностических исследований при РС.

В результате проведенного исследования на основании ПА распознавания разработаны диагностические таблицы, пригодные для непосредственного использования в практическом здравоохранении в качестве дополнительного

клинико-лабораторного метода дифференциальной диагностики РС и выявления аутоиммунного характера процесса при ЭМПРН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бархатова В. П., Завалишин И.А., Хайдаров Б.Т. // Журн. неврол. и психиатр. — 1998. — № 11. — С. 51—54.
2. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. — Л., 1990.
3. Ковысова А.Ж. Серотониновый обмен при рассеянном склерозе и ретроульбарном неврите: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук — М, 1995.
4. Лавров О.В. Прямое и опосредованное действие биогенных аминов на различные субпопуляции лимфоидных клеток: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Краснодар, 1997.
5. Ларина И.В., Жирнова И.Г., Комелькова Л.В., и др. Материалы X конференции "Нейроиммунология" — СПб., 2001.
6. Макаров С.В., Балмасова И.П. // Сборник научных трудов по материалам итоговой годичной конференции ЦНИЛ — Куйбышев, 1990. — С. 21—24. — Деп. в ВИНИМИ 01.09.90, № 20702.
7. Макаров С.В., Сирота А.И., Подковкин В.Г. Иммунобиохимические изменения нейро-медиаторного балланса у больных с демиелинизирующими заболеваниями нервной системы. / Итоги программы "Десятилетие мозга". Нейроиммунология. — Мат. конф. 24—27 апреля. — СПб., 2000. — С. 76—77.
8. Мягков М.А., Савицкая Ю.А., Трубачева Ж.Н. и др. // Журн. тер. архив. — 1998. — № 4. — С. 43—45.
9. Невоструева О.Н., Шутов А.А. Материалы к Республиканскому рабочему совещанию 23—24 февраля 1999 г. — Ступино — С. 178—179.
10. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. / Под ред. И.А.Завалишина, В.И.Головкина — М., 2000.
11. Gillson G., Wright J.V., DeLack E., Ballasiotes G. // Altern. Med. Rev. — 2000. — Vol.5. — P. 224—248.
12. Karaszewski J.W., Reder A.T., Anlar B. et al. // J. Neuroimmunol. — 1993. — Vol.43. — P. 1—7.
13. Merrill J.E., Mohlstrom C. // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. — 1987. — Vol. 82. — P. 195—201.
14. Sandyk R. // Int.J.Neurosci. — 1995. — Vol.82. — P. 223—242.
15. Zoukos Y., Leonard J.P., Thomaidis T. et al. // Neurol. — 1992. — Vol. 31. — P. 657—662.

Поступила 23.10.01.



А.Т. Заббарова, Э.И. Богданов, М.М. Ибатуллин

КЛИНИЧЕСКИЕ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У МУЖЧИН И
ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Казанский государственный медицинский университет

Р е ф е р а т. Для исследования значимости фактора половых различий при цереброваскулярной патологии проведено сопоставление клинических и магнитно-резонансно-томографических характеристик хронических форм гипертонической ангиоэнцефалопатии у мужчин и женщин. Обследованы 50 мужчин и 35 женщин с клиническими проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии. Выявлено, что у мужчин развитие парезов определяется преимущественно общим объемом поражения вещества головного мозга, а также наличием крупных корково-подкорковых инфарктов, стриокапсулярных инфарктов и инфарктов краевой зоны. У женщин появление когнитивных нарушений обусловлено общим объемом поражения вещества головного мозга. Для развития диффузной формы у мужчин наиболее значимо наличие сопутствующей ишемической болезни сердца, у женщин — продолжительность артериальной гипертонии и уровень артериального давления, а для развития очаговой формы — наличие ишемической болезни сердца.

А. Т. Жәббарова, Э. И. Богданов, М. М. Ибәтуллин

АРТЕРИЯ ГИПЕРТОНИЯСЕ БЕЛӘН АВЫРУЧЫ ИР-
АТЛАР ҺӘМ ХАТЫН-КЫЗЛАРНЫҢ БАШ МИЕНДӨ
КАН ЙӨРӘШЕНЕҢ КЛИНИК ҺӘМ МАГНИТЛЫ-
РЕЗОНАНСЛЫ-ТОМОГРАФИК БОЗЫЛУУ

Цереброваскуляр патология булганда женес аермасы факторының әһемиятен тикшерү өчен ир-атларда һәм хатын-кызларда гипертоник ангио-энцефалопатиянең хроник формаларын клиник һәм магнитлы-резонанслы-томографик характеристикаларын чагыштыру үткәрелгән. Дисциркулятор энцефалопатия чире клиник башланган 50 ир-ат һәм 35 хатын-кыз тикшерелгән. МР-томограммалар визуаль ярымсанлы шкала критерийлары һәм субкортикаль инфарктларны классификацияләү критерийлары нигезендә бәя бирделәр. Ирләрдә парезларның үсеше баш мие матдәләренең гомуми күләме, шулай ук эре баш кабыгы — баш кабыгы асты инфарктларының зона чите стриокапсуляр инфарктлары һәм инфарктлар булуы белән билгеләнүе ачыкланган; хатын-кызларда исә когнитив бозылулар барлыкка килү баш мие матдәсенең зарарлануының гомуми күләме белән билгеләнә. Ирләрдә диффуз формасы үсеше өчен бер үк вакытта — йөрәкнең ишемия чирле булуына, хатын-кызларда — артерия гипертониясенең дөвамлы һәм артерия басымының ни дәрәжәдә булуына бәйле; хатын-кызларда йөрәге ишемия чир белән авырганда бу чирнең билгеле бер урында барлыкка килә.

А.Т. Zabbarova, E.I. Bogdanov, M.M. Ibatullin

CLINICAL AND MRI PECULIARITIES OF CHRONICAL
FORMS OF CEREBRAL CIRCULATION DISORDERS IN
MEN AND WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

It had been performed a correlation of clinical and MRI characteristics of hypertonic angiocellulopathy of cronical forms in men and women. It was done for the purpose of investigating sexual factor significance in cerebrovascular pathology. 50 men

and 35 women who had clinical manifestations of discirculatory encephalopathy have been examined. It was revealed that in men paresis development is manly determined by total volume of brain substance lesion and by presence of large cortical-subcortical infactions, striocapsular infarctions and edge-zone infarctions; in women — cognitive disorders are determined by total volume of brain substance. Diffuse forms are spread in men with accompanying ischemic heart disease, in women — with prolonged arterial hypertension and with high level of arterial pressure. Ischemic heart disease in women is a result of the disease focal form.

Исследования последних лет выявили различную значимость некоторых сосудистых факторов риска для мужчин и женщин. Так, в развитии инсульта для мужчин более значимы курение, употребление алкоголя, кокаина, наличие сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС), перемежающейся хромоты, хронических бронхообструктивных заболеваний, инсулинонезависимого сахарного диабета, изменений на глазном дне, а также физических перегрузок [7, 15, 16, 20], для женщин — возраст, ожирение, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, остеопороз, кальцификация дуги аорты, малая физическая активность [7, 11, 13, 14, 17, 20]. На снижение смертности от цереброваскулярной патологии среди мужчин большее влияние оказывает отказ от курения, а среди женщин — снижение артериального давления (АД) [10]. Установлены следующие клинические различия: у женщин чаще, чем у мужчин, наблюдаются прединсультная деменция [8, 12], постинсультная депрессия [21], а также корреляция депрессии с очагами в левом полушарии [21], афазии с правополушарным поражением [22]. При нейровизуализации у больных с цереброваскулярной патологией очаги в области белого вещества головного мозга имеют место у женщин [24], а лейкоареоз и атрофия мозга — у мужчин [18, 19]. Постинсультное восстановление у мужчин протекает быстрее, с меньшим числом остаточных явлений [7, 25]. Приведенные данные свидетельствуют о значимости половых различий в формировании цереброваскулярной патологии

у мужчин и женщин и, следовательно, о возможности использования этого факта при разработке методов дифференцированной профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. Большинство представленных работ было основано на результатах исследования больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

В настоящее время наряду с инсультами важной медицинской и социальной проблемой являются хронические формы сосудистых заболеваний головного мозга [2, 4]. Широкая распространенность и тяжесть последствий хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК) обуславливают актуальность исследований патогенеза и разработки методов профилактики данной формы цереброваскулярных поражений. Наиболее частой причиной ХНМК является артериальная гипертензия (АГ). Сопоставление данных клинических, патоморфологических и магнитно-резонансно-томографических (МРТ) исследований позволило в настоящее время выделить две основные формы изменений вещества головного мозга, лежащих в основе ХНМК при АГ, — это многоочаговая и диффузная формы гипертонической ангиоэнцефалопатии (ГАЭ) [2].

Целью нашей работы было исследование клинических и МРТ особенностей хронических форм нарушений мозгового кровообращения у мужчин и женщин с АГ.

Таблица 1

Распределение больных по форме цереброваскулярного поражения

Форма цереброваскулярного поражения	Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
ДП	21	42*	8	23
ЛИ	20	40	16	46
БО	9	18	11	31
Всего	50	100	35	100

* Р (ТМФ) = 0,033 для мужчин и женщин с ДП.

Обследованы 85 больных АГ (50 мужчин и 35 женщин) с клиническими проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии [1, 6]. В обследование не включали пациентов с сахарным диабетом, системными воспалительными заболеваниями или выраженными когнитивными нарушениями (менее 25 баллов по данным теста краткого исследования мыслительных способностей) [3]. На основании клинического неврологического и МРТ исследования головного

мозга были выделены следующие группы больных (табл.1): с диффузной формой гипертонической ангиоэнцефалопатии (ГАЭ) — группа ДП, с очаговой формой ГАЭ — группа ЛИ, больные АГ, у которых МРТ исследование не выявило очаговых и диффузных поражений вещества головного мозга, — группа БО. Наличие у пациентов сосудистых факторов риска и сопутствующей патологии оценивали по следующим параметрам [5]: среднее гемодинамическое АД, возраст мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет, курение, содержание общего холестерина крови более 6,5 ммоль/л, семейные случаи раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС, гипертоническая ангиопатия сетчатки, инсульты или транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе. Среднее гемодинамическое АД определяли по формуле: ср. АД = диастолическое АД + 1/3 (систолическое АД — диастолическое АД). Оценивали среднее АД максимальное (при кризах) и так называемое рабочее (уровень нормального самочувствия). МРТ головного мозга (n=85) выполнена на аппаратах фирмы “Bruker” 0.28Т и “Toshiba” 0.5Т в режимах T1, T2, “гидрограмма” и FLAIR. Об изменениях вещества головного мозга, выявленных при МРТ, судили по критериям визуальной полуколичественной шкалы [23] и по классификации субкортикальных инфарктов [9]. Согласно шкале [23], по МР-томограммам головного мозга оценивали число пораженных областей (распространенность), средний размер очагов, суммарный балл поражения. В соответствии с классификацией субкортикальных инфарктов [9] выделяли инфаркты стреокапсулярные, хвостатого ядра, внутренней краевой зоны, бассейна передней ворсинчатой артерии, таламуса, белого вещества, мозжечка, ствола мозга, крупные корково-подкорковые. Статистическую обработку данных производили с использованием параметрических, а также непараметрических критериев: критерий Вилкоксона—Манна—Уитни (U) для определения достоверности количественных различий в непарных выборках, точный метод Фишера (ТМФ) для оценки значимости качественных различий, коэффициент корреляции рангов Спирмена (Лякин Г.Ф., 1990).

Общая характеристика обследованных больных

Симптомы и признаки	Мужчины	Женщины
Возраст, лет	53±14	55±10
Мужчины старше 55 лет, %	36	(34)
Женщины старше 65 лет, %	(18)	14
Длительность АГ, лет	12±9	14±9
Среднее гемодинамическое АД, мм рт.ст. рабочее / при кризах	106±11 / 132±18	105±16/142±23
Курение, %	68*	6
Общий холестерин более 6,5 ммоль/л, %	10	17
Наследственная отягощенность сосудистыми заболеваниями, %	76	79
Ишемический инсульт или ТИА по анамнезу, %	52	46
Дисциркуляторная энцефалопатия: 1 ст./ 2 ст./ 3 ст., %	24 / 50 / 26	26 / 54 / 20
ИБС, %	40	46
Гипертоническая ангиопатия сетчатки: 1 ст./ 2 ст./ 3 ст., %	38 / 46 / 16	37 / 43 / 20
Клиническая неврологическая симптоматика		
плаксивость и нарушение памяти	66	69
пирамидные нарушения	90	89
аксиальные знаки	46*	26
гипокинезия и/или амимичное лицо	32	28
тремор покоя и/или постуральный	34	29
атаксия	58	54
Характер изменений вещества головного мозга		
Расширение ЛПП, % (n)	88 (44)	77(27)
смешанное	70 (35)	34(12)
субарахноидальных пространств	10 (5)	34(12)
желудочков мозга	8 (4)	9(3)
Субкортикальные инфаркты, % (n)	82 (41)	69(24)
стриокапсулярные	66 (33)	37(13)
хвостатого ядра	12 (6)	11(4)
во внутренней краевой зоне	34 (17)	17(6)
в бассейне передней ворсинчатой артерии	16 (8)	9(3)
в таламусе	20 (10)	20(7)
в белом веществе	44 (22)	51(18)
в мозжечке	10 (5)	17(6)
в стволе мозга	22 (11)	26(9)
Отсутствие диффузных и очаговых МРТ-поражений вещества головного мозга, % (n)	18 (9)	31(11)
Лейкоареоз, % (n)	42 (21)	23(8)
Крупные корково-подкорковые инфаркты, % (n)	12 (6)	11(4)

* $P < 0,05$ для групп мужчин и женщин.

Общая характеристика больных представлена в табл. 2. Как следует из табл. 2, в обследованных группах мужчин и женщин с АГ, за исключением большего числа курящих среди мужчин, в целом не выявлялось значимых различий как в распределении основных факторов риска развития сосудистых осложнений АГ, так и в выраженности изменений сосудов глазного дна и в частоте клинических проявлений сосудистой патологии (% лиц с ИБС, с инсультами, с различными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии). В этой связи достоверно большая частота диффузной формы ГАЭ среди мужчин с АГ по сравнению с таковой у женщин (табл. 1) подтверждает большую уязвимость мужчин с АГ в отношении развития цереброваскулярной патологии.

Классификация всего обследованного массива больных не только по половому признаку, но и по МРТ-форме поражения головного мозга позволила

оценить значимость каждого из изученных факторов риска при цереброваскулярном поражении (табл.3). Также было установлено, что в группе мужчин с АГ пациенты, у которых МРТ исследование выявило расширение ликворопроводящих путей (ЛПП), в отличие от пациентов без этих изменений, были старше (соответственно 56 и 37 лет; $P < 0,01$, U), с более высоким средним гемодинамическим рабочим АД (соответственно 107 и 94 мм рт.ст.; $P < 0,01$, U) и чаще страдали ИБС ($P=0,038$, ТМФ). Пациенты с наличием прогностически неблагоприятных очагов в веществе головного мозга (58%), то есть больших корково-подкорковых, крупных стриокапсулярных, в области хвостатого ядра, сливных во внутренней краевой зоне или лейкоареоза, в отличие от пациентов с другими вариантами сосудистого поражения мозга, были также старше (соответственно 59 и 47 лет; $P < 0,01$, U), чаще страдали ИБС ($P=0,002$, ТМФ). Женщины с АГ,

КЛИНИЧЕСКИЕ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

у которых МРТ исследование выявило расширение ЛПП, в отличие от пациенток без этих изменений, были также старше (соответственно 56 и 47 лет; $P < 0,05$, U), с более высоким средним гемодинамическим рабочим АД (соответственно 108 и 97 мм рт.ст.; $P < 0,05$, U). Пациенты с наличием прогностически неблагоприятных очагов в веществе головного мозга, в отличие от лиц с другими вариантами сосудистого поражения мозга, были старше (соответственно 58 и 51 год; $P < 0,05$, U).

Таблица 3

Значимость сосудистых факторов риска, при различных формах ГАЭ

Факторы риска	Мужчины			Женщины		
	ДП	ЛИ	БО	ДП	ЛИ	БО
Возраст, лет	60	52*	44*	56	57	51
Длительность АГ, лет	11	12	12	21	15	11*
Среднее гемодинамическое АД, мм.рт.ст						
рабочее	107	106	104	116	107	96 ¹
при кризах	135	129	132	151	148	129 ¹
Курение, %	52	75	44	0	13	0
Наследственная отягощенность, %	62	80	89	75	88	82
ИБС, %	67	25**	11**	38	75	9 ²

* $P < 0,05$ по сравнению с данными группы ДП,

** $P < 0,008$ — группы ДП, ¹ $P < 0,05$ — групп ЛИ и ДП,

² $P < 0,001$ — группы ЛИ.

Сопоставление клинической неврологической симптоматики с сосудистыми факторами риска позволило нам определить следующее. Мужчины с АГ, у которых выявлялись аксиальные знаки, были старше (соответственно 59 и 49 лет; $P < 0,05$) и чаще страдали ИБС (соответственно 55% и 25%; $P = 0,022$). Больные с нарушенными когнитивными функциями были старше пациентов с сохраненными когнитивными функциями (соответственно 60 и 49 лет; $P < 0,05$). Не обнаружено различий в распределении сосудистых факторов риска между пациентами с парезами, экстрапирамидными или мозжечковыми нарушениями и соответствующими подгруппами пациентов без этих нарушений. В группе женщин с АГ выявлено иное распределение сосудистых факторов риска: в подгруппах с различной неврологической симптоматикой не обнаружено различий в распределении сосудистых факторов риска между пациентами с когнитивными нарушениями или аксиальными знаками и пациентами без этих нарушений. В то же время наличие парезов сочеталось с достоверно более

высокими значениями среднего гемодинамического давления как рабочего (112 и 102 мм рт.ст., $P < 0,05$), так и максимального (154 и 136 мм рт.ст., $P < 0,01$), а наличие экстрапирамидных нарушений — с более старшим возрастом (59 и 50 лет; $P < 0,01$).

Сопоставление клинической и нейровизуализационной классификаций ХНМК у больных АГ представлено в табл. 4. Клинические неврологические проявления у больных АГ в целом соответствовали структурным изменениям, обнаруженным при МРТ головного мозга. В то же время вопрос о структурной основе клинической симптоматики, выявляемой у пациентов группы БО, вероятно, может стать предметом отдельных исследований.

Таблица 4

Выраженность клинического неврологического дефицита в группах больных АГ

Стадия ДЭ, %	Мужчины				Женщины			
	ДП	ЛИ	БО	всего	ДП	ЛИ	БО	всего
ДЭ1	8	58	34	100	0	43	57	100
ДЭ2	40	40	20	100	14	52	34	100
ДЭ3	77	23	0	100	72	29	29	100

Таблица 5

Взаимосвязь клинических и МРТ характеристик ХНМК у мужчин (m) и женщин (f) с АГ

Характеристика изменений, выявленных при МРТ головного мозга	Клиническая симптоматика			
	центральные парезы	аксиальные знаки	синдром паркинсонизма	когнитивные нарушения
Объем поражения мозга	m	mf		f
Число пораженных областей	m	mf		
Субкортикальные инфаркты				
стриокапсулярные	m		f	f
хвостатого ядра		f	f	
во внутренней краевой зоне	m			
в таламусе		f		
в стволе мозга		f		
Лейкоареоз		mf		
Крупные корково-подкорковые инфаркты	m			

Установлен ряд клинико-МРТ зависимостей (табл. 5). В группе мужчин с АГ: у пациентов с парезами, в отличие от пациентов без них, чаще имели место стриокапсулярные инфаркты ($P = 0,012$, ТМФ), инфаркты внутренней краевой зоны ($P = 0,029$, ТМФ) и крупные корково-подкорковые инфаркты ($P = 0,04$, ТМФ), а также был больше средний объем поражения головного

мозга (соответственно 16 и 9 баллов; $P < 0,01$, U) и число пораженных областей мозга (соответственно 5 и 3; $P < 0,05$, U). У пациентов с аксиальными знаками, в отличие от пациентов без этих признаков, был больше объем поражения головного мозга (соответственно 13 и 9 баллов; $P < 0,05$, U), число пораженных областей мозга (соответственно 5 и 3; $P < 0,01$, U), а также чаще наблюдался лейкоареоз ($P=0,012$, ТМФ). В группе женщин с АГ была выявлена иная зависимость между рядом клинических и МРТ-параметров: в подгруппе пациенток с экстрапирамидными нарушениями (с брадикинезией, ригидностью и/или тремором покоя), в отличие от пациентов без этих нарушений, чаще наблюдались инфаркты хвостатого ядра ($P=0,027$, ТМФ) и лакунарные инфаркты в скорлупе чечевицеобразного ядра ($P=0,007$, ТМФ). У пациенток с аксиальными знаками, в отличие от пациенток без этих признаков, был также больше средний объем поражения головного мозга (соответственно 20 и 6 баллов; $P < 0,01$, U) и число пораженных областей мозга (соответственно 7 и 2; $P < 0,05$, U), а также чаще наблюдались инфаркты хвостатого ядра ($P=0,003$, ТМФ), таламуса ($P=0,001$, ТМФ); ствола мозга ($P=0,025$, ТМФ) и лейкоареоз ($P=0,049$, ТМФ). У пациентов с нарушением когнитивных функций чаще определялись лакунарные инфаркты в скорлупе чечевицеобразного ядра ($P=0,046$, ТМФ) и был больше средний объем поражения вещества головного мозга (соответственно 15 и 5 баллов; $P < 0,05$, U).

Таким образом, взаимосвязь сосудистых факторов риска, клинических и магнитно-резонансно-томографических характеристик хронических форм нарушений мозгового кровообращения при АГ различается по половому признаку: у мужчин развитие парезов определяется преимущественно общим объемом поражения вещества головного мозга, а также наличием крупных корково-подкорковых инфарктов, стриокапсулярных инфарктов и инфарктов краевой зоны, а у женщин появление когнитивных нарушений обусловлено общим объемом поражения вещества головного мозга. Значимость сосудистых факторов риска развития отдельных форм ГАЭ у мужчин и женщин различается: для развития диффузной формы у мужчин наиболее значимо наличие сопутствующей ишемической болезни сердца, у женщин — продолжительность АГ и уровень АД, а для развития очаговой формы — наличие ИБС. При проведении профилактических мероприятий к группе риска по развитию наиболее прогности-

чески неблагоприятной диффузной формы сосудистого поражения головного мозга у больных АГ следует относить мужчин с сопутствующей ИБС, а также женщин с высоким уровнем среднего гемодинамического АД (116 мм рт. ст., или 149/100 мм рт.ст.) на фоне удовлетворительного самочувствия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцев Е.М. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1998. — № 1. — С. 45—48.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. — М., 1997.
3. Захаров В.В., Домулин И.В. Диагностика и лечение нарушений памяти и других высших мозговых функций у пожилых. / Метод. реком. — М., 1997.
4. Мартынов М.Ю. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность и ишемический инсульт.: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2000.
5. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации. — Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям // Клин. фармакол. терапия. — 2000. — № 3. — С. 5—30.
6. Шмидт Е.В. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1985. — № 9. — С. 1281 — 1291.
7. Arboix A., Oliveres M., Garcia-Eroles L. et al. // Eur. Neurol. — 2001. — Vol. 45. — P. 199—205.
8. Barba R., Castro M.D., del Mar Morin M. et al. // Cerebrovasc. Dis. — 2001. — Vol. 11. — P. 216—224.
9. Donnan G.A., Norrving B., Bamford J.M., Bogousslavsky J. Classification of subcortical infarcts. In: Lacunar and other subcortical infarctions. / Ed. G.Dnnan et al. — Oxford, 1995. — P. 233—237.
10. Guallar Castillon P., Rodriguez Artalejo F., Banegas Banegas J.R. et al. // Neuroepidemiology. — 1997. — Vol. 16. — P. 116—123.
11. Hart R.G., Pearce L.A., McBride R. et al. // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 1223—1229.
12. Henon H., Pasquier F., Durieu I. et al. // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 2429—2436.
13. Iribarren C., Sidney S., Sternfeld B., Browner W.S. // J.A.M.A. — 2000. — Vol. 283. — P. 2810—2815.
14. Jorgensen L., Engstad T., Jacobsen B.K. // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 47—51.
15. Kaufman M.J., Levin J.M., Maas L.C. // Biol.Psychiatry. — 2001. — Vol. 49. — P. 774—781.
16. Kocczynski J., Janeczko D., Lewandowski Z. et al. // Pol.Arch.Med.Wewn. — 1998. — Vol. 100. — P. 236—244.
17. Lamassa M., Di Carlo A.A., Pracucci G. et al. // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 392—398.
18. Longstreth W.T., Diehr P., Manolio T.A. et al. // Arch.Neurol. — 2001. — Vol. 58. — P. 635—640.
19. Meyer J.S., Rauch G.M., Rauch R.A. et al. // Ann.N.Y.Acad.Sci. — 2000. — Vol. 903. — P. 411—423.
20. Nakayama T., Date C., Yokoyama T. et al. // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 45—52.
21. Paradise S., Robinson R.G. // J.Neurops.Clin.Neuosci. — 1998. — Vol. 10. — P. 41—47.
22. Pedersen P.M., Jorgensen H.S., Nakayama H. et al. // Ugeskr.Laeger. — 1997. — Vol. 17. — P. 1109—1113.
23. Scheltens P., Barkof F., Leys D. et al. // J.Neurol.Sci. — 1993. — Vol. 114. — P. 7—12.
24. Uehara T., Tabuchi M., Mori E. // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 378—382.
25. Wyller T.B., Soding K.M., Sveen U. et al. // Clin.Rehabil. — 1997. — Vol. 11. — P. 171—179.

Поступила 12.02.02.

Э.С. Зиннатуллина, Ф.В. Тахавиева, Э.И. Богданов

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИОФАСЦИАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ГЕМИПАРЕЗАМИ

Казанский государственный медицинский университет

Р е ф е р а т. Миофасциальный болевой синдром, развивающийся у больных с церебральными гемипарезами, затрудняет реабилитационное лечение. Выявленные особенности формирования и локализации МБС могут быть использованы в разработке программ реабилитации больных с постинсультными гемипарезами и гемиплегиями.

Э. С. Зиннатуллина, Ф. В. Тахавиева, Э. И. Богданов

ЦЕРЕБРАЛЬ ГЕМИПАРЕЗ БЕЛӘН АВЫРУЧЫЛАРНЫҢ МИОФАСЦИАЛЬ АВЫРУ СИНДРОМЫНА КЛИНИК ХАРАКТЕРИСТИКА

Церебраль гемипарез белән авыручылардан миофасциаль авыру синдромы таралуы реабилитация дөвасын кыенлаштыра. МБСның формалашу һәм аны дөвалау үзгәчлекләрен постинсульт гемипарезлары һәм гемиплегиаләре белән чирләүчеләрне реабилитацияләү программасын тәзүдә файдаланырга мөмкин.

E.S.Zinnatullina, F.V. Takhavieva, E.I. Bogdanov

CLINICAL CHARACTERISTICS OF MYOFASCIAL PAIN-DISFUNCTION SYNDROME IN PATIENTS WITH CEREBRAL HEMIPARESIS

Myofascial pain-dysfunction (MPDS) syndrome, proceeding in patients with cerebral hemiparesis hinder rehabilitation therapy. Revealed peculiarities in formation and localization of MPDS can be used in rehabilitation programmes development for patients with postinsult hemiparesis and hemiplegia.

Двигательные нарушения после перенесенного инсульта представляют собой одну из наиболее частых причин тяжелой инвалидизации больных, в связи с чем реабилитация больных с церебральными гемисиндромами является актуальной задачей неврологии и восстановительной медицины. По данным ВОЗ, в Европе ежегодно переносят инсульт более одного млн человек. Частота инвалидизации больных достигает 60%, в постороннем уходе нуждаются 20% больных и только 20% лиц возвращаются к трудовой деятельности [11]. При этом если у 20% пациентов нарушенные функции восстанавливаются спонтанно либо не утрачиваются вовсе, то 80% больных нуждаются в реабилитации.

Многочисленные публикации отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют об определенных успехах лечения постинсультных двигательных нарушений [1, 7, 10]. Вместе с тем при центральных парезах и параличах роль вторичных миалгических феноменов [5, 9, 27], формирующихся в мышцах паретичных конечностей и затрудняющих восстановление двигательных функций, изучена недостаточно. В этой связи представляло интерес исследование особенностей формирования миофасциальных болевых синдромов у больных с церебральными гемиплегиями.

Боли, контрактуры и трофические изменения паретичных конечностей, присоединяющиеся в позднем периоде болезни, при постинсультной гемиплегии привлекают внимание специалистов в связи с тем, что они отягощают течение основного заболевания, ограничивают движения, препятствуют проведению восстановительных мероприятий [1, 10].

Боли в паретичных конечностях связывают с различными факторами как центрального, так и периферического генеза. Центральные механизмы относили к поражению зрительного бугра и его связей с теменной областью [2, 3]. Другие авторы считали одной из причин возникновения боли в конечностях при постинсультных гемиплегиях ограничение движений и повышение мышечного тонуса [3, 13, 16].

В современных публикациях мышечные боли рассматриваются с позиций концепции миофасциального болевого синдрома (МБС), для которого характерно в классическом варианте наличие триггерных точек (ТТ) [4, 8, 22, 27]. Миофасциальная ТТ — пальпируемое образование, расположенное обычно в пределах “тугого тяжа” заинтересованной мышцы и обладающее повышенной чувствительностью при давлении на него [4, 5, 8, 27]. Стимуляция ТТ приводит к локальному вздрагиванию и вызывает боль в удаленном от давления, но в строго определенном

месте [5, 27]. Однако попытки идентифицировать характерные гистологические [4, 8, 9, 21], биохимические [27] или радиологические [4, 8] изменения в области ТТ определенного результата не дали. Посредством электронной микроскопии было отмечено наличие незначительного некроза миофибрилл [24], митохондриальных изменений миелиновых телец [17], извитости базальной мембраны [14], включений липофуцина [21], атрофии волокон типа I и "изъеденных молью" волокон типа II [25]. Все эти признаки являются неспецифичными, однако находятся в соответствии с фактором локальной гипоксии [21, 27], которая служит центральным пунктом одной из моделей патогенеза.

Рассматриваются несколько основных теорий патогенеза миофасциальной боли [4, 5, 8, 12, 15, 17, 18, 19, 23, 24, 27, 28].

Под нашим наблюдением находились 100 больных (мужчин) в возрасте от 29 лет до 71 года с церебральными гемисиндромами. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 92 пациента, черепно-мозговую травму (ЧМТ) — 8. По давности заболевания больные распределялись следующим образом: острый период заболевания (до 3 мес) был у 37 больных, ранний восстановительный (от 4 до 6 мес) — у 23, поздний восстановительный (от 7 до 12 мес) — у 23, последствия заболевания (более одного года) — у 17. В качестве контроля нами была выбрана здоровая сторона.

При обследовании больных проводили детальную оценку объема активных и пассивных движений в суставах конечностей (в градусах), мышечного тонуса (в степенях) и мышечной силы (в степенях), трофических нарушений в паретичных конечностях, чувствительных нарушений.

Двигательные нарушения у обследованных были оценены следующим образом: в верхней конечности парез легкой степени определялся у 4% больных, умеренной — у 25%, выраженной — у 30%, пареза — у 32%, в нижней конечности — соответственно по степеням у 12%, у 41%, у 30% и у 8%. У 9% больных в нижней конечности парезов не было.

Таким образом, у больных преобладал парез в верхней конечности (грубый парез + пареза — у 62%).

По выраженности мышечного тонуса в паретичных конечностях больные распределялись следующим образом: в верхней конечности — гипотония у 14% больных, нормотония у 4%,

гипертонус I ст. у 47%, гипертонус II ст. у 22%, гипертонус III ст. у 2%, в нижней конечности — соответственно по степеням у 19%, у 4%, у 60% и у 7%.

Детальное обследование миофасциальных ТТ проводилось по критериям, предложенным Travell J. (1983): а) локализация; б) продолжительность активности; в) выраженность активности (по 3-балльной системе) — слабая (1 балл) болезненность, о которой судили по словесному отчету; умеренная (2 балла), на которую больной реагировал местной ориентировочной и/или мимической реакцией; резкая (3 балла), сопровождавшаяся общей ориентировочной реакцией больного; г) наличие пальпируемого мышечного тяжа вблизи с ТТ, д) вызывание локального судорожного ответа и "симптома прыжка"; е) наличие в так называемой отраженной зоне глубокой болезненности и вегетативных проявлений.

Реабилитационный потенциал и независимость больных в повседневной жизни оценивали по предложенной нами детальной схеме с использованием различных шкал и систем оценок: индекс Barthel (в 100 баллах), шкала AdL — индекс независимости в активностях повседневной жизни; шкала самооценки тревоги и депрессии Цунга для оценки уровней тревоги и депрессии.

Нами выявлено, что у больных с церебральными гемипарезами МБС возникает, как правило, в первые недели после инсульта на фоне нарастания спастичности в парализованных конечностях (в 93% наблюдений). По количеству ТТ в паретичных конечностях было выявлено следующее распределение больных: в верхней конечности — 1 ТТ у 7%, 2 ТТ у 42%, 3 ТТ у 30%, 4 и более ТТ у 11%, в нижней конечности — соответственно у 27%, у 28%, у 12%, у 2%. У 31 больного активных ТТ в нижней конечности не обнаружилось.

Наиболее часто миофасциальные ТТ локализовались в плечевой области: *m. deltoideus* (в 96% наблюдений), *m. biceps brachii* (в 92%), *m. triceps brachii* (в 53%), *m. trapezius* (в 44%), *m. pectoralis major* (в 25%), *m. teres major* (в 18%). В нижней конечности ТТ располагались в области переднелатеральной поверхности бедра — *m. rectus femoris* (в 46% наблюдений), *m. vastus lateralis* (в 42%) и в ягодичной области — *m. gluteus major* (в 27%), *m. tensor fasciae latae* (в 12%).

Степень болезненности ТТ варьировала от грубой степени до слабой и коррелировала с

длительностью возникновения заболевания и выраженностью спастичности. Так, в остром периоде резкая степень болезненности ТТ в верхней конечности наблюдалась у 78,4% больных, в нижней не отмечалась, умеренная — соответственно у 21,6% и у 37,9%, слабая — в верхней отсутствовала, а в нижней была у 63,1%. В раннем восстановительном периоде заболевания в верхней конечности отмечалась преимущественно грубая степень болезненности ТТ (у 100%), а в нижней — умеренная (у 73,8%) и слабая (у 26,2%). При длительности заболевания более 6 месяцев в верхней конечности имели место грубая (в 52,5% наблюдений) и умеренная (в 47,5%) степени болезненности ТТ, в нижней конечности — грубая (в 50%), умеренная (в 26,3%) и слабая (в 8%).

В большинстве случаев (73%) в верхней конечности выявлялась зона глубокой болезненности и с вегетативными проявлениями — так называемая отраженная зона. Она локализовалась преимущественно в области переднемедиальной поверхности предплечья и в области лучезапястного сустава, что также подтверждают данные Travell J., Simons D., (1989). В нижней конечности зона отраженной болезненности встречалась реже (в 37,4%) и располагалась в области переднемедиальной поверхности голени и стопы. В здоровых конечностях, обследованных нами в качестве контроля, активных ТТ выявлено не было, что свидетельствует о важной роли центральных нарушений регуляции функций мышц в развитии МБС.

Полученные нами данные позволяют судить об особенностях формирования МБС у больных с церебральными гемипарезами. Как любой болевой синдром, МБС осложняет течение заболевания и затрудняет восстановительную терапию, усиливая спастичку и ограничивая объем активных движений. Выявленные особенности формирования и локализации МБС могут быть использованы в разработке программ реабилитации больных с постинсультными гемипарезами и гемиплегиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин М.М., Иноземцева А.С., Ткачева Г.Р. Лечебная гимнастика при параличах и парезах органического происхождения. — М., 1961.
2. Боголепов Н.К. Нарушение двигательных функций при сосудистых поражениях головного мозга. — М., 1953.
3. Ван Синь Де. Болевой синдром при гемиплегиях сосудистого происхождения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1956.

4. Заславский Е.С. // Клини. мед. — 1976. — Т.4. — №5. — С. 7—13.
5. Иваничев Г.А. Болезненные мышечные уплотнения. — Казань, 1990.
6. Лернер Л.С., Плечелопаточный периартроз у больных с постинсультными гемипарезами и его динамика при электростимуляции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Казань, 1980.
7. Новикова В.П. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1971. — № 5. — С. 678—682.
8. Попелянский Я.Ю. Вертеброгенные заболевания нервной системы. — Казань, 1981.
9. Попелянский Я.Ю., Богданов Э.И., Хабиров Ф.А. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1984. — Т. 84. — №7. — С. 1056—1061.
10. Столярова Л.Г., Ткачева Г.Р. Реабилитация больных с постинсультными двигательными расстройствами. — М., 1978.
11. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., Мельничук П.В. Болезни нервной системы. /Руководство. — М., 1995.
12. Award E.A. // Arch. Phys. Med. — 1973. — Vol. 54. — P. 440—453.
13. Bateman J.E. The Shoulder and Neck. W.B.Saunders. — Philadelphia, 1972 /
14. Bistevins R., Awad E.A. // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1981. — Vol. 62. — P. 74—83.
15. Brucini M., Duranti R., Galletti R., Pantaleo T., Zucchi P.L. // Pain. — 1981. — Vol. 10. — P. 57—66.
16. Budinova-Smela I., Fruntova A., Slepicka I. // Neurol. — 1960. — Vol. 23. — P. 176—181.
17. Fassbender H.G. Pathology of Rheumatic Diseases. — Springer-Verlag, New York, 1975.
18. Hubbard D., Berkoff G. // Spine. — 1993. — Vol. 18. — P. 1803—1807.
19. Ignelzi R.I., Atkinson J.H. // Neurosurgery. — 1980. — Vol. 6. — P. 577—583.
20. Melzack R. // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1981. — 62. — P. 114—117.
21. Miehke K., Schluz G., Eger W. // Z. Rheumaforsch. — 1960. — Vol. 19. — P. 310—330.
22. Porta M. Treatment of miofascial Pain by injection with Botulinum Toxin. — Bollington, 1997.
23. Procacci P., Zoppi M. // Pain. — 1981. — Suppl.1,6.
24. Schmalbruch H. // Brain. — 1973. — Vol. 96. — P. 637—640.
25. Shore N. A. Occlusal Equilibration and temporomandibular Joint Dysfunction. J. B. Lippincott. — Philadelphia, 1959.
26. Sola A.E., Rodenberger M.L., Gettys B. B. // Am. J. Phys. Med. — 1955. — Vol. 34. — P. 585—590.
27. Тревелл Дж. Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли/ Пер. с англ. — М., 1989.
28. Zimmermann M., Albe-Fessard D. G., Cervero F. Et al. Recurrent persistent pain: mechanisms and models, group report. In: Pain and Society, edited by H.W. Kosterlitz, L.Y.Terenius, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 1980.

Поступила 25.03.02.



Е.В.Старых

ДОЗИРОВАННОСТЬ ГИПОКСИЧЕСКИХ
СТИМУЛЯЦИЙ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Р е ф е р а т. Предполагается, что путем гипоксических стимуляций в мозге можно создать альтернативную эпилептическому очагу детерминанту. Определена оптимальная продолжительность курса гипоксических стимуляций, когда альтернативная детерминанта уже сформировалась, но не превратилась в патологическую. Выявлено, что в процессе адаптации к гипоксии наблюдается повышение спектральных мощностей основных ритмов ЭЭГ с достижением максимума главным образом к 20-му сеансу адаптации. После 25 сеансов тренировок их мощности несколько понижаются, что может свидетельствовать о некотором угнетении биоэлектрической активности. Оптимальные сроки адаптации к гипоксии у больных с эпилепсией не должны превышать 20 сеансов.

Е. В. Старых

ЭПИЛЕПСИЯ БЕЛӘН АЫРУЧЫЛАРНЫ ГИПОКСИК
СТИМУЛЛАШТЫРУ ДОЗАСЫ

Гипоксик стимуллаштыру юлы белән баш миендә детерминантка альтернатив эпилептик аыру чыганагы булдырырга мөмкин. Альтернатив детерминант формалашып, ләкин әле ул патологик булып әверелмәгән очракта гипоксик стимуллаштыру курсының оптималь дөвәмлылыгы билгеләнгән. Гипоксика адаптацияләү процессында ЭЭГның төп ритмнарының спектраль егәрлеге арту күзәтелә. Ул адаптацияләүнең 20 нче сеансына иң зур күрсәткечкә җитә. Күнегүләренең 25 сеансыннан соң, аларның егәрлеге бер аз түбән төшә, бу исә биоэлектрик активлыкның берникадәр кимүе турында сөйләргә мөмкин. Эпилепсия белән аыручыларда гипоксиягә адаптацияләүнең оптималь вакыты 20 сеанстан артмаска тиеш.

E.V. Starykh

DOSAGE OF HYPOXIC STIMULATIONS
IN EPILEPTIC PATIENTS

It is supposed that by the way of brain hypoxic stimulations a determinant can be created alternative to that of epileptic focus. An optimum length of hypoxic stimulations course was found, when alternative determinant has already been formed but has not yet turned into a pathological one. It was revealed that during hypoxic adaptation increase of main rhythm spectral capacity of EEG can be observed, and maximum effect is being achieved to the 20th session of adaptation process. After 25 sessions of trainings their capacities become somewhat lower. And this evidences some depression of bioelectric activity. So, the optimum hypoxia adaptation terms for epileptic patients should not exceed 20 sessions.

Основным направлением при лечении различных заболеваний в настоящее время является лекарственное, что в ряде случаев приводит к подавлению защитных механизмов самовосстановления. С целью активизации

неспецифических механизмов, повышающих устойчивость организма к патогенным воздействиям, в последние годы все чаще используется адаптация к периодической гипоксии. Формирование терапевтического и реабилитационного эффекта от использования тренировок к прерывистой гипоксии при лечении такого заболевания, как эпилепсия, может быть объяснено в соответствии с теорией Г.Н.Крыжановского о роли детерминантных механизмов нейропатологических синдромов [9, 10]. Согласно этой теории, для существования невропатологического процесса необходимо наличие патологической функциональной системы. Системообразующим ее фактором является детерминанта — очаг нейронов, генерирующий патологически усиленное возбуждение в ЦНС, соподчиняющий себе другие отделы ЦНС и определяющий функционирование патологической системы. При ликвидации детерминанты патологическая система распадается.

Одним из путей разрушения патологической системы может являться создание альтернативной детерминанты путем периодического воздействия физического стрессора (гипоксии). Положительные эффекты гипоксии на судорожные реакции были подмечены еще в начале нашего века. В 1932 г. А. Loewy [16] обнаружил у адаптированных к гипоксии мышей более высокую устойчивость к отравлению стрихнином. К настоящему времени накоплен большой экспериментальный материал о том, что у адаптированных к гипоксии животных выше резистентность к факторам, вызывающим эпилептоформные судороги [1, 7, 8, 12]. В последние годы при лечении больных с эпилепсией успешно используется метод гипокситерапии как способ повышения неспецифической резистентности организма [5, 13, 14]. Проблема успешной терапии заключается в нахождении той грани, когда устаревшая патологическая система уже разрушилась, а новая, альтернативная, не превратилась в патологическую [2].

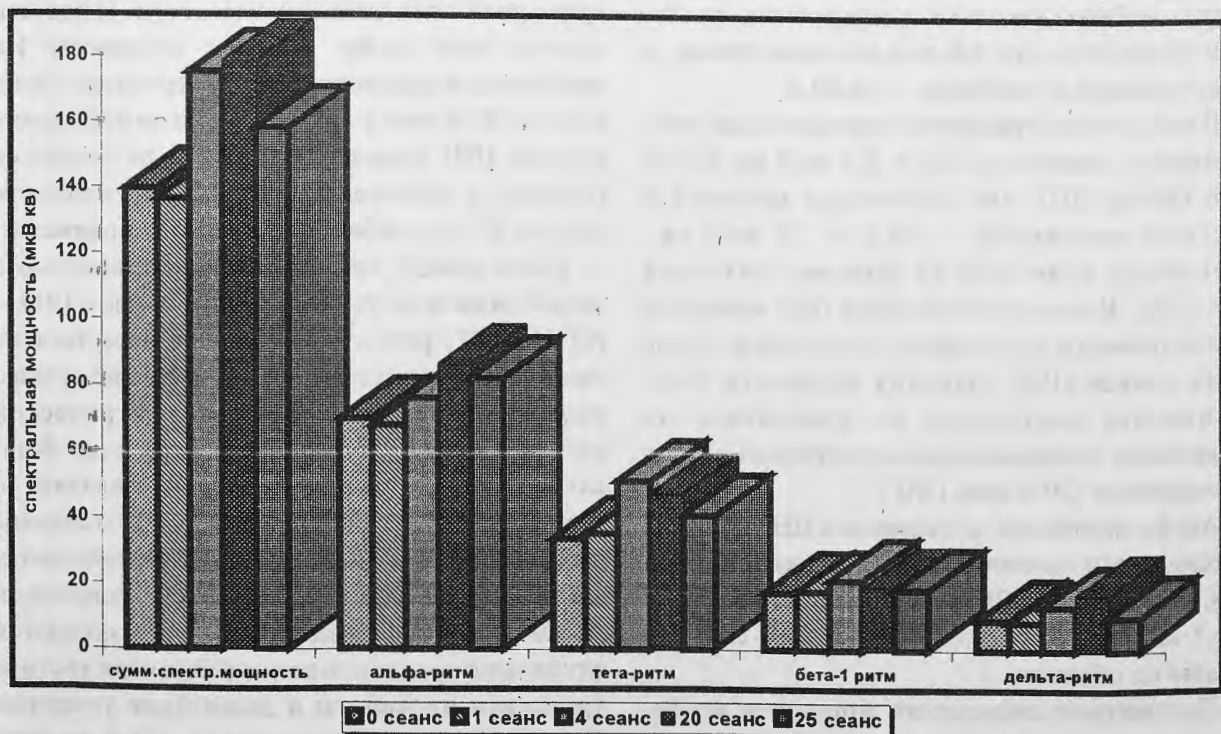
Целью нашей работы являлось изучение оптимальной продолжительности курса прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) у больных с эпилепсией.

Для этого нами была сформирована группа больных из 18 человек с парциальной и вторично-генерализованной формами эпилепсии в возрасте от 16 до 55 лет. Наряду с приемом противоэпилептических препаратов больные получали ежедневные сеансы ПНГ на протяжении 25 дней. Дыхание проводилось с помощью гипоксикатора "Био-Нова-204" в циклично-фракционном режиме (поочередное дыхание на протяжении часа газовой смесью и атмосферным воздухом). В фоне, после 1, 4, 20 и 25 сеансов ПНГ производили ЭЭГ-регистрацию с помощью компьютеризированного электроэнцефалографического 16-канального анализатора "Альфа-УЭБ-Т-16-01". С помощью монополярных отведений потенциалов регистрировали суммарную спектральную мощность и спектральную мощность отдельно взятых ритмов: альфа-, тета-, дельта- и бета-1 в различных областях головного мозга спустя 10—60 минут после сеанса гипокситерапии. Анализировали свободные от эпилептиформной активности эпохи ЭЭГ.

На фоне лечения было выявлено нормализующее действие на организм в целом (повышение количества гемоглобина и эритроцитов в крови, урежение частоты сердечных сокращений, понижение систолического и диастолического АД, удлинение времени задержки дыхания при пробе Штанге) и на эпилептический процесс в частности. Установлены урежение приступов, уменьшение их длительности и более легкое их проявление, чем до использования ПНГ.

На ЭЭГ в большинстве своем обнаруживалось повышение спектральной мощности изучаемых ритмов с достижением максимальных значений на 4—20-й дни адаптации. На более поздних сроках ПНГ (после 25-го сеанса) мощности спектров ЭЭГ достоверно не менялись или даже понижались (рис.1).

Данная закономерность была присуща для суммарной спектральной мощности. Так, в затылочных отведениях суммарная спектральная мощность первоначально равнялась $139,5 \pm 12,7$ мкВ кв., после 4-го сеанса ПНГ она возросла и после 20-го сеанса достигла $178,5 \pm 14,6$ мкВ кв., что достоверно отличалось от фоновых данных ($P < 0,05$). После 25-й процедуры ее значения составляли $158,2 \pm 16,7$ мкВ кв. Аналогичным



Изменение спектров мощности ЭЭГ больных эпилепсией (затылочная область) под влиянием ПНГ.

образом менялась суммарная спектральная мощность и в других областях головного мозга. Дельта-активность достигает максимальных значений во всех областях также после 20-го сеанса ПНГ. Для лобных и затылочных отведений отличия между ними и фоновыми значениями были достоверны ($P < 0,05$). В лобных областях головного мозга фоновая мощность дельта-активности составляла $10,4 \pm 1,8$ мкВ кв., а после 20-го сеанса ПНГ — $18,0 \pm 2,2$ мкВ кв. После 25-го сеанса ее значения понизились до $11,0 \pm 1,5$ мкВ кв.

В затылочных отведениях фоновая мощность дельта-активности составляла $9,1 \pm 1,2$ мкВ кв., после 4-го сеанса ПНГ она несколько повысилась, а после 20-го сеанса равнялась $16,9 \pm 2,5$ мкВ кв. По окончании курса ПНГ дельта-активность понизилась до $10,2 \pm 1,3$ мкВ кв.

Во всех отведениях мощность дельта-активности после 25-го сеанса ПНГ снизилась по сравнению со значениями после 20-го сеанса. В затылочных и лобных областях это понижение было достоверно ($P < 0,05$).

Динамика мощности тета-волн в процессе ПНГ зависела от изучаемой области головного мозга. После 1-го сеанса ПНГ достоверных отличий по сравнению с фоновыми данными не обнаружилось. Максимальные значения тета-активности в лобных, височных и затылочных отведениях приходились на 4-й день гипокситерапии, а в центральных и теменных — на 20-й.

В затылочных отведениях первоначально тета-активность равнялась $33,5 \pm 3,5$ мкВ кв. После 4-го сеанса ПНГ она достоверно возросла и достигла максимума — $51,0 \pm 7,8$ мкВ кв., достоверно отличаясь от фоновых значений ($P < 0,05$). В последующие сроки ПНГ мощность тета-активности недостоверно понизилась. После 25-го сеанса ПНГ значения мощности тета-активности достоверно не изменялись по сравнению с таковыми в предшествующий период исследования (20-й день ПНГ).

Альфа-активность под влиянием ПНГ достигла максимальных значений после 4-го сеанса в лобных отведениях (с $28,7 \pm 2,1$ мкВ кв. до $35,2 \pm 2,3$ мкВ кв.; $P < 0,05$) и после 20-го сеанса в остальных областях.

Достоверное повышение мощности альфа-ритма после 20-го сеанса ПНГ наблюдалось в теменной и центральной областях ($P < 0,05$):

соответственно с $39,9 \pm 4,1$ и $33,9 \pm 4,2$ мкВ кв. до $62,0 \pm 7,1$ и $47,7 \pm 5,2$ мкВ кв.

После 25-го дня адаптации мощность альфа-активности достоверно понизилась в теменной области по сравнению со значениями после 20-го сеанса ПНГ ($P < 0,05$), в других областях существенной разницы от предшествующих значений не было.

Бета-1-активность характеризовалась примерно одинаковой динамикой во всех областях головного мозга с наибольшими значениями после 4-го сеанса ПНГ. Так, для лобной области фоновые данные мощности спектра бета-1-активности составляли $12,6 \pm 1,2$ мкВ кв., после 4-го дня адаптации — $16,7 \pm 1,6$ мкВ кв. ($P < 0,05$). После 20-го и 25-го сеансов ПНГ мощность спектра бета-1-активности в данных отведениях несколько снизилась.

Изменения бета-1-активности, наблюдаемые в теменных областях, отличались от тех, что определялись в остальных участках мозга. Так, после незначительного повышения мощности бета-1-активности после 1-й процедуры выявлялось значительное понижение ее активности на 4-й день лечения. И только после 20-го сеанса ПНГ мощность бета-1-активности вновь возрастала.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что под влиянием ПНГ наблюдается повышение мощности спектров ЭЭГ: суммарной спектральной мощности, мощности дельта-, тета-, альфа- и бета-1-активности. Их максимумы приходятся на разные сроки адаптации (4-й или 20-й сеанс). При дальнейшем проведении сеансов ПНГ (свыше 20 сеансов) не только не отмечалось повышения спектральной мощности ритмов ЭЭГ, но наблюдалось даже их понижение.

Связь между электрической активностью и метаболизмом мозга была выявлена еще в 1912 г. [6]. На ЭЭГ, регистрируемой при нарастающем гипоксическом воздействии, В.Б. Малкиным было выделено несколько фаз биоэлектрической активности [11]: 1-я — фаза активации бета-активности, которая со временем совпадает с развитием приспособительных реакций со стороны дыхания и кровообращения; 2-я — характеризуется активностью альфа-ритма. По мере углубления гипоксического воздействия наблюдаются активация медленноволновой активности с урежением их частоты и дальнейшее угнетение биоэлектрической активности [3, 15], а по мере нарастания “высоты” при ступенчато-импульсной

гипоксии после доминирования тета- и дельта-активности — угасание электрических волн [4].

Выявленное нами повышение спектральных мощностей основных ритмов ЭЭГ после 20-го сеанса ПНГ и сохранение их на прежнем уровне или снижение после 25-го сеанса может свидетельствовать о том, что оптимальная продолжительность адаптации к ПНГ у больных с эпилепсией не должна превышать 20 сеансов. В противном случае продолжающиеся гипоксические тренировки после 20 сеансов начинают угнетать биоэлектрическую активность мозга, а следовательно, могут снизить достигнутый эффект адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Торшин В.И. // Бюлл. exper. биол. и мед. — 1986. — № 12. — С. 683—685.
2. Бавро А.И. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. — М., 1999. — С. 29—40.
3. Гурвич А.М. Электрическая активность умирающего и оживающего мозга. — Л., 1966.
4. Долова Ф.В., Шаов М.Т., Иванов А.Б. Материалы III Международной конференции "Гипоксия в медицине". — М., 17—19 июня 1998 г. — С. 40.
5. Кан А.М., Авакян Г.Н., островская Р.У., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. / Доклады Академии проблем гипоксии РФ. — Т.1. — М., 1997. — С. 115—120.
6. Кауфман П.Ю. // Обзорение психиатрии. — 1912. — № 7—8. — С. 403. — № 9. — С. 513
7. Кошелев В.Б., Крушинский А.Л., Сотская М.Н. / Доклады АН СССР. — 1984. — Т. 276. — № 5. — С. 1274—1276.
8. Кошелев В.Б., Крушинский А.Л., Рясина Т.В. Бюлл.экспер.биол. и мед. — 1987. — Т. 103. — № 3. — С. 363—376.
9. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. — М., 1980.
10. Крыжановский Г.Н. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1990. — Т. 90. — Вып. 10. — С. 3—10.
11. Малкин В.Б. Острая гипоксия. Экологическая физиология человека. Адаптация человека к экстремальным условиям среды. — Руководство по физиологии. — М., 1979. — С. 333—405.
12. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М., Фролов Б.А. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. — М., 1989.
13. Старых Е.В., Федин А.И. II Российско-Американский симпозиум по клиническим и социальным аспектам эпилепсии. — СПб, 1998, июль 6—8.
14. Старых Е.В. Материалы Российского конгресса «Новые технологии в неврологии и нейрохирургии на рубеже тысячелетий». — Ступино, 1999, 7—9 декабря — С. 191—192.
15. Чижов А.Я., Блудов А.А. Материалы II Всероссийской конференции. — М., 1999, 5-7 октября 1999. — С. 86.
16. Creutzfeld O., Bark J., Fromm G.H. // Cerebral anoxia and electroencephalogram / Eds. By H. Gastaut, J. Meyer. N-Y: Springfield, 1961. — P. 35—45.
17. Loewy A. Physiologie des Hohenklimas. — Berlin, 1932.

Поступила 22.05.01.



В. А. Руднев, Ю. Н. Быков, В. И. Окладников

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ
МЕТОДОМ РЕФЕРЕНТНОЙ БИОАДАПТАЦИИИркутский государственный медицинский университет,
Красноярская государственная медицинская академия

Р е ф е р а т. Изучены возможности оптимизации реабилитационного процесса у больных, перенесших церебральный ишемический инсульт, в частности эффективность использования метода референтной биоадаптации в комплексе реабилитационных воздействий. Приведены результаты лечения 30 больных, перенесших ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне: 15 — методом референтной биоадаптации, 15 — традиционными медикаментозными средствами. В качестве референтов использовалось воздействие световыми и звуковыми импульсами в индивидуально подобранных частотных режимах. Проведен сравнительный анализ результатов реабилитации в группах наблюдения. Выявлена эффективность использования метода референтной биоадаптации в реабилитации больных с церебральным ишемическим инсультом. Показана целесообразность использования внешней световой, звуковой или светозвуковой стимуляции в комплексе восстановительного лечения больных с ишемическими инсультами в вертебробазилярном бассейне.

В. А. Руднев, Ю. Н. Быков, В. И. Окладников

ИШЕМИК ИНСУЛЬТ БЕЛЭН АВЫРУЧЫЛАРНЫ
РЕФЕРЕНТЛЫ БИОАДАПТАЦИЯ МЕТОДЫ БЕЛЭН
РЕАБИЛИТАЦИЯЛӘУ

Церебраль ишемик инсульт булган авыруларны реабилитацияләу процессын оптимальләштерү мөмкинлеге, еләшчә реабилитацион тәэсир итү комплексында референтлы биоадаптация методын куллану нәтижәлеге ачыкланган. Вертебробазиляр бассейнда ишемик инсульт булган 30 авыруны дөвалу нәтижәсе китерелгән. 15 авыруны — референтлы биоадаптация методы кулланып, 15 ен гадәти медикаментоз чаралары белән дөвалаганнар. Референтлар сыйфатында шәхси сайлап алынган ешлыклы режимнарда яктылык һәм тавыш импульслары белән тәэсир итү кулланылган. Күзәтү теркемнәрендә реабилитация нәтижәләренә чагыштырма анализ үткөрелгән.

V.A. Rudnev, J.N. Bykov, V.I. Okladnikov

REHABILITATION OF ISCHEMIC INSULT PATIENTS BY
A REFERENT BIOADAPTATION METHOD

Optimization possibilities of rehabilitation process have been studied for patients, who had suffered a cerebral ischemic insult. In particular the effectiveness of referent bioadaptation method, used in complex of rehabilitation procedures, had been investigated. Results of treatment of 30 patients having had an ischemic vertebrobasilar insult were given: 15 patients were treated by a referent adaptation method (the first group), 15 —

by traditional medicaments (the second group). The referent agents were light and sound impulses, their frequency rates being selected individually. A comparison analysis of rehabilitation outcomes for both groups was done. It was shown that usage of referent bioadaptation method in rehabilitation of cerebral ischemic insult patients was effective. It was proved an expediency of outer light, sound or sound-light stimulation, used in the complex of rehabilitation treatment of patients, who had suffered an ischemic insult in vertebrobasilar region of brain.

Успешность реабилитации больных, перенесших церебральный ишемический инсульт, остается одной из самых актуальных задач современной неврологии, что объясняется несколькими факторами. Ишемический инсульт диагностируют у 80% людей с острыми нарушениями мозгового кровообращения, 8 из 10 заболевших людей остаются инвалидами и стойко утрачивают трудоспособность [1, 2, 11].

Клиническая картина церебрального ишемического инсульта характеризуется сочетанием двигательных, чувствительных, координаторных и речевых нарушений. Большинство из названных синдромов — это расстройства деятельности сенсомоторного комплекса, которые проявляются нарушениями двигательной активности: грубыми нарушениями речи при синдромах экспрессивной и импрессивной афазий, разрушением полноценного двигательного стереотипа при синдромах центрального пареза или паркинсонизме, расстройствами координации движений при атаксиях. Во всех названных случаях имеется расстройство как сенсорного, так и моторного компонента функциональной системы “произвольное движение” [4].

Объективный анализ фактора времени в деятельности нервной системы является необходимым условием перспективной реабилитации постинсультных больных [8, 9]. Вопросы организации произвольных движений с учетом их временной темпо-ритмической структуры и обработки подходов к реабилитации больных

с патологией нервной системы интенсивно изучаются в настоящее время [7]. Обоснована необходимость количественного анализа временных показателей произвольного движения, и выдвинута гипотеза о необходимости использования параметров времени в процессе реабилитации больных с двигательными нарушениями, в частности, при паркинсонизме [6].

В основе метода референтной биоадаптации (РБА) лежит изучение и использование фактора времени [5]. При этом сначала производят количественный контроль оставшихся функциональных резервов мозга, выделяют ведущий сохранившийся частотный и модальный режим, который затем предъявляют в качестве оптимального внешнего референта (помощника). Безусловными преимуществами данного метода являются выделение исходных сенсомоторных резервов нервной системы в индивидуальном плане перед реабилитацией и последующее управление процессом восстановления функций на основании обратной связи с достигнутыми результатами на различных этапах. Это позволяет прогнозировать, управлять и вовремя корректировать реабилитационные воздействия при патологии нервной системы.

Целью настоящей работы являлось повышение эффективности реабилитационного процесса у больных, перенесших церебральный ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне (ВББ). Для этого сначала изучали временную структуру произвольных движений, выявляли имевшийся дефект сенсомоторного комплекса, а затем его корригировали методом референтной биоадаптации.

Были обследованы 30 человек (18 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 40 до 74 лет в восстановительном периоде ишемического инсульта в ВББ. Обследованные были случайным методом распределены на две группы: 15 человек были пролечены методом РБА, 15 — традиционными медикаментозными средствами, в частности ноотропилем и аспирином. В исследование не включали лиц с клиническими проявлениями эпилепсии или с наличием пароксизмальной эпилептической активности на электроэнцефалограмме.

Обследование предусматривало подробный опрос больного, детальный клинический неврологический осмотр и функциональные методы исследования нервной системы. Тяжесть неврологического дефицита оценивали по шкале

Линдмарк: учитывали возможность выполнения активных движений, быстрых переменных движений, подвижность больного, баланс, чувствительность, боли в суставах и движения в суставах [10]. Максимальная оценка по шкале составляет 446 баллов.

Функциональный анализ сенсомоторных процессов осуществляли по данным электромиографического эквивалента репродуктивного теппинга (ЭЭРТ). Теппинг (постукивание, похлопывание) представляет собой синергию удара кистью или стопой. Он объединяет психофизиологический, биомеханический и нейрофизиологический компоненты движения и является выражением интегративной деятельности головного мозга [4]. На дополнительном канале электроэнцефалографа BIOSCRIPT RWT (ГДР) записывали электромиограмму сокращений *m. extensor digitorum* и *m. tibialis anterior* предпочитаемых конечностей. Составляющими компонентами одного циклического движения являются фаза удара ("a") и переноса ("vi"). Использовали следующие режимы регистрации ЭЭРТ: 1) спонтанный; 2) отсроченного воспроизведения световой стимул-программы; 3) отсроченного воспроизведения звуковой стимул-программы; 4) прямую регистрацию в момент экспозиции фотостимуляции. Экзогенную стимуляцию во 2-4 режимах проводили в частотах 1; 1,5 и 2 Гц, при этом частоте 1 Гц соответствовала горизонтальная развертка длиной 15 мм, 1,5 Гц — 10,75 мм, а 2 Гц — 7,5 мм.

Показатели продолжительности "vi", "a" и "vi+a" подвергали компьютерной обработке (вычисляли среднюю арифметическую, стандартную ошибку и стандартное отклонение). В качестве коэффициента интеграции (КИ) деятельности головного мозга изучали показатель, представляющий отношение средних арифметических значений "vi" и "a" после предшествующей свето- и звуко-стимуляции.

$$\text{КИ} = (\text{"vi"}\text{свет} : \text{"a"}\text{свет}) : (\text{"vi"}\text{звук} : \text{"a"}\text{звук}).$$

В норме мозг функционирует интегративно, и данный показатель стремится к единице [4]. КИ отражает соотношение фаз циклического движения в режимах дифференцированной сенсорной стимуляции (световой и звуковой), вовлекающей различные анализаторные системы. Степень отклонения КИ от единицы отражает глубину функциональной дезинтеграции центральной нервной системы. Статистическими средствами (критерий Стьюдента [3]) оценивали

достоверность отличия в группах характеристик полного цикла теппинга ("vi+a" и КИ) до и после лечения. Курс лечения пациентов составлял 3 недели. Больных исследовали дважды — до и после курса лечения. Метод РБА предусматривал ежедневное внешнее стимулирующее воздействие световым, звуковым или светозвуковым референтом в индивидуально подобранных частотах. По мере улучшения выполнения двигательных программ частотные режимы стимуляции постепенно расширяли (1; 1,5 и 2 Гц). В группе больных, получавших медикаментозное лечение, перорально назначали ноотропил в суточной дозе от 1200 до 2400 мг и аспирин в суточной дозе 250 мг.

В результате двукратного обследования пациентов были получены следующие результаты. Среди больных, пролеченных методом РБА, неврологический статус по шкале Линдмарк до лечения был оценен в 338 ± 21 балла, после трехнедельного курса лечения — в 387 ± 28 балла ($P < 0,01$).

Таблица 1

Результаты функционального анализа сенсомоторных процессов у больных, леченных методом РБА (M±m)

Режимы	Кисть		Стопа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Спонтанный	14,03±0,58	13,20±0,27	10,56±0,81	9,23±0,21
Свет 1 Гц	17,30±0,85	14,90±0,19	11,60±0,41	15,20±0,31
Свет 1,5 Гц	13,23±0,23	11,10±0,25	11,41±0,30	10,13±0,50
Свет 2 Гц	9,17±0,66	8,50±0,19	10,40±0,71	7,27±0,10
Звук 1 Гц	13,10±0,69	13,40±0,21	13,50±0,23	15,10±0,03
Звук 1,5 Гц	11,50±0,40	11,20±0,56	10,73±0,03	10,23±0,12
Звук 2 Гц	8,43±0,32	8,67±0,25	10,11±0,56	10,11±0,25
Св+Зв 1 Гц	12,17±0,10	14,60±0,24	13,27±0,11	15,07±0,14
Св+Зв 1,5 Гц	10,30±0,15	9,63±0,20	8,73±0,03	9,23±0,01
Св+Зв 2 Гц	9,00±0,14	7,76±0,14	8,23±0,11	7,89±0,11

Функциональный анализ сенсомоторных процессов выявил следующую динамику (табл. 1): теппинг кисти приблизился к частоте предъявляемой стимуляции в режимах отсроченного воспроизведения световой стимуляции на частотах 1, 1,5; 2 Гц; в режиме прямого воспроизведения в момент светостимуляции — на частотах 1 и 2 Гц; отсроченный теппинг стопы приблизился к предъявляемой светостимуляции на частоте 1; 1,5 и 2 Гц, к предъявляемой звуко-стимуляции — на частоте 1 Гц, прямой теппинг стопы приблизился к предъявляемой стимуляции на частоте 1; 1,5 и 2 Гц. Коэффициент интеграции сенсомоторных процессов, по данным электромиографического эквивалента репродуктивного теппинга кисти, приблизился к эталону

после изолированной стимуляции световыми ($0,79 \pm 0,02$ и $0,98 \pm 0,06$; $P < 0,05$) и звуковыми ($0,71 \pm 0,03$ и $0,97 \pm 0,04$; $P < 0,05$) импульсами. Коэффициент интеграции, по данным теппинга стопы, улучшился в этих же режимах: до светостимуляции — $0,72 \pm 0,03$, после — $0,95 \pm 0,04$; до звуко-стимуляции — $0,68 \pm 0,05$, после — $0,88 \pm 0,05$.

В группе больных, получавших медикаментозное лечение, оценка неврологического статуса по шкале Линдмарк составила до лечения 341 ± 22 балла, после лечения — 380 ± 14 балла ($P < 0,05$). При проведении функционального анализа сенсомоторных процессов у больных данной группы получены следующие результаты (табл. 2): положительная динамика параметров сенсомоторного комплекса в виде приближения частоты теппинга кисти к частоте предъявляемой стимуляции выявлена при отсроченной светостимуляции на частотах 1 и 2 Гц, при отсроченной звуко-стимуляции — на частоте 2 Гц. Теппинг стопы улучшился при прямой и отсроченной светостимуляции на частоте 2 Гц. В остальных режимах статистически значимой динамики показателей не прослежено. Коэффициент интеграции сенсомоторных процессов при осуществлении теппинга кисти улучшился в режиме отсроченной звуко-стимуляции ($1,19 \pm 0,05$ и $0,98 \pm 0,01$; $P < 0,05$). Коэффициент интеграции, по данным теппинга стопы, улучшился в режиме отсроченной звуко-стимуляции ($0,55 \pm 0,19$ и $0,89 \pm 0,1$; $P < 0,05$).

Таблица 2

Результаты функционального анализа сенсомоторных процессов у больных, получавших ноотропил и аспирин (M±m)

Режимы	Кисть		Стопа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Спонтанный	12,24±0,96	10,10±0,12	9,10±0,74	8,80±0,24
Свет 1 Гц	16,74±1,47	14,85±0,33	12,43±0,52	11,17±0,43
Свет 1,5 Гц	10,21±0,52	10,40±0,47	11,37±0,52	10,70±0,04
Свет 2 Гц	9,51±0,46	7,40±0,63	8,60±0,66	7,50±0,43
Звук 1 Гц	16,51±0,97	16,30±0,59	14,32±0,77	11,60±0,47
Звук 1,5 Гц	10,34±0,65	10,30±0,16	11,16±0,59	10,80±0,00
Звук 2 Гц	8,17±0,16	7,50±0,24	8,80±0,51	8,30±0,20
Св+Зв 1 Гц	14,50±0,30	14,80±0,00	13,66±0,38	13,30±0,53
Св+Зв 1,5 Гц	11,39±0,28	11,60±0,17	11,54±0,36	10,20±0,39
Св+Зв 2 Гц	7,36±0,27	8,20±0,20	8,63±0,33	7,30±0,43

Основой функционального анализа сенсомоторных процессов является выделение сохранных сенсорных модальностей и темпоритмовых приоритетов в осуществлении произвольных движений [5]. Предпочитаемые

паттерны были использованы в дальнейшем для стимулирующего воздействия референтами. Приведенные количественные характеристики сенсомоторных процессов демонстрируют, по данным ЭЭРТ, более качественное воспроизведение двигательных программ больными, получавшими экзогенную стимуляцию. Этому соответствует улучшение клинического неврологического статуса пациентов. Применение медикаментозного лечения также сопровождалось улучшением протекания сенсомоторных процессов, но не во всех двигательных режимах. В неврологическом статусе выявлена положительная динамика.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод об эффективности использования метода референтной биоадаптации у больных ишемическим инсультом в ВББ. Целесообразно его применять у больных в восстановительном периоде церебрального ишемического инсульта в ВББ в качестве дополнительного метода лечения: он позволяет повысить эффективность восстановления двигательных функций.

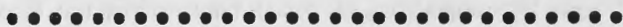
Необходимы количественный анализ показателей времени сенсомоторных процессов и использование временных параметров в процессе реабилитации больных с двигательными нарушениями после перенесенного ишемического инсульта в ВББ. В настоящее время в литературе имеются сведения об эффективности применения референтной биоадаптации при других заболеваниях нервной системы, в частности при

паркинсонизме [6]. Перспективы использования данного метода при церебральных ишемических инсультах в других сосудистых бассейнах требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артериальная гипертензия и профилактика инсультов. / Краткое руководство для врачей / Под ред. Н. В. Верещагина и Е. И. Чазова. — М., 1996.
2. Верещагин Н. В. // Вестник РАМН. — 1993. — № 7. — С. 40—42.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. / Пер. с англ. — М., 1998.
4. Руднев В. А. Функциональная диагностика и восстановление произвольных движений при патологии центральной нервной системы. — Красноярск, 1982.
5. Руднев В. А. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1994. — № 6. — С. 61—64.
6. Руднев В. А., Прокопенко С. В. Новые принципы реабилитации двигательных и речевых функций человека. — Красноярск, 1999.
7. Руднев В. А., Прокопенко С. В., Похабов Д. В., Народов А. А. Вопросы клинической и теоретической неврологии и психиатрии: Сб. науч. тр. — Красноярск, 1989. — С. 6—16.
8. Столярова Л. Г., Ткачева Г. Р. Реабилитация больных с постинсультными двигательными расстройствами. — М., 1978.
9. Черниговская Н. В. Адаптивное биоуправление в неврологии. — Л., 1978.
10. Lindmark B., Hamrin E. // Clinic. rehabilitation. — 1995. — Vol. 9. — P. 1—9.
11. Zuber M., Mas J. L. // Ann. Radiol. — 1994. — Vol. 37 (1-2). — P. 7—10.

Поступила 23.10.01.



Т.П. Калашикова

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
СПЕЦИФИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ОБУЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Пермская государственная медицинская академия

Р е ф е р а т. Изучены клинические и нейропсихологические проявления специфических расстройств обучения в процессе длительного наблюдения за учащимися общеобразовательной школы с 1 по 5-й класс с попыткой выделения основных прогностически неблагоприятных факторов в развитии дисграфии и дислексии. Специфические расстройства обучения являются достаточно стойкими. Регресс симптомов к 5-му классу наступил лишь у 4 детей. У 50 % школьников появились вторичные невротические жалобы. Прогностически неблагоприятными для развития расстройств обучения являются феномен зеркального написания, выявляющийся в 1-2-м классах, нарушение пространственных представлений, слухового восприятия, в том числе фонематического слуха. У большинства пациентов имелось сочетание резидуально-органического поражения головного мозга, отягощенного наследственного анамнеза дисграфией и неблагоприятными социальными факторами.

Т. П. Калашикова

БАЛАЛАРНЫ УКЫТКАНДА ҮЗЕНЧӨЛӨКЛӨ
НЕВРОЛОГИК ҺӘМ НЕЙРОПСИХОЛОГИК
ТАЙПЫЛЫШЛАР БАРЛЫККА КИЛҮ

Дисграфия һәм дислексия үсешендә төп прогностик уңайлы булмаган факторларны аерып күрсәтергә омтылып, гомуми белем мәктәпләренең I—V класс укучыларын озакка сузылган күзәтү процессында аларда клиник һәм нейропсихологик тайпылышлар өйрәнелгән. Белем алган чорда укучыларга гына хас булган тайпылышлар нык була. V класска житкәндә әлеге сиптомнар регрессы бары тик 4 балада гына күзәтелгән. Укучыларның 50 процентында икенчел невротик зарлану барлыкка килгән. I—II классларда ачыклана торган көзгедәй язу феномены, пространстволы күзаллау, ишетеп кабул итү, пул исәптән фонематик ишетү укытуда тайпылышлар үсеше өчен прогностик уңайсыз булып санала. Күпчелек пациентта нәселдәнлек анамнезы дисграфиясе һәм уңайсыз социаль факторлар тәэсирендә баш миенең резидуаль-органик зарарлануы да күзәтелгән.

Т.П. Kalashnikova

NEUROLOGIC AND NEUROPSYCHOLOGIC
MANIFESTATIONS OF SPECIFIC LEARNING DISORDERS
IN CHILDREN

There were studied clinical and neuropsychologic specific learning disorders of secondary school children from the 1st to the 5th forms with the aim of finding out the main prognostically unfavourable factors of dysgraphia and dislexia development. The specific learning disorders are stable. Regress of symptoms up to the 5th form took place only in 4 children. 50% of schoolchildren got secondary neurotic complaints. The

prognostically unfavourable learning disorders are the following symptoms: phenomenon of reflecting writing (observed in 1-2 forms of school), disorders of space impression, of aural perception (including phonematic hearing). Most patients had a combination of residually — organic lesions of brain, family history with dysgraphia and unfavourable social factors.

Специфические расстройства обучения (СРО) в последнее время привлекают внимание исследователей. Они проявляются нарушением чтения, письма, счета, речи. В отечественной литературе эквивалентом понятия “специфические расстройства обучения” используется термин “парциальные нарушения психического развития”. Распространенность СРО среди детей довольно велика. В европейских странах, по данным различных авторов, выявляется до 10—25% детей, имеющих нормальный интеллект [6, 12]. На сегодняшний день СРО изучают в основном с позиций дефектологии и логопедии, то есть преобладает педагогический подход к диагностике и коррекции расстройств чтения, письма и счета. Работ, освещающих данную проблему с клинических позиций, не так много. В большинстве из них подчеркивается, что слабостью подобных исследований является отсутствие продолжительных наблюдений. Неясными остаются вопросы ранней диагностики, патогенеза, исходов и прогноза СРО, отсутствует их единая классификация [1, 2, 4, 11, 13].

Целью нашей работы являлось изучение клинических и нейропсихологических проявлений СРО в процессе динамического наблюдения за школьниками с 1 по 5-й класс общеобразовательной школы с попыткой выделить прогностически неблагоприятные факторы в развитии дислексий и дисграфий.

Нами наблюдались 73 школьника с проявлениями дисграфии и дислексии. Дети обучались по различным программам (1 к 3, 1 к 4,

развивающего обучения). В процессе исследования использовался клиничко-анамнестический метод, включающий анализ жалоб, особенности приобретения навыков чтения, письма и счета, анамнез жизни, наследственный анамнез, учитывающий наличие леворукости, недоразвитие устной речи, пограничных психических расстройств у родственников, оценку объективного соматического и неврологического статусов. Все дети были осмотрены психиатром.

В нейропсихологическом тестировании применяли методику адаптированного нейропсихологического исследования для детских неврологов Э.Г.Симерницкой (1988), позволяющей оценивать состояние высших корковых функций [9]. Видеомоторную интеграцию изучали по 11 субтесту методики Векслера. Анализ общей тревожности оценивали по методике А.Кастанеда (Братислава, 1975) [6]. Кратковременную и отсроченную память исследовали на основании теста на запоминание 10 слов. Уровень школьной мотивации анализировали по результатам теста Н.Г.Лускановой [8].

Диагноз дислексии и дисграфии был установлен у школьников на втором году обучения в школе. У 34 (46,6%) детей были обнаружены сочетанные проявления расстройства чтения и письма, у 22 (30%) — только дисграфия. Лишь у 7 школьников преобладали расстройства чтения.

Клинические проявления дисграфий носили довольно разнообразный характер. У 36 детей имело место смещение близких по звучанию звуков — оппозиционных (*б-п, д-т* и т.д.), неразличение твердых и мягких звуков (моль — мол, соль — сол), пропуски букв, особенно гласных. Такой тип нарушения письма можно отнести к акустической дисграфии. В 17 наблюдениях она сочеталась с оптической и проявлялась в замене похожих по написанию букв (*п-т, б-д, л-м*). У 12 школьников, кроме того, имелось расстройство почерка.

Дислексия проявлялась в большинстве случаев (у 18 детей) литеральными парафазиями, нередко с перестановкой слогов. У 13,7% детей имели место изменения падежных окончаний и неправильное согласование слов в предложении, что можно расценить какagrammaticальную дислексию. У 12 обследованных отмечалось недостаточное

понимание прочитанного текста с последующей трудностью пересказа (семантическая дислексия). 5 детей на втором году обучения читали по слогам.

Трудности счета не являлись ведущими, отмечались ко 2-му классу у нескольких детей, проявлялись в основном при переходе через десятки во время устного счета и компенсировались при написании примеров.

У большинства обследованных нами детей были различные жалобы: эмоциональные расстройства (у 58,9%), их сочетание с нарушениями сна (у 43,9%). Жалобы астенического характера определялись у 30 (41,1%) детей. У 26 (35,62%) учащихся родители и учителя отмечали трудности в концентрации внимания, повышенную отвлекаемость, несобранность, потерю необходимых вещей либо отсутствие их на уроке. В 17,8% случаях это сочеталось с двигательной расторможенностью, импульсивностью. Цефалгии, преимущественно головные боли напряжения, реже мигреноподобные, выявлялись у 29 (39,7%) учащихся. У части детей (21,9%) имели место патологически привычные действия в виде накручивания волос, онихофагии, различных по характеру тиков.

Важно подчеркнуть, что у 34 (46,6%) детей жалобы имелись уже до поступления в школу и существенной динамики в течение 1-2-го классов не отмечалось. У 27 (36,9%) школьников наблюдалось усугубление имевшихся в дошкольном возрасте симптомов, а у 13 (17,8%) детей жалобы появились впервые.

Анализ анамнестических сведений свидетельствует о патологическом течении периода беременности и родов практически у всех обследованных: 3 ребенка родились недоношенными, у 17 детей была асфиксия легкой и средней степени, у 2 — кефалогематома. Однако лишь 19 детей регулярно получали лечение по поводу перинатальной энцефалопатии, в структуре которой преобладали синдром двигательных дисфункций и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Большинство обследованных статико-моторные навыки приобретали своевременно, лишь трое имели задержку развития большой моторики. Достаточно характерной оказалась задержка развития моторной речи, которая была выявлена у 15 (20,5%) детей. Формирование фразовой речи отмечалось к 3-4 годам.

В старшем дошкольном возрасте у 22 (30%) пациентов имелись расстройства звукопроизношения, которые рассматривались либо в структуре стерттой дизартрии, либо как дислалия. Незначительная часть детей (6 чел.) посещала специализированные логопедические группы детского сада. Остальные, как правило, получали консультацию логопеда, несколько занятий по постановке звуков, но регулярное наблюдение и достаточная по объему логопедическая коррекция отсутствовали.

Изучение наследственного анализа выявило ее отягощенность у 39 (53,4%) детей. У ближайших родственников 17 (23%) учащихся были сложности в приобретении навыков чтения и письма, у родителей 7 детей на момент обследования имелось расстройство звукопроизношения. Наличие леворукости выявилось только в двух семьях, у 2 школьников семейный анамнез был отягощен эпилепсией. Кроме того, 25 (34,2%) детей находились в сложных микросоциальных условиях: неполные семьи, развод родителей, частые ссоры дома.

При изучении объективного статуса у 13 (17,8 %) детей были выявлены множественные стигмы дизэмбриогенеза (гипертелоризм, готическое небо, синдактилия, брахи- либо арахнодактилия, воронкообразная грудная клетка, сандалевидная щель, дисхромия радужной оболочки и т.д.)

Неврологический статус характеризовался рассеянной очаговой симптоматикой — легкими парезами мимических мышц и мышц языка, нистагмом, неуверенностью в выполнении координационных проб, неустойчивостью в позе Ромберга, синдромом Горнера, расстройством мышечного тонуса. Эти симптомы интерпретировались нами как резидуальные явления перенесенной перинатальной энцефалопатии либо миелэнцефалопатии. У 12 пациентов были выражены вегетативные симптомы — гипергидроз ладоней и стоп с их похолоданием, бледность лица либо его гиперемия, метеотропность, непереносимость транспорта, стойкий красный дермографизм.

Неблагополучие соматического статуса также оказалось характерным для обследованных. 23 ребенка в дошкольном возрасте наблюдались в группе длительно и часто болеющих. У 8

пациентов имелась патология желудочно-кишечного тракта, у 5 — функциональная кардиопатия, а у 6 — аллергический дерматит.

При оценке состояния учащихся в 1-м классе в 13,7% наблюдений (10 детей) обращало на себя внимание наличие феномена зеркального написания (ФЗН), который отсутствовал в группе здоровых школьников. ФЗН проявлялся реверсией направления и изменением формы элементов графической деятельности. По данным литературы, ФЗН изучен недостаточно, однако имеется мнение, что этот феномен отражает нарушение формирования межполушарных взаимоотношений. До шестилетнего возраста его можно рассматривать как своеобразный вариант возрастной нормы [9], а после шести лет происходит качественная перестройка нейродинамических процессов мозга, и ФЗН следует рассматривать как патологический нейропсихологический симптом. Во 2-м классе ФЗН был выявлен у 3 школьников с дисграфией.

Наблюдения за детьми в процессе обучения до 5-го класса общеобразовательной школы показали следующие закономерности. К 4-5-му классу компенсация симптомов дислексии и дисграфии наступила лишь у 4 детей. У 34 школьников, т.е. в 50% наблюдений, СРО имели место, однако регрессировали или стали значительно менее выражены неврологические жалобы. У 35 (47,9%) учащихся прослеживалась отрицательная динамика. У 8 из них появились сложности в освоении математики, связанные с осознанием смысла задачи и определением последовательности действий, трудности в изучении устных предметов (история, природоведение, география и т.д.), которые требуют понимание текста и его пересказ. Практически у всех детей этой группы нарастали неврологические жалобы. У 17 из них отмечалось усиление астении, эмоциональной неустойчивости, неуверенности в себе. Дети характеризовали свое состояние так: “Я всегда нервничаю”, “Я всегда боюсь сделать что-то не так, вдруг меня будут ругать”, “Я всегда чувствую себя уставшим, у меня ни на что нет сил”. Некоторые дети реагировали плачем при попытке устного ответа, даже если владели материалом. У 11 школьников стало формироваться конфликтное поведение по отношению к педагогам и одноклассникам, что значительно

усугубляло их социальную дезадаптацию. У четверти пациентов усилились головные боли.

Адаптированный нейропсихологический тест свидетельствует о наличии диспраксии, прежде всего кинестетической и кинетической (динамической). Движения в процессе выполнения теста были диффузными, дети трудно находили ожидаемую позу пальцев, имелись сложности в переключении на другие движения, персеверации.

У большинства отмечалась несформированность пространственных представлений. Нарушалась зрительно-пространственная организация движений с плохой дифференцировкой правой и левой сторон, зеркальным воспроизведением позы. Нарушение пространственного восприятия проявлялось и в рисунках школьников в виде неправильного расположения элементов либо самого рисунка на листе. Обращало внимание отсутствие существенных элементов рисунка, что можно расценивать как элементы конструктивной диспраксии.

Расстройство межанализаторного синтеза выражалось в нарушении видео-моторной координации, снижении скорости образования навыка. Результаты 11 субтеста Векслера у наблюдаемых нами детей составили $7,17 \pm 0,86$ стев, а в контрольной группе — $10,33 \pm 1,22$. У 35 обследованных было нарушено слуховое восприятие ритмов, что проявлялось утратой структуры ритма, особенно сложно было различать серии ударов. Расстройства зрительного гнозиса не были характерными и проявлялись при проведении сенсibilизированных проб (наложенные и схематические изображения).

Изучение данных нейропсихологического исследования в 4-5-м классах показало, что более стойкими оказались расстройство слухового восприятия, нарушение пространственных представлений и видео-моторной координации, которые и обусловили стойкие проявления дисграфии и дислексии у наблюдаемых нами детей. Объем оперативной и отсроченной памяти на протяжении всех лет наблюдения был несколько снижен, хотя кривая графика имела правильную форму. При этом у части детей выявлялись побочные ассоциации в процессе выполнения теста: например, год — лето, сон — ночь, окно — стекло, вода — дождь. В некоторых наблюдениях отмечалось стереотипное повторение слов теста,

что свидетельствует об инертности речевых следов и было связано с дефицитом функций лобных долей доминантного полушария. В ряде случаев имело место замена звуков и слов, похожих по звучанию (лен — клен, роза — проза, соль — сор, игла — игра), что обусловлено расстройством фонетического восприятия и анализа. Нарушение фонетического слуха, как правило, сочеталось с расстройствами звукопроизношения. Фонетико-фонематический фактор является центральным для речевого развития в целом, в том числе для письменной речи. Дефект его формирования может быть следствием дисфункции многих структур мозга — височной доли доминантного полушария, транскортикальных взаимосвязей, ствольных отделов.

В группе школьников с нарастанием клинических симптомов к 5-му классу достоверно увеличивается уровень тревожности в процессе обучения. Показатели теста А.Кастанеды составили $6,66 \pm 0,75$ стев и $9,14 \pm 1,85$ стев соответственно в 1 и 5-м классах. Также значимой была разница с результатами теста контрольной группы, которые составили $5,5 \pm 0,29$ стев ($P < 0,05$). Выявленные расстройства обучения привели к снижению уровня школьной мотивации у детей с СРО. Он составил $18,86 \pm 1,74$ балла (в контрольной группе — $23,5 \pm 4,5$ балла, $P < 0,05$), при этом доминировала внеучебная мотивация.

Таким образом, результаты наших наблюдений свидетельствуют, что наиболее частым проявлением СРО является дисграфия, которая встречается у 76,6% детей с трудностями обучения в школе. Дислексия в большинстве случаев сочетается с расстройствами письма и редко выступает как независимый синдром. Клинические проявления СРО достаточно стойки. Регресс симптомов к 5-му классу общеобразовательной школы наступил лишь у 4 детей; у 69 школьников сохранились признаки дисграфии и дислексии, и у 50% обусловили формирование вторичных невротических жалоб и усугубление психоэмоционального состояния.

Дискалькулия в 1-2-м классах проявлялась лишь при операциях с переходом через десяток, с дроблением уменьшаемого на составные части, что может быть отражением пространственных нарушений. В последующем преобладали трудности в решении задач, связанные с понима-

нием условия и усвоением порядка выполнения действий задачи. Это обусловлено расстройством семантического анализа прочитанного текста. Таким образом, расстройство счета выступает в качестве вторичного синдрома.

Анализ этиологических факторов СРО показал, что у большинства детей имеется сочетание резидуально-органического поражения мозга, отягощенного наследственного анамнеза дисграфией и дислексией и неблагоприятных социальных факторов. По нашему мнению, первые два являются более значимыми в патогенезе расстройств высших корковых функций. Социальное неблагополучие служит лишь усугубляющим фактором, так как в данном случае отсутствуют условия для систематического наблюдения и проведения коррекционных мероприятий в достаточном объеме. Прогностически неблагоприятными для развития СРО можно выделить ряд синдромов, которые появляются первыми или бывают достаточно стойкими: это ФЗН, имеющийся у детей в 1-2-м классах, нарушение пространственных представлений, слухового восприятия, в том числе расстройство фонематического слуха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. //Российский педиатрический журнал. — 1999. — № 2. — С. 4—6.

2. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики. — СПб, 1997.

3. Величко М.А., Ковязина М.С. Особый ребенок, исследования и опыт помощи. / Мат. семинара "Организация службы социально-психологической службы детям с острой школьной дезадаптацией и их семьям." — М., 4—7 мая 1998 г. — Вып 1. — С. 27—34.

4. Ильин А.Г., Степанова М.И., Рапопорт И.К. и др. // Российский педиатрический журнал. — 1999. — № 5. — С. 14—22.

5. Калашникова Л.А., Кадыков А.С., Капина Е.М. и др. // Неврол. журн. — 2000. — Т.5. — №1. — С. 15—21.

6. Кастанеда А., Мак-Кэндлесс Б, Палермо Д. С. Психодиагностические и дидактические тесты. — Братислава, 1975.

7. Корнев А.Н. Нарушения чтения и письма у детей. — СПб, 1997.

8. Лусканова Н.Г. Методы исследования детей с трудностями в обучении. — М., 1993.

9. Осипенко Т.Н. Психоневрологическое развитие дошкольников. — М., 1996.

10. Симерницкая Э.Г. Методика адаптированного нейропсихологического исследования для детских неврологов. / Метод. реком. — М., 1988.

11. Халецкая О.В., Трошин В.М. Минимальные дисфункции мозга в детском возрасте. — Н.Новгород, 1995.

12. Fergusson D. M. // J. Child. Psychol. Psychiatry. — 1997. — Vol. 38 (6). — P. 633—644.

13. Gordon N. Brain-dev. — 1991. — may 13(3). — P. 143—147.

Поступила 13.02.01.



*Л.К. Шайдукова, Ш.Э. Латфуллин***СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К АЛКОГОЛИЗМУ У ЖЕНЩИН:
СИСТЕМА «ЖЕНЩИНА—СРЕДА»***Казанский государственный медицинский университет*

Р е ф е р а т. С целью системного изучения влияния наследственных, средовых и ситуационных факторов на формирование и течение алкоголизма у женщин были обследованы 240 больных. Выявлено, что существуют определенные типы формирования алкоголизма — аутохтонно-доминирующий и ситуационный. При аутохтонно-доминирующем типе ведущую роль играли наследственно-биологические и социальные факторы, при ситуационном типе — ситуационные и личностные. При всех типах течения алкоголизма обнаружены различные проявления личностной стигматизации больных, свидетельствующие о значимости связи «женщина—общество», искажающие характеристики заболевания и препятствующие психотерапевтическому контакту. Последнее обстоятельство необходимо учитывать при проведении психотерапии с женским контингентом больных.

*Л. К. Шайдукова, Ш. Э. Латфуллин***ХАТЫН-КЫЗЛАР ЭЧКЕЧЕЛЕГЕНӨ СИСТЕМАЛЫ
ЯКЫН КИЛУ: «ХАТЫН-КЫЗ — ТИРӘ-ЮНЬ»
ДИГӘН СИСТЕМА**

Нәселдәнлек, тирә-юнь һәм ситуация факторларының хатын-кызларда эчкечелек формалашуына һәм аның барышына тәсирен системалы өйрәнү максатыннан 240 авыру тикшерелгән. Эчкечелекнең формалашуының билгеле бер типлары — аутохтонник доминацияле һәм ситуацияле — яшәве ачыкланган. Эчкечелекнең барлык типлары барышында авыруларда «хатын-кыз — жәмгыять» бәйләнешенең әһәмияте ачыкланган, авыруның характеристикасын бозып күрсәтә һәм психотерапевтик элементгә каршы тора торган төрле шәхси стигматизация барлыкка килүе табылган. Соңгы хәлне хатын-кыз авырулар белән психотерапия дөвасы үткәргәндә истә тотарга кирәк.

*L.K. Shaidukova, Sh.E. Latfullin***A SYSTEMIC APPROACH TO ALCOHOLIC WOMEN:
SYSTEM «A WOMEN — AN ENVIRONMENT»**

For the purpose of systemic study of influence of hereditary, environmental and situational factors on formation and course of female alcoholism 240 patients had been examined. It was revealed that there are certain types of alcoholism formation — autochthonously-dominating and a situational one. In autochthonously-dominating type the leading role played hereditarily-biological and social factors, in situational type — situational and personal ones. In all types of course of alcoholic disease there were revealed different manifestations of personal stigmatization of patients, which evidence the significance of correlation «a women — a society, which interferes into course of a disease and hinders therapeutic contact. The latter should be considered during psychotherapy of female patients.

В научной литературе, посвященной исследованию проблем женского алкоголизма, содержится немало противоречивой, а порой и взаимоисключающей информации, касающейся многих аспектов: приоритета биологических, наследственно-генетических или социальных, ситуационно-средовых факторов в генезе алкоголизма, степени злокачественности заболевания у женщин и критериев ее оценки; определения сроков начала заболевания при его скрытом, латентном течении, прогноза успешности психотерапевтического вмешательства. Различия в результатах тематических исследований связаны прежде всего с разнородностью выборок: к примеру, в структуре отечественной наркологической помощи одновременно существовали 3-4 варианта ее оказания — анонимная платная служба, амбулаторная и стационарная сети с различным контингентом пациенток, а следовательно, преобладанием больных с различными вариантами течения и тяжести алкоголизма. Для преодоления этого недостатка необходимо по возможности исследовать все категории (группы) больных, теоретически осмысляя и систематизируя полученные данные. Второй немаловажной причиной искажения результатов исследований служит так называемое явление «стигматизации» женского алкоголизма — своеобразное наложение «клейма» на заболевание и женщин, им страдающих. Феномен «стигматизация» — это не только искажающий фактор, требующий отдельного изучения, но и показатель значимости влияния внешнесредовых воздействий на клинику, течение алкоголизма, обращаемость женщин за помощью, успешность психотерапии.

С целью системного изучения влияния наследственных, средовых и ситуационных факторов на формирование и течение алкоголизма у женщин, а также выявления особенностей

феномена «стигматизации» у них нами были обследованы 240 пациенток. Среди них были представлены все категории больных, различных в плане структуры, оказывающей им специализированную помощь: обратившиеся впервые на анонимное лечение, состоящие на учете в амбулаторной сети, а также находящиеся на лечении в стационаре. В возрасте до 25 лет было 19 (8%) человек, от 26 до 35 лет — 55 (22,9%), от 36 до 50 — 112 (46,6%), свыше 50 лет — 54 (22,5%). Начальное образование имели 24 (10%) женщины, начальное-среднее — 75 (31%), среднее — 120 (50%), высшее — 21 (9%). Замужних было 120 (50%) женщин, одиноких — 86 (35,8%), имели сожителей 34 (14,2%). Из числа одиноких 38 (15,8%) женщин находились в разводе, 35 (14,6%) — были вдовами, 13 (5,4%) — никогда не были замужем. В сфере промышленности работали 60 (25%) пациенток, обслуживания — 61 (25,4%), питания — 37 (15,4%), торговли — 28 (11,6%). Давность заболевания (алкоголизма) была в пределах 5 лет у 39 (16,2%) женщин, от 6 до 10 лет — у 124 (51,7%), от 11 до 15 лет — у 43 (17,9%), свыше 15 лет — у 34 (14,2%). Начальная стадия алкоголизма отмечалась у 35 (14,6%), развернутая — у 163 (67,9%), конечная — у 42 (17,5%). В соответствии с особенностями формирования и течения алкоголизма у обследованных были выделены две основные группы: аутохтонно-доминирующего типа — 70 (29,2%) и ситуационно-доминирующего типа — 176 (70,8%).

Из 240 женщин, больных алкоголизмом, у 70 (29,2%) был выявлен спонтанный по возникновению, аутохтонный по течению вариант заболевания, не зависящий от воздействия психотравмирующих факторов и формирующийся в раннем (до 20 лет) и молодом (до 25 лет) возрасте (группа 1). Не обсуждая в деталях все особенности заболевания больных этой группы (они представлены в других публикациях [8]), мы остановимся на соотношении наследственных, средовых и ситуационных факторов. По сравнению с другими больными (группа 2 — 170 чел.) у женщин с аутохтонно-доминирующим течением алкоголизма преалкогольный и алкогольный анамнез изобилует событиями, в отношении которых имелись основания включить их в реестр предрасполагающих факторов. Многочисленность этих факторов определялась тем обстоятельством,

что история болезни женщин была тесно связана с историей их жизни (вследствие раннего начала злоупотребления алкоголем), и поэтому эти патогенные факторы являлись не индивидуально-личностными, а семейными, родственными, так как изначально соотносились с аналогичными проявлениями у родителей, членов семей, родственников, ближайших соседей, а затем и супругов. Здесь имело значение как наследственно-биологическое, так и средовое, микросоциальное воздействие.

Достаточно отметить, что у 8 (11,4%) больных этой группы алкоголизмом страдали отцы, у 10 (14,3%) — оба родителя, у 7 (10%) — матери; всего случаев алкоголизма у ближайших родственников было 25 (35,7%). Обращает на себя внимание высокая частота алкоголизма по материнской линии — 10% (в группе 2 — 3,5%) и у обоих родителей — 14,3% (в группе 2 — 2,9%).

Значение микросоциума в формировании алкоголизма здесь также было особенно велико. Так, у 21 (30%) больной имело место пьянство родственников (в группе 2 — 28,8%), у 32 (45,7%) — соседей (в группе 2 — 13,5%). 8 (11,4%) человек воспитывались вне семьи (в группе 2 — 1,7%). Неудовлетворительные жилищно-бытовые условия были у 41 (58,6%) пациентки. У 20 (28,5%) больных родители привлекались к уголовной ответственности (соответственно — 3,5%).

Данные историй болезни свидетельствуют, что у 9 (12,9%) больных отношение к ним родителей было жестоким, у 25 (35,7%) — безразличным, у 9 (12,8%) — властным, у 5 (7,2%) — изнеживающим, у 22 (31,4%) — в зависимости от настроения. Дефекты воспитания этих больных проявлялись в повышенной частоте случаев физической агрессии в детстве: 9 (12,8%) больных систематически подвергались побоям, 28 (40%) сами участвовали в семейных драках.

По сравнению с группой 2 (14,7%) у этих женщин были более выражены преморбидные личностные отклонения: психопатии — у 26 (37,1%). Косвенно были связаны с преморбидными характерологическими нарушениями и неблагоприятным микросоциальным воздействием такие явления, как частые случаи изнасилования — в 27,1% (в группе 2 — 19,4%), промискуитет — 54,3% (в группе 2 — 27%), раннее начало половой жизни, до официального совершеннолетия — 40% (в группе 2 — 14,1%).

Изучение конституционально-психологических факторов показало наличие в этой группе большого числа лиц с маскулинно-асоциальными особенностями (37,2% по сравнению с 12,9% в группе 2) и низкое число лиц с фемининно-конформными чертами (10% против 24,1%)

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о большом значении для возникновения указанного варианта алкоголизма у женщин наследственно-биологических факторов, определяющих прямую предрасположенность к этой форме заболевания, а также конституционально-психологических (соотношение параметров «маскулинность-фемининность», преморбидные психопатии), обуславливающих косвенную предрасположенность к ее развитию и микросредовых (социально-поведенческих), являющихся экзогенным условием перехода от готовности к реализации эндогенно заложенной «алкогольной программы». Этот вариант, как было отмечено выше, выделен нами как аутохтонный, проявлялся в автономном, ситуационно независимом течении заболевания с манифестацией симптоматики без явного психогенного «толчка». Экзацербация заболевания также возникала не под воздействием каких-либо психотравм, а вследствие усиления действия одного или нескольких из перечисленных выше факторов. Так, пьянство у женщин усугублялось в периоды декомпенсации психопатических черт либо в случаях проживания совместно с супругом или сожителем-алкоголиком, общения в кругу родственников, соседей, в дворовых компаниях, в коллективах с алкогольными традициями и т.д. Ранняя алкоголизация часто была связана с ранней сексуализацией пациентов (40%). Эти два влечения были связаны друг с другом: усиление одного влекло за собой активизацию другого, поэтому пьянство обставлялось в виде «загулов», «гулянок». Род занятий женщин также указывал на их алкогольно-сексуальную заинтересованность, а быт подчас характеризовался понятием «притон».

Итак, примерно у трети обследованных женщин начало и течение алкоголизма были обусловлены не наличием психотравмирующих факторов, а совокупным воздействием ряда значимых социально-психологических и наследственно-биологических факторов. Вместе с тем, наряду

с вариантом аутохтонного формирования заболевания, были выявлены и различные ситуационно-обусловленные варианты алкоголизма (у 70,8%), которые манифестировали в более поздние сроки (после 35 лет) и в меньшей степени зависели от общесредовых воздействий, а в большей — от индивидуально-значимых параметров. Однако следует отметить, что между двумя полярными типами формирования и течения женского алкоголизма не было непроходимой границы, так как у больных группы 2 до клинической манифестации болезни — после воздействия психотравм (этот вариант был обозначен нами как фрустрационный [5]) или в условиях одиночества (депривационный вариант [8]) — обязательно существовал период компенсированного пьянства. В этот период женщины добровольно употребляли алкоголь с адаптационными намерениями, приспособляясь к алкогольной ситуации в семье, — при пьянстве мужа или в коллективе при наличии алкогольных традиций в нем либо в результате «социально-производственного заказа» (этот вариант был обозначен нами как «адаптационный» [8]). В других случаях женщины начинали употреблять алкоголь недобровольно, под принуждением или «условно-добровольно» под воздействием уговоров мужей-алкоголиков (этот феномен был обозначен нами как «спайвание», а вариант формирования алкоголизма как «субмиссивный» [8]). Как видим, в этот период течения болезни наблюдалось отчетливое средовое воздействие, которое могло быть прямым или косвенным. После появления психотравм и прочих обстоятельств или в условиях вынужденного одиночества наблюдалась манифестация (экзацербация) алкогольной симптоматики, наступало ускоренное формирование дезадаптивных форм алкоголизма [6].

Системный подход к женскому алкоголизму, изучение системы «женщины—микросреда—общество» невозможны без учета воздействия такого социально-психологического феномена, как «стигматизация» — наложение «клейма», «стигмы» алкоголизма на пациенток. Этот феномен, подробно описанный нами [7], представляет не только теоретический, но и сугубо практический интерес. С ним связаны явления, которые определяют отношение самих женщин к своему заболеванию, отношение к ним

родственников, а также поведение больных и их близких при обнаружении алкоголизма и, кроме того, позиции самих исследователей как носителей общественного мнения. Нами был изучен ряд проявлений этого феномена у женщин, больных алкоголизмом — это, напомним, поздняя обращаемость за помощью, сокрытие проявлений болезни, заниженная самооценка, объяснение пьянства наличием психотравм, защитное «псевдоэйфорическое» поведение, запрограммированность на неудачу, «гиперкомпенсаторное поведение» в периоды ремиссий. Целесообразность подобного исследования определялась также психотерапевтическим «заказом» — необходимостью обеспечения адекватного психотерапевтического вмешательства, свободного от воздействий посторонних факторов. Феномен «стигматизация» в ряде случаев являлся именно таким фактором, искажающим реальную картину болезни, мешающим глубокому осознанию заболевания у пациенток.

При проведении психотерапии с женщинами, злоупотребляющими алкоголем, необходимо осуществление «дестигматизации» в целях мобилизации внутренних личностных ресурсов, налаживания длительных доверительных отношений с врачом, укрепления антиалкогольных установок у пациенток. Ранее мы упоминали о предложенном нами приеме «лингвистического шока», заключающегося в разрушении мыслительных и поведенческих стереотипов путем иррациональной, парадоксальной подачи информации [9].

Этот прием включал различные варианты воздействия:

А. Выделение «ключевого слова-понятия» в начале и в конце сеанса психотерапии (в начале беседы — для привлечения и обострения внимания пациентки, в конце — для поддержания мотивации к проведению нового этапа лечения). Ключевое «слово-понятие» должно быть либо свежим, необычным по содержанию, либо нести в себе информацию, имеющую особое индивидуально-личностное значение для пациентки. Оно должно также отличаться от рутинных санитарно-просветительских канонов и освещать проблему пьянства в ином, нестандартном свете (например, объяснение злоупотребления алкоголем «ферментами», «саморазрушающим

поведением», возможной «скрытой депрессией», «усилением сосательного рефлекса», «гашением тревоги», «подсознательными мужскими наклонностями» и т.д.). Приводимые концепции алкоголизма расширяли лексический и образный диапазоны, представленные у пациенток, разрушали стереотипы мышления. У лиц с низким образовательным уровнем, с интеллектуальной дефицитарностью использовались более простые «ключевые слова-понятия» — «травмы мозга», «болезни печени» и т.д. Дестигматизирующее значение этого приема выражалось в сохранении самоуважения у женщин, так как «ответственность» за злоупотребление алкоголем частично перекладывалась на другие причинные факторы. На этом фоне значительно усиливалась психотерапевтическая податливость больных, развивалась их активность в преодолении заболевания.

Б. Отвлечение внимания на абстрактные образы осуществлялось с целью оживления образного мышления пациенток, перевода «серьезной» беседы в русло фантазий. С этой целью использовались «притчи и басни», составленные Н.Пезешкяном (1992). Проявления легкого эмоционального шока при предложении сказок выражалось у больных по-разному — в виде недоумения, растерянности (когда пациентки были сбиты с толку), гнева или отказа. После этапа эмоциональных реакций, близких к катарсису, больные начинали «работать» совместно с психотерапевтом (иногда со второй или третьей попытки, между которыми проводились другие психотерапевтические мероприятия).

Таким образом, системный подход к алкоголизму у женщин, аналитическое рассмотрение системы «женщина—среда» показал что существуют определенные типы формирования и течения женского алкоголизма: при одном из них (аутохтонно-доминирующем) ведущую роль играют наследственно-биологические и социально-средовые факторы, при другом типе (ситуационном) — ситуационно-психологические. Медико-коррекционные и социально-реабилитационные мероприятия у женщин, больных алкоголизмом, целесообразно проводить в соответствии с выявленными особенностями течения заболевания. При аутохтонно-доминирующем типе рекомендована социо-

педагогическая коррекция, при ситуационном типе более эффективным является личностно-ориентированная психотерапия с глубокой проработкой психотравмирующих факторов. При всех типах течения алкоголизма были обнаружены различные проявления личностной «стигматизации» больных, свидетельствующие о значимости связи «больной—общество», искажающие характеристики заболевания и препятствующие полноценному психотерапевтическому контакту. В структуре проводимой психотерапии включение «дестигматизации» в форме различных приемов «лингвистического шока» является необходимым компонентом мобилизации личностных ресурсов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузиков Б. М., Мейроян А. А. Алкоголизм у женщин. — Л., 1988.
2. Кондрашенко А. Т., Скугаревский А. Ф. Алкоголизм. — Минск, 1983.

3. Пезешкян Н. Торговец и попугай. Восточные истории и психотерапия. — М., 1992.
4. Шуйский Н. Г. Алкоголизм у женщин. / Алкоголизм.: Руководство для врачей. — М., 1983. — С. 162—176.
5. Шайдукова Л. К. // Социальная и клиническая психиатрия. — 1993. — № 1. — С. 45—48.
6. Шайдукова Л. К. // Социальная и клиническая психиатрия. — 1994. — № 2. — С. 16—19.
7. Шайдукова Л. К. // Вопросы наркологии. — 1994. — № 3. — С. 13—23.
8. Шайдукова Л. К. Особенности формирования и течения алкоголизма у женщин: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1996.
9. Шайдукова Л. К. // Новые методы диагностики и лечения. — Казань, 1996. — Ч. 2. — С. 106—108.
10. Dorsch G. Talley R. // Quart. J. Stud. Alcohol. — 1973. — Vol. 34. — P. 165—172.
11. Fisher J.C., Kceley K.A., Mason R.L., Fisher J.V. // J. Stud. Alcohol. — 1975. — Vol. 36. — P. 626—633.
12. Parker F.B. // J. Stud. Alcohol. — 1975. — Vol. 36. — P. 1570—1573.

Поступила 10.01.02.



Б.Д. Менделевич, В.Д. Менделевич, К.К. Яхин

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ТЯЖЕСТЬЮ И НАПРАВЛЕННОСТЬЮ АГРЕССИВНОГО
ПРОТИВОПРАВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ НА ПОЧВЕ РЕВНОСТИ
И КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ*Казанский государственный медицинский университет,
Казанская психиатрическая больница специализированного типа
с интенсивным наблюдением МЗ РФ*

Реферат. Приведены результаты клинко-психопатологического исследования 80 психически больных, совершивших правонарушения на почве ревности. Установлена связь психопатологических особенностей клинической картины заболевания с характером, тяжестью и направленностью агрессии. Описаны специфика отношения к адюльтеру, особенности принятия решения о противоправных действиях в зависимости от ведущего психопатологического синдрома и его нозологической принадлежности. Наиболее значимым параметром является структура психопатологического синдрома, а не нозологическая его принадлежность.

Б. Д. Менделевич, В. Д. Менделевич, К. К. Яхин

ПСИХИК АВЫРУЛАРНЫҢ КӨНЛӨШҮЕ ҺӘМ
ЧИРЛӘРЕНЕҢ КЛИНИК-ПСИХОЛОГИК ҮЗЕНЧӘЛЕКЛЕ
БУЛУЫ НИГЕЗЕНДӘ МОНДЫЙ КЕШЕЛӘР ЧИРЕНЕҢ
АВЫРЛЫҒЫ ҺӘМ ҮЗ-ҮЗЕН ТОТЫШЫНДА ХОКУК
ТӘРТИБЕН АГРЕССИВ БОЗУ КҮРЕНЕШЛӘРЕ
АРАСЫНДА ҮЗАРА БӘЙЛӘНЭШ

Көнләшү сәбәплә, хокук тәртибен бозган 80 психик авыруның клиник-психопатологик нәтижеләре китерелгән. Чирнең клиник үзенчәлекләре картинасының психопатологик үзенчәлекләренең характеры, агрессиянең авырлыгы һәм юнәлешләр икәнлегә арасында бәйләнеш булуы билгеләнгән. Адюльтерга мөнәсәбәтнең үзенчәлекле, төп психопатологик синдромга һәм аның нозологик булуына бәйләнешләр рәвештә хокук тәртибен бозу турында карар кабул итү үзенчәлекләре баян ителгән. Өһәмәтле параметр булып психопатологик синдром структурасы тора, ә аның нозологик булуы андый түгел.

B.D. Mendelevich, V.D. Mendelevich, K.K. Jakhin

CORRELATION BETWEEN SEVERITY OF DISEASE,
AGGRESSIVE ILLEGAL BEHAVIOR OF MENTAL
PATIENTS, FEELING JEALOUS AND CLINICO-
PSYCHOPATHOLOGICAL PECULIARITIES
OF THE DISEASE

The results of clinico-psychopathological study of 80 mental patients are given. The above mentioned patients made offence on the ground of jealousy. The correlation was established between psychopathological peculiarities of the disease clinical symptoms and severity and direction of aggression. Some specific facts in relation to adultery, peculiarities of decision-making for doing offence were described; and they depended on the main psychopathological syndrome and its nosology. It was found that the most significant parameter is the structure of psychopathological syndrome, but not its nosologic belonging.

Опасные действия психических больных представляют собой значительную проблему как в социальном, так и в психиатрическом отношении [2]. Оба эти аспекта тесно переплетаются между собой, когда речь заходит об агрессивных действиях психически больных с посягательством на жизнь граждан. Основной теоретический вопрос при этом заключается в том, насколько клинические проявления болезни влияют на появление агрессивного поведения душевнобольных, выбор направленности и характер агрессии.

Паранойяльный синдром, являющийся важнейшей формой первичного бреда и считающийся наиболее опасным в плане появления агрессивных тенденций у пациентов, издавна занимал в психиатрических исследованиях центральное место, отождествлялся с “сумасшествием”, длительное время расценивался как самостоятельное душевное расстройство. Подобные оценки включали вполне естественно и бред ревности как один из значимых и распространенных вариантов паранойяльного синдрома. Вопрос о нозологической принадлежности патологической ревности не исчерпан до настоящего времени. Так, среди психических заболеваний, при которых может наблюдаться бред ревности, Н.Моней [цит. по 6] называл алкоголизм, наркомания, органические заболевания головного мозга, эпилепсию, олигофрению, шизофрению, психозы позднего возраста. М.Шеперд [цит. по 9] описывал бред ревности у больных с интоксикационными и органическими психозами, алкоголизмом, наркоманиями, органическими церебральными заболеваниями, а также шизофренией, маниакально-депрессивным психозом. В литературе затрагивается вопрос и о “криминогенности” бреда ревности при различных нозологических формах [6]. О возрастающем значении бреда ревности в клинике различных

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ТЯЖЕСТЬЮ И НАПРАВЛЕННОСТЬЮ АГРЕССИВНОГО ПРОТИВОПРАВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ НА ПОЧВЕ РЕВНОСТИ И КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

психических заболеваний упоминается в работах [1, 3, 4, 5, 9, 10] ряда отечественных и зарубежных ученых. Однако агрессивное поведение психически больных на почве ревности не исчерпывается базой паранойяльного синдрома. Известно, что противоправные деяния больного, обусловленные предполагаемым адюльтером, могут быть основаны на галлюцинаторном, дементном и некоторых других психопатологических синдромах.

Целью настоящего исследования являлось изучение корреляций между тяжестью и направленностью агрессивного противоправного поведения психически больных на почве ревности и клинико-психопатологическими особенностями их расстройств и заболеваний.

Нами обследованы 80 психически больных, совершивших преступления на почве ревности. Все они были мужчинами в возрасте от 23 до 69 лет, с длительностью заболевания от одного года до 26 лет, совершившими убийства (53 чел.), нанесение тяжких и легких телесных повреждений (соответственно 19 и 8 чел.). Все больные были обследованы в стационаре Казанской психиатрической больницы специализированного типа с интенсивным наблюдением МЗ РФ в периоде их нахождения на принудительном лечении (табл. 1).

Ведущими синдромами при совершении общественно опасных действий были паранойяльный (13,8%), параноидный (67,5%), галлюцинаторный (15,0%) и дементный (3,8%).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от диагноза

Диагноз	Абс.	%
Шизофрения параноидная	51	63,75
Алкогольный галлюциноз	6	7,5
Алкогольный параноид	10	12,5
Органический психоз	8	100
Эпилептический психоз	4	5,0
Олигофрения	1	1,25

По направленности агрессивных действий больные были распределены следующим образом (табл. 2): а) агрессия, направленная на жену (сожительницу); б) только на третьих лиц (в том числе “любовников” жены); в) как на жену (сожительницу), так и на третьих лиц (“расширенная агрессия”).

Как видно из табл. 2, наиболее тяжкие преступления, связанные с бредом ревности, заканчивавшиеся убийством, совершали больные с алкогольными психозами (100%), эпилептическими психозами (100%) и шизофренией (52,9%). У 7,5% больных галлюцинаторный синдром (в рамках шизофрении) носил характер императивных галлюцинаций в структуре синдрома Кандинского—Клерамбо. Именно “голоса” задолго (в 83,3% случаях) сообщали мужу об изменах жены. Некоторые больные слышали “перешептывание любовников”, “иронические замечания и насмешки соседей” и т.д. Ко времени совершения преступления у 66,7% больных полностью созрела идея расправиться с неверной

Таблица 2

Зависимость тяжести совершенного преступления, направленности агрессии и событий, предшествующих преступлению от диагноза и ведущего психопатологического синдрома

	Всего		Диагноз										Синдром											
			шизофрения		алкогольный галлюциноз		алкогольный параноид		органический психоз		эпилептический психоз		олигофрения		паранойяльный		параноидный		галлюцинаторный		дементный			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Криминал																								
убийство	53	66,3	27	52,9	6	100	9	90,0	6	75,0	4	100	1	100	4	36,4	38	70,4	10	83,3	1	33,3		
тяжкие телесные повреждения	19	23,7	17	33,3	0	0	1	10,0	1	12,5	0	0	0	0	1	9,1	15	27,8	2	16,7	1	33,3		
легкие телесные повреждения	8	10,0	7	13,8	0	0	0	0	1	12,5	0	0	0	0	6	54,5	1	1,8	0	0	0	0	1	33,3
Направленность агрессии																								
на жену (сожит-пу)	64	80,0	38	74,5	5	83,5	10	100	6	75,0	4	100	1	100	11	100	42	77,8	8	66,7	3	100		
на третьих лиц	6	7,5	4	7,8	0	0	0	0	2	25,0	0	0	0	0	0	0	6	11,1	0	0	0	0		
расширенная агрессия	10	12,5	9	17,7	1	16,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	11,1	4	33,3	0	0		
События, непосредственно влияющие на факт криминала																								
скандалы, ссоры	59	73,8	37	72,5	1	16,7	8	80,0	8	100	4	100	1	100	11	100	33	61,1	12	100	3	100		
обострение иной психопатологической симптоматики	21	26,2	14	27,5	5	83,3	2	20,0	0	0	0	0	0	0	0	0	21	38,9	0	0	0	0		

супругой и ими готовился соответствующий план. Мысли о том, чтобы избежать уголовного наказания, ни в одном из случаев больных с шизофренией не было. После совершения преступления больные не старались скрыться, “замести следы”, обычно они оставались на месте преступления (квартира, дача). В двух случаях больные нападали как на жену, так и на ее мнимого любовника. Еще в двух случаях больные пытались покончить с собой тем же способом, что и убийство (нож, топор). В одном случае больной совершил убийство сожительницы и ее трех детей.

Иная картина наблюдалась при галлюцинозном синдроме в рамках алкогольного психоза. Вербальные галлюцинации были истинными, “слышались” из реального пространства (из других комнат, квартир, улицы). Обычно 66,7% больных слышали от 2 до 5 “голосов”, которые обсуждали план причинения физического вреда больному и его устранения. Как обязательный участник “этих переговоров” присутствовала жена (сожительница). В “разговорах” обсуждались способ и время “устранения” больного, что подтверждалось у трех больных наличием обонятельных и вкусовых галлюцинаций (идеи отравления). Не дожидаясь выполнения “задуманного”, больные сами нападали на жену (сожительницу). Таким образом в основе гомицида у обследованных больных лежал страх за свою жизнь и здоровье. После совершения преступления в трех из четырех случаях “голоса” неожиданно прекращались, больной понимал, что совершил акт агрессии, пытался убежать, спрятаться, скрыть орудия преступления. Во всех случаях алкогольного психоза (за исключением “белой горячки”), иногда за несколько дней, а иногда за несколько недель (в одном случае — за несколько месяцев) больные высказывали идеи ревности, угрозы в адрес жены (сожительницы), “если она не перестанет гулять”. В острых случаях идеи ревности носили бурный, но скоропреходящий характер.

В рамках паранойального синдрома при шизофрении и алкогольном параноиде криминалистическая ситуация развивалась иным образом. Обычно за много месяцев и лет у больных постепенно формировались идеи ревности, которые сначала носили аморфный характер, затем четко очерченный, с конкретными действующими лицами. При алкогольном параноиде это были сослуживцы жены (сожительницы), соседи по подъезду и лестничной клетке. При шизофрении

в качестве мнимых любовников могли выступать и близкие родственники (в одном случае — 14-летний племянник).

В структуре параноидного синдрома, кроме бредовых идей ревности, имели место слуховые истинные и псевдогаллюцинации, идеи воздействия, овладения, открытости, в ряде случаев — сформировавшийся синдром психического автоматизма. Именно параноидный синдром наблюдался среди обследованных нами больных наиболее часто (в 54 случаях из 80). В структуре параноидного синдрома бредовые идеи ревности далеко не всегда были на первом месте в начале заболевания. У 23 больных в начале формировались идеи преследования, воздействия. Число лиц, включенных в бред, постепенно расширялось, больные лечились в психиатрических больницах, в состоянии ремиссии чувствовали себя хорошо, 32 человек продолжали работать. Лишь во втором-третьем приступе болезни (при приступообразно-прогредиентном типе течения) складывались бредовые идеи ревности. Как показывали наши исследования, обстановка в семье нарушалась задолго до формирования бредовых идей ревности, возникали длительные и частые конфликты, связанные нередко с непониманием жены (сожительницы) болезненных симптомов, приводивших к слабости, вялости, бездеятельности больного. В периоде новых обострений продолжавшиеся скандалы наводили больного на мысль (а в 15 случаях об этом прямо говорили жены) о сексуальной неудовлетворенности супруги. В 19 случаях это “объяснение” больному “подсказывали голоса”. Несмотря на повторные курсы лечения в психиатрических больницах и значительное улучшение психического состояния в межприступном периоде, идеи ревности, хотя и не так выражено и открыто, сохранялись у большинства больных.

Параноидный синдром лишь в одном нашем наблюдении возник относительно остро (в течение двух-трех недель). Этому предшествовала неблагоприятная семейная обстановка. У семи больных идеи ревности формировались постепенно и при нарастающей деменции приобретали нелепый характер. Не менее чем за шесть-восемь месяцев до совершения преступления бредовые идеи ревности приобретали стойкий, непреходящий характер. В шести случаях, несмотря на частые угрозы, убийство не планировалось. Криминальные действия возникали импульсивно, после

очередного скандала. После совершения гомицида больные раскаивались в содеянном, трое из них сами вызвали милицию или явились в отделение внутренних дел. Лишь в двух случаях систематические, многомесячные угрозы сопровождались избиениями, причинением телесных повреждений, однако жертвы в милицию не обращались. Преступления в этих случаях были "логическим" завершением постоянных угроз и побоев.

Особняком стоят больные с эпилептическими психозами. Таких больных в наших наблюдениях было четверо. Длительность эпилептической болезни исчислялась многими десятилетиями (от 8 до 22 лет). Несмотря на нарастающие, специфические изменения личности (тугоподвижность, злопамятность и др.), больные длительно сохраняли трудоспособность, создавали семьи, имели детей. Из анамнеза было известно, что у двух больных идеи ревности наблюдались с молодых лет и сначала проявлялись как нормальная ревность. У двух других больных идеи ревности стали развиваться при нарастании интеллектуальных расстройств. У всех четырех больных не менее чем за один год до совершения преступления уже окончательно, полностью были сформированы бредовые идеи ревности. Преступления, совершенные больными с эпилептическими психозами, были тщательно организованы, подготовлены. Также заранее были спланированы доказательства личной невиновности (алиби) больных. Сам криминал отличался жестокостью (множественные ножевые ранения, расчленение трупа). Во всех случаях наблюдалось сокрытие орудий преступления и трупа (поджог, утопление и закапывание частей тела). В одном случае больной после удушения жертвы имитировал самоповешение. Будучи разоблаченными и привлеченными к уголовной ответственности, больные переставали скрывать мотивы совершенного преступления и утверждали, что они "об этом не жалеют", что жертвы "этого заслуживали". Бредовые идеи ревности сохранялись и в процессе принудительного лечения.

В группу органических психозов вошли 8 больных с посттравматической и сосудистой энцефалопатией, осложненной многолетней алкоголизацией, однако ни у одного из них признаков абстинентного синдрома не наблюдалось. У трех больных причиной органического поражения головного мозга были

сосудистые изменения головного мозга (атеросклероз, гипертоническая болезнь). У пяти больных в анамнезе имелись указания на тяжелые черепно-мозговые травмы. У всех больных энцефалопатический синдром был подтвержден неврологическими и параклиническими данными.

Как видно из табл. 2, по тяжести совершения преступления под воздействием бредовых идей ревности лишь восемь из восьмидесяти человек нанесли своим жертвам легкие телесные повреждения, тогда как в остальных случаях целью криминала было убийство. В случаях с легкими телесными повреждениями жертвы своевременно при первых же скандалах и побоях обращались за помощью в органы внутренних дел.

Представляет большой теоретический и практический интерес направленность агрессивных действий у обследованных психически больных. Под направленностью агрессии мы подразумеваем действие совершенное как в отношении лица, "измена" которого не подлежит сомнению, с точки зрения больного, так и в отношении других лиц, связанных с ним. Оказалось, что между направленностью агрессии как на юридически зарегистрированную жену, так и на сожительницу разницы нет (соответственно 58,4 % и 41,2 %). Как вытекает из наших наблюдений, направленность агрессии и ее реализация не была связана непосредственно с диагнозом заболевания. В значительно большей степени она была обусловлена психопатологическим синдромом. Убийства (или нанесение тяжких телесных повреждений) чаще всего совершались при параноидном синдроме в отношении жены или сожительницы (77,8 %).

Кроме непосредственной агрессии на объект ревности в наших наблюдениях было шесть больных (все с параноидным синдромом), у которых противоправные действия были направлены только на третьих лиц. Среди этих преступлений были убийства двух детей, которых больные считали "нажитыми от любовников", подруги жены, которая в рамках бреда ревности выступала как "колдунья" и "в сговоре с женой пыталась отравить" супруга. В трех случаях агрессия была направлена против "любовников" жены. Во всех шести случаях агрессия завершилась убийством. Криминальные действия имели подготовительный этап, с длительными (многомесячными) выяснениями отношений, угрозами, с требованиями провести генетические исследования для подтверждения своей правоты.

В десяти случаях из восьмидесяти агрессия носила расширенный характер, которой подвергались как непосредственно объект ревности, так и третьи лица (предполагаемый любовник и дети). Как и в случаях агрессии только на третьих лиц, больные длительно вынашивали план преступления, устраивали “слежку”, “допросы”, избиения с требованиями “рассказать всю правду”. Непосредственным толчком к совершению агрессивных действий в трех случаях послужили комментирующие вербальные галлюцинации в рамках синдрома Кандинского—Клерамбо. Еще у одного больного наблюдался изолированный алкогольный галлюциноз, который привел к агрессии. И у шести больных к противоправным действиям привели стойкие параноидные идеи ревности.

Как видно из табл. 2, перед совершением криминальных действий наблюдались события, непосредственно повлиявшие на сам факт криминала. Наиболее часто (в 59 случаях) это были ссоры, скандалы, драки, возникавшие в результате систематических угроз и “допросов”, в ходе которых больные совершали преступные деяния. Причиной скандалов чаще всего были необоснованные претензии к жертве. Более чем в половине этих случаев (39 из 59) роковой скандал был инициирован непосредственно жертвой в ответ на многомесячные (многодневные) претензии. В остальных случаях, в том числе у всех больных с ведущим параноидальным синдромом, скандалы провоцировались самими больными.

У 21 больного (все с параноидным синдромом) криминалу предшествовало обострение иной психопатологической симптоматики (галлюцинации, аффект страха). Наряду со стойкими бредовыми идеями ревности у больных обострялись идеи преследования и воздействия. Они были убеждены, что жена (сожительница) в сговоре со своими “любовниками” пытается лишить его жизни. В качестве предупредительной меры и защиты больные совершали преступные

действия (в одном случае — “расширенное убийство”). У четырех больных с ведущим галлюцинаторным синдромом к криминалу привело обострение императивных галлюцинаций.

Таким образом, проведенное исследование позволяет констатировать зависимость между тяжестью и направленностью агрессивного противоправного деяния психически больных на почве ревности и клинико-психопатологическими особенностями их расстройств и заболеваний. Наиболее значимым параметром оказалась структура психопатологического синдрома, а не нозологическая его принадлежность. Как было показано в предыдущих публикациях [7, 8], значимыми следует считать также некоторые личностные и характерологические особенности больных, в частности ценностные ориентации и нравственные установки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антоян Ю.М., Гульдман В.В. Криминальная патопсихология. — М., 1991.
2. Дмитриева Т.Б. Руководство по социальной психиатрии. — М., 2001.
3. Иванец Н.Н.//Тезисы докладов III Всероссийского съезда невропатологов и психиатров — М., 1974 — С.192—194.
4. Калинина Н.П. Патологическая ревность. — М., 1978.
5. Козлова А.М.// Журнал неврол. и психиатр. им Корсакова. — 1984. — Т.84. — Вып.8. — С. 1209—1213.
6. Котов В.П. Патологические идеи ревности. — М., 1977.
7. Менделевич В.Д., Менделевич Б.Д. Материалы юбилейной научно-практической конференции “Социальная и судебная психиатрия” — М., 1996. — С. 133—136.
8. Менделевич В.Д., Менделевич Б.Д. Материалы II Международной научной конференции “Серийные убийства и социальная агрессия” — Ростов-на-Дону, 1998 — С. 167—169.
9. Терентьев Е.И. Бред ревности. — М., 1992.
10. DeSteno, D.A., & Salovey P.// Evolutionary origins of sex-differences in jealousy? Questioning the “fitness” of the model. Psychological Science. — 1996. — Vol. 7. — P. 367—372.

Поступила 04.02.02.

*И.Г. Измайлова, В.В. Белопасов***ЛЕРИВОН В ТЕРАПИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ, РАЗВИВШЕЙСЯ ПОСЛЕ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ***Астраханская государственная медицинская академия*

Реферат. Динамическое клиническое и нейропсихологическое обследование 30 детей в возрасте от 12 до 16 лет с головной болью напряжения после легкой черепно-мозговой травмы позволило установить высокой терапевтический эффект применения тетрациклического антидепрессанта леривона. По сравнению с лечением трициклическим антидепрессантом амитриптилином отмечались лучшая переносимость леривона и быстрое развитие клинического эффекта.

И. Г. Измайлова, В. В. Белопасов

БАЛАЧАКТА БУЛГАН БАШ СӨЯГЕ — МИ ЖИЦЕЛЧӨ
ЖӨРӨХӨТЛӨНГӨННӨН СОҢ БАШ АВИРТУЫНЫҢ
КӨЧӨЮЕН ДӨВАЛАУДА ЛЕРИВОН

Баш сөягә-ми жицелчө жөрөхөтлөнгөннөн соң баш авыртыу көчөйгөн 12 — 16 яшьлек 30 баланы динамик клиник һәм нейропсихологик тикшерү үткөрү леривонның тетрациклик антидепрессантын куллануның югары терапевтик нәтижәле булуын билгеләргә ярдәм итте. Трициклик антидепрессант амитриптимин белән дөвалауга караганда леривонның жицел үзләштерелүе һәм клиник нәтижәсенә тиз үсеш ачыкланды.

I.G. Izmailova, V.V. Belopasov

LERIVON IN TENSION HEADACHE THERAPY,
OCCURRING AFTER SLIGHT CRANIOCEREBRAL
TRAUMA IN EARLY AGE

Dynamic clinical and neuropsychological investigation in 30 children aged from 12 to 16, which have had tension headache after slight craniocerebral trauma made it possible to determine a high therapeutic effect of tetracyclic antidepressant «Lerivon». As compared to the therapeutic effect of tricyclic antidepressant «amitriptilin», lerivon showed better tolerance to the drug and quick development of clinical effect.

Головная боль напряжения (ГБН) является наиболее распространенным видом цефалгии, в том числе развивающейся после легкой черепно-мозговой травмы (ЛЧМТ) [5, 6]. Решающую роль в патогенезе ГБН имеют тревога и депрессия, снижение активности центральных антиноцицептивных систем [7]. Исходя из современных представлений о патогенезе ГБН, основным направлением медикаментозной терапии является психотропное — анксиолитическое и антидепрессантное. Выраженным

анксиолитическим эффектом обладают транквилизаторы бензодиазепинового ряда (седуксен, феназепам, мезапам и др.) [1, 7]. Однако они часто усугубляют посттравматические когнитивные нарушения [8]. Кроме того, возможно развитие психической зависимости, атаксии, головокружения, мышечной слабости. Это в значительной степени ограничивает применение бензодиазепинов при ГБН на фоне посткоммюционного синдрома. Традиционно для терапии ГБН используют трициклические антидепрессанты (амитриптилин), а также комбинированную фармакотерапию: антидепрессанты, β-блокаторы (анаприлин), ингибиторы МАО (фенелзин) [3, 13]. Однако ГБН после ЛЧМТ часто сочетается с вегетативными расстройствами травматического генеза с выраженным повышением тонуса парасимпатической нервной системы [10]. В этой ситуации не следует принимать анаприлин, так как он ведет к нарастанию брадикардии [7]. Менее широко применяются в детском возрасте и ингибиторы МАО, поскольку их существенным недостатком является относительно высокая токсичность, частично связанная с тем, что они инактивируют не только моноаминоксидазу, но и неспецифические ферменты печени, участвующие в обезвреживании ряда токсических продуктов жизнедеятельности организма [1]. Несмотря на довольно высокую эффективность трициклических антидепрессантов (амитриптилин), целый ряд факторов может ограничивать их применение: выраженная сонливость, холинолитический и кардиотоксический эффекты, плохая переносимость в детском возрасте [1, 6, 13]. В связи с этим наиболее приемлемыми представляются антидепрессанты новых поколений, одним из которых является тетрациклический антидепрессант леривон (миансерина гидрохлорид), сочетающий в себе антидепрессивное, седативное и анксиолитическое действия. Леривон не имеет антихолинергических побочных эффектов, обладает низкой токсичностью и относительно безопасен для больных с сердечно-сосудистой патологией. Единственным клинически значимым

побочным действием препарата является повышенная сонливость. Антидепрессантное действие наступает значительно быстрее, чем у amitриптилина, уже в конце первой недели приема препарата. Леривон блокирует α_2 -адренорецепторы пресинаптической мембраны и улучшает норадренергическую трансмиссию в ЦНС. Его эффективность при хорошей переносимости была показана на различных группах взрослого контингента больных с хроническими болевыми синдромами (ГБН, диабетическая полинейропатия, боли в спине, абдоминалгии) [4, 14, 15]. В единичных публикациях о применении леривона при депрессивных нарушениях у детей отмечены высокая антидепрессантная активность препарата и очень низкий уровень побочных эффектов [19]. Учитывая недостатки перечисленных выше лекарственных веществ, мы использовали для лечения подростков с ГБН после ЛЧМТ леривон фирмы "Органон" (Нидерланды).

Цель настоящей работы — изучить эффективность тетрациклического антидепрессанта леривона при ГБН, развившейся после ЛЧМТ у детей и подростков.

Под наблюдением находились 30 человек в возрасте от 12 до 16 лет (18 девочек, 12 мальчиков) через 3—6 месяцев после сотрясения головного мозга. У всех детей после ЛЧМТ развивалась головная боль (ГБ), соответствующая по международным критериям ГБН [18]. Проведено традиционное клиничко-нейрофизиологическое, офтальмоскопическое, рентгенологическое обследования. Интенсивность болевых ощущений измеряли по десятибалльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [3]. Для определения выраженности синдрома вегетативной дистонии (СВД) использовали баллированный вегетативный опросник А.М. Вейна и соавт. [2]. Оценку уровня личностной и реактивной тревожности проводили по тесту Спилбергера—Ханина [12], депрессии — по тесту Бека [17], астении — по опроснику Шаца [16]. Когнитивные возможности изучали с помощью корректурной пробы Бурдона на внимании [11], теста Лурия на запоминание 10 слов [9]. Критерием отбора служило отсутствие выраженных проявлений дисфункции перикраниальных и шейных мышц, определяемой пальпаторным методом. Контрольную группу составили 20 детей с ГБН после ЛЧМТ с аналогичными возрастными, половыми, клиническими и нейропсихологическими показателями. Статистический анализ проводили на персональном компьютере с использованием программы MS Excel 97 (Microsoft). Применяли Стьюдента

t-тест для независимых выборок и Стьюдента t-тест для зависимых выборок (разностный метод).

У больных с ГБН боль была диффузной или преимущественно в лобно-височных областях, сдавливающей голову по типу тесной шапки, средней интенсивности (4—6 баллов по ВАШ). Цефалгия сопровождалась фоно- и/или фотофобией, головокружением, обычно несистемного характера, непостоянной тошнотой, анорексией. Большинство обследованных ГБ беспокоила 5—6 дней в неделю, обычно начиналась постепенно, отмечалась во второй половине дня (60%) либо продолжалась целый день, усиливаясь к 3-5-му школьному уроку и вечером. Провоцирующими факторами при ГБН, как правило, служили умственное утомление, эмоциональное напряжение, психотравмирующие ситуации (стресс, волнение, ожидание, опасение, тревога). Временное облегчение ГБ давали анальгетики (абузусный фактор не отмечен), отдых или сон, массаж, отвлечение внимания. ГБ часто сочетались с другими алгическими синдромами: кардиалгиями (40%), абдоминалгиями, не связанными с приемом пищи (30%), при отсутствии объективных изменений. Помимо этого, больные жаловались на нарушения сна: затрудненное засыпание, поверхностный сон, отсутствие бодрости после ночного сна, кошмарные сновидения, сноговорение, дневную сонливость. Пациенты отмечали повышенную утомляемость, снижение внимания и памяти, плаксивость, раздражительность, снижение или колебания настроения.

По данным психоанамнеза, у детей до и после ЛЧМТ имели место различные психогении: конфликты с родителями, в школе с окружающими детьми и преподавателями, развод родителей, постоянные ссоры родителей, вплоть до агрессии, асоциальное поведение родителей (алкоголизм), телесные наказания детей. В ряде случаев дети теряли близких, в том числе одного из родителей. При анализе заболеваний у родственников в 62% случаев обнаруживались так называемые "болевы семьи" (ГБ у близких родственников, чаще у матери). В таких семьях, как правило, имелось особое "болевое" воспитание — повышенное внимание к проблемам ГБ до ЧМТ и многократно усиленное после травмы, постоянные разговоры о возможном "тяжелом" осложнении ЧМТ.

При объективном обследовании у части детей выявлялась рассеянная микросимптоматика: ослабление конвергенции, асимметрия носогубных складок, девиация языка, умеренная мышечная гипотония, равномерное оживление рефлексов, тремор век, пальцев рук, легкая неустойчивость в позе Ромберга, симптом Хвостека I - II степени,

легкое или умеренное напряжение височных и горизонтальной порции трапецевидных мышц.

У всех обследованных с ГБН имели место выраженные вегетативные нарушения, как правило, с преобладанием парасимпатического тонуса в общем исходном вегетативном статусе — $45,9 \pm 1,4$ по “Схеме вегетативных изменений”, заполняемой врачом (в норме до 25 баллов). В структуре вегетативной дистонии наиболее частыми (у 72% больных) были кардиоваскулярные проявления: склонность к артериальной гипотонии, кардиалгии, ощущение “замирания”, “перебоев” в сердце, сердцебиения, похолодания кистей и стоп. У 58% больных отмечались респираторные (гипервентиляционные) нарушения в виде ощущений нехватки воздуха, затруднения дыхания, “кома в горле”, провоцировались эмоциональными нагрузками, пребыванием в душном помещении. Абдоминалгии (32%), не связанные с приемом пищи, возникали как у больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (гастрит, гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей) без признаков обострения, так и при отсутствии каких-либо органических изменений гастроинтестинальной системы. У части детей отмечались склонность к запорам или неустойчивый стул, периодически метеоризм, урчание в животе. Частыми проявлениями вегетативной дисфункции были красный стойкий дермографизм, мраморность кожных покровов или акроцианоз, дистальный или генерализованный гипергидроз, акрогипотермия, сосудистое “ожерелье”. У 12 пациентов после ЛЧМТ появились обморочные состояния, провоцируемые длительным пребыванием в вертикальном положении и/или в душном помещении, у 4 — панические атаки.

Со стороны психической сферы для всех обследованных были характерны выраженные тревожно-депрессивные расстройства, сочетавшиеся с умеренными астеническими проявлениями (табл. 1). Оценка психовегетативного статуса выявила достоверные отклонения от нормы ($P < 0,001$) всех изучаемых показателей у больных с ГБН после ЛЧМТ. Изучение когнитивных возможностей показало достоверное ($P < 0,01$) снижение точности и скорости выполнения пробы Бурдона — небольшое количество проверенных строк за 5 минут работы и значительное относительное число ошибок, что свидетельствует о снижении объема и концентрации внимания. У половины обследованных на 4-5-й минуте работы с тестом уменьшалось количество проверенных знаков и увеличивалось число допускаемых ошибок вследствие истощения внимания и быстрой умственной утомляемости.

Исследование памяти с помощью теста Лурия на запоминание 10 слов позволило обнаружить у детей достоверное ($P < 0,01$) уменьшение количества слов при последнем непосредственном и отсроченном воспроизведении и удлинение времени запоминания. Восходящий (нормальный) характер кривой запоминания, но на более низких, чем в норме, значениях имел место у 37% обследованных, зигзагообразный (неустойчивый) характер кривой, свидетельствовавший о неустойчивости внимания, — у 40%. Реже отмечались нисходящая форма, отражавшая истощаемость внимания, рассеянность, и кривая в виде плато при эмоциональной вялости больных. Большинство детей допускали при воспроизведении заученных слов персеверации, реже конфабуляции.

Таблица 1

Выраженность астеновегетативных, тревожно-депрессивных и когнитивных нарушений у детей с ГБН после ЛЧМТ и их динамика под влиянием проведенной терапии ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения	
		леривон	общепринятая терапия
СВД (баллы)	$45,9 \pm 1,4^{**}$	$17,8 \pm 0,9^{**}$	$19,1 \pm 1,3^{**}$
Астения (баллы)	$10,2 \pm 0,4^{**}$	$4,1 \pm 0,1^{**}$	$3,7 \pm 0,3^{**}$
Депрессия (баллы)	$17,8 \pm 0,9^{**}$	$5,0 \pm 0,2^{**}$	$5,2 \pm 0,3^{**}$
Реактивная тревога (баллы)	$57,2 \pm 1,1^{**}$	$35,2 \pm 0,7^{**}$	$36,4 \pm 0,9^{**}$
Личностная тревога (баллы)	$52,6 \pm 0,9^{**}$	$39,8 \pm 0,8^{**}$	$40,5 \pm 1,2^{**}$
Проба Бурдона			
количество строк	$18,7 \pm 0,5^*$	$25,5 \pm 0,9^*$	$26,3 \pm 1,7^*$
% ошибок	$16,8 \pm 1,1^{**}$	$8,3 \pm 0,7^*$	$6,5 \pm 0,7^*$
Тест Лурия			
5-е воспроизведение (количество слов)	$7,9 \pm 0,2^*$	$9,7 \pm 0,1^*$	$9,7 \pm 0,2^*$
отсроченное воспроизведение (количество слов)	$7,7 \pm 0,1^*$	$9,6 \pm 0,2^*$	$9,7 \pm 0,3^*$
время запоминания (в секундах)	$139,6 \pm 3,6^*$	$98,3 \pm 2,8^*$	$100,4 \pm 3,0^*$

Примечание. 1. * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$. 2. Достоверность различий изучаемых показателей до лечения оценивалась по сравнению с нормой, а после лечения леривонем и общепринятой фармакотерапией — по сравнению с исходными данными. Достоверных различий изучаемых показателей в результатах лечения леривонем и общепринятым методом не обнаружено.

При дополнительном обследовании глазного дна, краниограмм и Эхо-ЭС изменений не найдено. РЭГ косвенно отражала признаки церебральной сосудистой дистонии. На ЭЭГ определялась дисфункция верхнестволовых структур мозга в виде билатерально-синхронных вспышек тета-колебаний у 58% больных, дезорганизация корковой ритмики — у 46%.

Леривон применяли из расчета $0,5-1$ мг/кг в течение одного месяца. Начальная доза составляла $7,5$ мг (1/4 таблетки). С целью преодоления повышенной сонливости в начале терапии

препарат назначали в вечерние часы с дальнейшим постепенным повышением дозы по 7,5 мг каждые два дня до оптимальной суточной дозы: в большинстве случаев 30 мг в сутки. Эта доза распределялась на три приема: 7,5/ 7,5 / 15 мг.

Контрольная группа получала amitriptylin (25—50 мг/сут); дополнительно для купирования сопутствующих астенических и когнитивных расстройств назначали ноотропные (ноотропил по 400 мг 2-3 раза/сут) и вазоактивные (кавинтон по 5 мг 2-3 раза/сут) средства. Курс антидепрессантной и сосудисто-ноотропной терапии, как и в основной группе, продолжался один месяц. Указанную фармакотерапию в обеих группах сочетали с массажем болевых зон в области шеи и головы, ЛФК, рациональной разъяснительной психотерапией, физиотерапией (Д'арсонвализация головы, шеи, УВЧ, СМТ-терапия), игло-, магнитно-лазерорефлексотерапией.

Леривон переносился детьми лучше, чем amitriptylin, антидепрессантная активность проявлялась раньше, уже с 6-8-го дня лечения (у amitriptylina — с 10—12-го дня терапии). Повышенная сонливость у части больных (у 16), получавших леривон, была только в первые 4-5 дней приема препарата. Других побочных эффектов не наблюдалось. Клинический эффект в виде уменьшения ГБ и улучшения настроения пациенты начинали отмечать к концу первой недели лечения леривоном. Через один месяц терапии леривоном у 25 человек полностью купировались ГБ и другие субъективные расстройства, что нашло отражение в нормализации показателей дополнительного обследования; у 5 детей имели место урежение и снижение интенсивности цефалгии (по ВАШ с 5,6 до 0,5 баллов).

Результаты сравнительного клинико-экспериментального исследования терапии леривоном и общепринятым методом представлены в табл. 1. Динамическое изучение психовегетативного статуса показало статистически достоверное ($P < 0,001$) снижение астеновегетативных и тревожно-депрессивных расстройств до близких к нормальным показателям, что подтверждает анксиолитическое, антидепрессантное, вегетотропное и мягкое антиастеническое действия препарата. Одновременно с уменьшением ГБ и тревожно-депрессивных нарушений у подростков отмечались нормализация ночного сна и улучшение когнитивных показателей. Достоверно ($P < 0,01$) увеличилась скорость и точность выполнения пробы Бурдона, количество запоминаемых слов по тесту Лурия, что свидетельствует об улучшении активного внимания, объема кратковременной и долговременной памяти. Когнитивные расстройства у детей с ГБН после

ЛЧМТ обусловлены, скорее всего, высокими тревожно-депрессивными нарушениями, что подтверждается положительной динамикой при антидепрессантной монотерапии. Контрольное катamnестическое обследование пациентов через 6 месяцев после завершения курса лечения подтвердило сохранение достигнутых результатов у 20 детей. У остальных ГБН возобновились под влиянием текущей психотравмирующей ситуации, в основном внутрисемейной, но были менее выражены по частоте (до 2—3 раз в неделю) и интенсивности (по ВАШ до 3—4 баллов).

Наши исследования подтвердили связь ГБН с эмоциональными нарушениями — депрессией и тревогой. Сравнительный анализ результатов лечения детей и подростков с ГБН после ЛЧМТ показал высокую эффективность и хорошую переносимость леривона и возможность его применения в качестве альтернативы общепринятой фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств. — Т. 2. — М., 2001.
2. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. / Под ред. А.М. Вейна. — М., 1998.
3. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Кормов Т.К. Головная боль (Классификация, клиника, диагностика, лечение) — М., 1994.
4. Елкин Н.Н., Морозова М.А. Организация медицинской помощи больным с болевыми синдромами. — Тез. Рос. науч.-практ. конф. — Новосибирск, 1997. — С. 173—174.
5. Измайлова И.Г. Головная боль у подростков после легкой черепно-мозговой травмы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Астрахань, 2000.
6. Исмагилов М.Ф., Якупов Р.А., Якупова А.А. Головная боль напряжения. — Казань, 2001.
7. Карлов В.А. Терапия нервных болезней: / Руководство для врачей. — М., 1996.
8. Левин О.С., Черняк З.В. // Неврол. журн. — 1997. — №5. — С. 53—59.
9. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. — М., — 1962.
10. Осетров А.С. // Журн. неврол. и психиатр. — 1994. — Т. 94. — №4. — С. 44—46.
11. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике: (практическое руководство). — М., 1970.
12. Спилбергер—Ханина тест (Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера). / Под ред. Ю.Л. Ханина. — Л., 1976.
13. Соловьева А.Д., Филатова Е.Г. Лечение психовегетативных расстройств леривоном. "А и Б" — лето 1996.
14. Филатова Е.Г., Соловьева А.Д. // Ж. Боль и ее лечение. — 1997. — № 6. — С. 24—27.
15. Филатова Е.Г. // Лечение нервных болезней. — 2000. — №1. — С. 3—8.
16. Шац И.К. Диагностика астении у детей. / Метод. реком. — Л., 1987.
17. Beck A.T. The core problem in depression: The cognitive triad in depression. Theories and Therapies. / Ed. J. Masserman. — New York, 1970.
18. Classification and Diagnosis Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgia and Facial Pain: Headache Classification Committee of the International Headache Society. // Cefalalgia. — 1988. — Vol. 8. — Suppl. 7. — P. 1—96.
19. Dugas M., Mouren M.C., Halfon O., Moron P. // Acta psychiatr. scand., 1985. — Vol. 72 (suppl. 320). — P. 48—53.

Поступила 13.09.00.

О.П. Балыкова, Н.П. Шиханов, В.С. Иноземцева, А.А. Сосунов, Г. МакКханн, Ю.А. Чельшев

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭПИЛЕПСИИ ВИСОЧНОЙ ДОЛИ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Колумбийский университет, г. Нью-Йорк, США,
Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева, г. Саранск,
Казанский государственный медицинский университет*

Среди многих форм эпилепсии одной из наиболее изученных является эпилепсия височной доли (височная эпилепсия), связанная с патологией лимбической системы, и прежде всего гиппокампа. Источником эпилептических приступов при этой форме болезни служат отделы лимбической системы, что подтверждается электроэнцефалографическими данными, в том числе полученными с использованием внедренных электродов [81], и клинической эффективностью оперативного вмешательства. Удаление определенных отделов медиальной височной коры, в том числе части гиппокампа, способствует излечению или уменьшению частоты и тяжести приступов [92]. На основании структурных изменений выделяют два основных вида эпилепсии височной доли: 1) с наличием объемного процесса (опухоль, врожденная патология, аневризма кровеносного сосуда, кровоизлияние), затрагивающего лимбическую систему; 2) без наличия четко верифицированных объемных изменений в области медиальной височной доли [23]. В последнем случае единственным структурным проявлением височной эпилепсии является склероз гиппокампа. Название: отражает наиболее яркие морфологические проявления болезни — утрату нейронов прежде всего в СА1 и СА3 зонах аммонова рога и развитие заместительного глиоза. Прижизненная визуализация мозга с использованием функциональной позитронно-эмиссионной томографии, магнито-резонансного сканирования, магнитоэнцефалографии подтверждает изменения гиппокампа при височной эпилепсии обычно в виде уменьшения его объема [60]. Наблюдается также положительная корреляция между прижизненными структурными и биохимическими (в частности число АМРА-А рецепторов и интенсивность поглощения F-флуоро-2-деокси-D-глюкозы) изменениями в склерозированном

гиппокампе и данными исследования операционного материала [75].

Типичной морфологической чертой склероза гиппокампа является перестройка синаптических связей — в первую очередь изменения в ветвлении аксонов клеток-зерен зубчатой извилины с образованием обратных коллатералей, формирующих синапсы с дендритами этих же клеток во внутреннем молекулярном слое, что обозначается как спраутинг моховидных волокон (СМВ) [1]. Наличие ярких и довольно однотипных морфологических изменений в гиппокампе при эпилепсии порождает принципиальный вопрос — что первично? Являются ли изменения гиппокампа причиной развития эпилепсии и судорожных припадков или же гибель нейронов и межнейронные перестройки в гиппокампе — следствие многократно повторяющихся периодов перевозбуждения и судорог? Многочисленные клиничко-морфологические и эпидемиологические исследования не позволяют однозначно ответить на этот вопрос, а их результаты легли в основу двух концепций [12, 47, 80]. Согласно одной из них, гибель нейронов и развитие глиоза происходят в результате длительно повторяющихся судорог, источником которых могут быть различные отделы головного мозга. Вторая концепция предполагает, что склероз гиппокампа является следствием патологического воздействия во время родов или в раннем детстве и в последующем приводит к развитию эпилепсии. Использование магнито-резонансного сканирования у детей с лихорадочным судорожным синдромом показало большое разнообразие изменений: наряду с отсутствием видимой патологии наблюдались признаки склероза гиппокампа, врожденная патология лимбической области, отек гиппокампа [80]. Дальнейшее наблюдение над детьми, у которых вначале определялся отек гиппокампа, а судороги

продолжали регистрироваться длительное время после первоначального наблюдения, особенно при повышении температуры, показало развитие атрофии гиппокампа [80]. Сторонники обеих концепций согласны с тем, что длительный эпилептический анамнез сопровождается, как правило, более выраженными морфологическими перестройками в гиппокампе. Таким образом, подтверждается известное высказывание французского невропатолога У.Говерса (1881): «Судороги порождают судороги».

Первоначальная причина развития перевозбуждения группы нейронов и механизмы генерализации возбуждения в гиппокампе остаются неясными и составляют центральное звено в современной эпилептологии. Большое значение в выяснении механизмов развития и прогрессирования эпилепсии имеют экспериментальные подходы, среди которых наибольшее распространение получили киндинг, каиновая и пилокарпиновая модели [4, 49, 77]. В основе этих моделей лежит перевозбуждение нейронов, приводящее к гибели клеток (каиновая и пилокарпиновая модели) или к перестройке межнейронных связей и снижению порога возбудимости нейронов и синхронизации их возбуждения. Общим патогенетическим звеном являются кальциевая перегрузка нейронов, активация ранних генов с последующей перестройкой ионных каналов, ветвлением отростков и апоптозом [29]. Схема динамики развития основных клеточных и субклеточных изменений при экспериментальной эпилепсии представлен на рис. 1.

Каиновая кислота служит агонистом каиновых рецепторов, относящихся наряду с AMPA и NMDA к ионотропным глутаматным рецепторам. Клонирование генов, ответственных за синтез субъединиц каиновых рецепторов, и получение «нокаутированных» мышей позволило показать, что в клетках-зернах и пирамидных нейронах зоны СА3 аммонова рога преобладают рецепторы с большим числом субъединицы GluR6. Именно эта субъединица ответственна за эпилептогенные эффекты каиновой кислоты [53]. Повреждение нейронов при введении каиновой кислоты во многом связано с активацией c-jun N-концевой киназой 3 (JNK 3). «Нокаутированные» мыши, не экспрессирующие эту киназу, отличаются устойчивостью к нейротоксическому влиянию каиновой кислоты [90]. Взаимосвязь GluR6 и JNK 3 зависит от белка PSD-95, находящегося в постсинаптических активных зонах и выполняющего якорную функцию для киназы, активирующей JNK 3 [68].

Значение другого вида глутаматных рецепторов — «быстрых» ионотропных AMPA рецепторов — в гибели нейронов при каиновой модели эпилепсии было установлено после выяснения молекулярной структуры этих рецепторов и механизма синтеза их субъединиц. Канал представляет собой гетеротетрамер, образованный субъединицами GluR1, GluR2, GluR3 и GluR4 в различном соотношении. Обычно ионные каналы AMPA рецепторов не пропускают ионы кальция, что обеспечивается субъединицей GluR2 (GluR-B) [61]. Способность GluR2 препятствовать прохождению ионов кальция определяется только одной

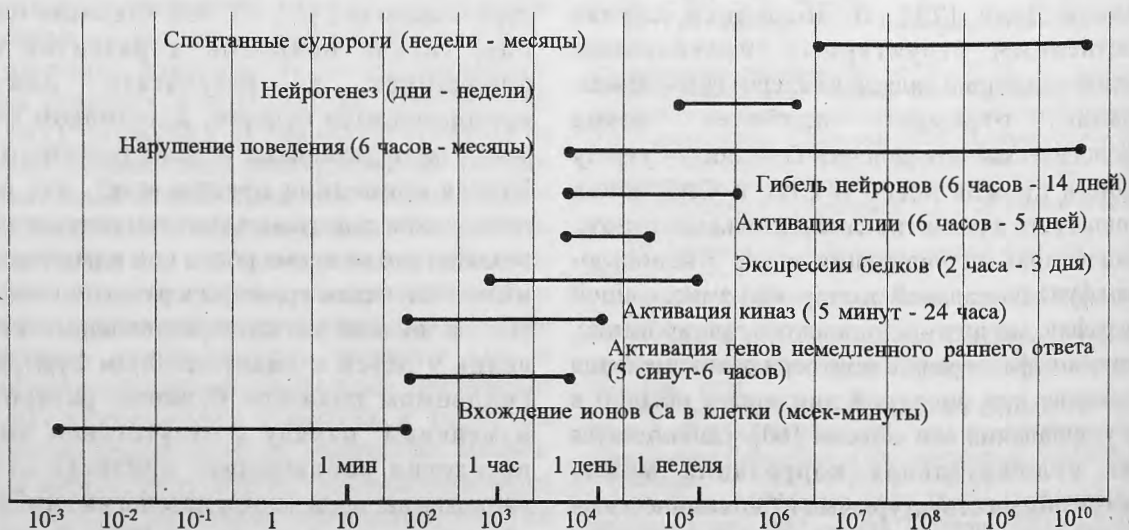


Рис. 1. Временная последовательность основных изменений в гиппокампе при экспериментальной модели височной эпилепсии у крыс (по А. J. Cole, 2000).

аминокислотой — аргинином во втором гидрофобном трансмембранном домене. Причина такого отличия GluR2 от других субъединиц рецептора связана с посттрансляционной модификацией РНК еще до ее процессинга [71]. Этот процесс осуществляется ферментом семейства аденозин деаминаз (ADAR 1), который способен деаминировать аденозин в инозин в участке РНК, образующим двойную спираль, одна из цепей которой сформирована интроном, причем направленные мутации в последнем приводят к нарушению редактирования РНК. Различные нейроны могут иметь каналы с разным числом GluR2, что будет отражаться в первую очередь на их способности пропускать ионы кальция в клетку. Так, пирамидные нейроны и клетки-зерна гиппокампа содержат каналы с большим числом субъединицы GluR2, в то время как в интернейронах преобладают каналы с низким содержанием этой субъединицы [48]. Гетерозиготные и гомозиготные мыши с неполноценной субъединицей GluR2, как и “нокаутированные” мыши без ADAR отличались спонтанным развитием судорожной активности и погибали в первые недели после рождения вследствие кальциевой перегрузки нейронов [35]. Снижение экспрессии GluR2 установлено в эксперименте при воздействии каиновой кислотой [27], а также в операционном материале [8].

Изменения, развивающиеся в нейронах гиппокампа, — следствие их перевозбуждения и зависят от состояния сигнальных путей нейрона. Одним из первых проявлений ответной реакции нейрона на внешнее воздействие является активация системы ранних генов. Число подобных генов довольно велико и, по-видимому, будет возрастать по мере выяснения молекулярных процессов, однако сегодня можно считать, что наиболее значимы среди них, с точки зрения развития эпилепсии, гены семейств *fos*, *jun* и *c-fos* [36, 83]. Конкретные механизмы влияния продуктов ранних генов полностью не выяснены. Показано, что у “нокаутированных” мышей без *c-fos* киндлинг развивается хуже, чем в контрольной линии животных, а отсутствие NGFI-A (транскрипционный фактор А, представитель семейства *c-fos*, индуцируемый фактором роста нервов (NGF) не влияет на развитие судорожной активности [93]. Поскольку гибель нейронов при эпилепсии служит одним из определяющих факторов развития болезни, нельзя не отметить, что многие ранние гены и связанные с ними

компоненты сигнальных путей имеют непосредственное отношение к развитию как повреждающего, так и нейропротекторного эффекта. Так, известный транскрипционный фактор CREB имеет выраженный нейропротекторный эффект [84]. Активацией CREB при фосфорилировании аминокислотного остатка в области SER 133 авторы объясняют интересное наблюдение о защитном эффекте «обогащенной» среды обитания крыс против судорожной активности, вызванной каиновой кислотой [90].

В основе спонтанной судорожной активности нейронов могут лежать следующие взаимонеисключающие причины: 1) изменения рецепторно-ионных свойств плазматической мембраны; 2) усиление притока афферентных импульсов; 3) снижение тормозного влияния интернейронов [25]. Большая часть исследований посвящена анализу причин и механизмов снижения торможения глутаматных нейронов. Это связано как с исторической последовательностью развития концептуальных представлений, так и с тем, что многие лекарственные противосудорожные препараты являются агонистами ГАМК рецепторов. В разных отделах гиппокампа механизмы торможения нейронов могут различаться. Так, при пилокарпиновой модели эпилепсии ГАМКергическое торможение усилено в клетках-зернах зубчатой извилины, но снижено в пирамидных нейронах зоны CA1 [31]. Операционный материал, взятый у больных эпилепсией, показал, что экспрессия субъединиц ГАМК-А рецепторов различалась в пирамидных нейронах CA1 и CA3, а также клетках-зернах зубчатой извилины, что позволяет предположить существование различий в тормозном влиянии на эти нейроны [45]. Интересные данные получены в отношении торможения в зоне CA1 аммонова рога в каиновой и пилокарпиновой моделях эпилепсии — наблюдались снижение тормозного влияния в дендритах и повышение ингибиции тела пирамидных нейронов [14]. Такую особенность авторы объясняют избирательной гибелью тормозных вставочных нейронов, что приводит к снижению уровня спонтанной возбудимости клеток.

СМВ рассматривается как одна из основных причин возникновения спонтанной судорожной активности в клетках-зернах зубчатой извилины гиппокампа. При СМВ изменяются также характеристики тормозных ГАМК-А-рецепторов (возможно, и метаботропных ГАМК-В рецеп-

торов) клеток-зерен. Плотность рецепторов значительно повышается [32], меняются также их функциональные свойства, в том числе значительно (почти в 2 раза) повышается способность ионов цинка блокировать их активность [11]. Блокада ГАМК-А рецепторов в возвратных коллатеральных моховидных волокон ионами цинка показана также на операционном материале, полученном у больных с эпилепсией [73]. Последние наблюдения послужили основанием для гипотезы о выделяющемся в большом объеме из аксонов клеток-зерен цинке как причине снижения тормозного контроля клеток-зерен и развития вследствие этого судорожной активности [15]. "Нокаутированные" мыши, не содержащие один из видов трансмембранного переносчика цинка (ZnT3), оказались более лабильными к воздействию каиновой кислоты: выраженность судорог и повреждений нейронов у животных этой линии была выше, чем в исходной [13]. Следует отметить, что аксоны клеток-зерен отличаются очень высокой концентрацией ионов цинка. Именно по идентификации цинка после открытия методики гистохимического выявления тяжелых металлов по Timm впервые было показано существование СМВ при эпилепсии [28].

ГАМК-А-рецепторы являются гетерогенными полимерами и состоят из нескольких субъединиц, соотношение которых в разных рецепторах даже одной клетки варьирует [87]. Клонирование генов и анализ экспрессии разных субъединиц в модельных условиях позволили установить некоторые закономерности работы этих рецепторов и значение конкретного соотношения субъединиц для деятельности нейронов. В клетках-зернах у животных с эпилепсией снижается уровень мРНК α_1 -субъединицы и повышается содержание мРНК α_4 -субъединицы [10]. Кроме того, высокочастотная стимуляция ГАМК-А-рецепторов может приводить к парадоксальной реакции возбуждения нейронов вместо их торможения вследствие повышения выхода бикарбонатных ионов, компенсирующих эффекты входящих ионов хлора [74].

Кроме высокого содержания цинка клетки-зерна отличаются выраженной экспрессией динорфина — белка, влияющего на многие виды опиатных рецепторов и имеющего высокую аффинность к к-опиатным рецепторам [91]. Иммуногистохимическое определение динорфина, наряду с реакцией по Timm, признается

достоверным критерием СМВ [62]. Динорфин способен оказывать нейропротекторный эффект вследствие уменьшения входа ионов кальция [33] и снижения выделения глутамата при возбуждении синапсов [76]. На операционном материале при эпилепсии было показано, что при выраженном СМВ динорфин не способен блокировать Ca^{2+} -каналы клеток-зерен, по-видимому, вследствие утраты ими к-рецепторов [39], что способствует перевозбуждению и синхронизации возбуждения в этой популяции нейронов.

В чем причина развития СМВ? В последнее время особое внимание уделяют активизации нейрогенеза при эпилепсии и измененным свойствам вновь образованных клеток-зерен. В норме предшественники клеток-зерен встраиваются в зубчатую извилину, а их аксоны растут в направлении СА3 и интернейронов хилуса. При эпилепсии, как полагали, именно эти вновь образовавшиеся нейроны вследствие нарушений в росте аксонов как раз и образуют обратные коллатерали. В пилокарпиновой модели эпилепсии многие нейроны, образовавшиеся во время судорожных припадков и соответствующие по электрофизиологическим параметрам клеткам-зернам, находятся в области хилуса, отличаются высоким содержанием кальбайндина D28K, повышенной возбудимостью, а их отростки образуют синаптические контакты с клетками-зернами [18].

Следует отметить, что кальбайндин D28K является кальций-связывающим белком и наряду с парвальбумином, кальретицином, белком S100 рассматривается как белок, «защищающий» клетки от кальциевых перегрузок [5]. Существование определенных взаимоотношений между экспрессией кальций-связывающих белков и уровнем кальция в нейронах было показано при анализе соотношения кальбайндина D28- и парвальбумин-иммунореактивности и числа AMPA рецепторов с «кальций-непропускающей» субъединицей GluR2. Оказалось, что экспрессия этих белков выше в клетках с минимальным содержанием GluR2 [40].

Среди многих факторов, участвующих в перестройке синаптических связей гиппокампа при эпилепсии, большое значение в последнее время придается тканевому активатору плазминогена (тАП). Наиболее ярко его роль в деятельности нейронов была впервые показана при исследованиях длительной синаптической потенциации (ДСП) в гиппокампе [65]. Оказалось,

что ген тАП относится к ранним генам и служит необходимым звеном внутриклеточной сигнальной системы в реализации поздней фазы ДСП [65]. Он является внеклеточной сериновой протеазой, наиболее известный субстрат которой плазминоген (ПГ) расщепляется тАП с образованием активного плазмина, способного влиять на многие компоненты внеклеточного матрикса. В ЦНС тАП синтезируется нейронами и клетками микроглии, а плазминоген — только нейронами [78]. Роль тАП в генезе эпилептогенных изменений может быть двоякой: во-первых, инициация процессов, приводящих к гибели нейронов, и во-вторых, участие в перестройке межнейронных связей, в частности в СМВ. Убедительное подтверждение участия тАП и ПГ в повреждении нейронов было получено на “нокаутированных” тАП (-/-) и ПГ (-/-) мышях. У тАП (-/-) и ПГ (-/-) мышей повреждение нейронов при введении каиновой кислоты было значительно менее выраженным, чем в исходной линии [78]. Нейротоксический эффект тАП определяется нарушением связи нейронов с компонентами внеклеточного матрикса, прежде всего с ламинином, деградирующим под влиянием плазмина [86]; а также лизисом молекул клеточной адгезии нейронов (МКАН) [22]. Изменения внеклеточного матрикса под влиянием плазмина оказывают непосредственное влияние на ветвление и направленный рост аксонов.

Одним из компонентов внеклеточного матрикса, ответственных за этот эффект, является DSD-1-PG/фосфакан—представитель хондроитин-сульфат протеогликанов, которые служат лигандами МКАН. В результате детальных исследований на тАП (-/-) и ПГ (-/-) мышях было показано, что плазмин способен лизировать DSD-1-PG/фосфакан (но не другие представители этого класса протеогликанов, например нейрокан). DSD-1-PG/фосфакан не поддерживает рост аксонов клеток-зерен зубчатой извилины, а СМВ значительно редуцирован у тАП (-/-), но не у ПГ (-/-) мышей [89]. Авторы полагают, что при развитии СМВ тАП выделяется из конуса роста аксонов, активирует плазминоген, который, в свою очередь, разрушает DSD-1-PG/фосфакан, делая тем самым МКАН доступными для конусов роста, что способствует росту аксонов. Следует отметить, что имеется мощная система ингибции тАП — так называемые серпины, в частности протеаза нексин 1 (PN-1), нейросерпин (NSP), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), способные

образовывать стабильные комплексы с сериновыми протеазами, блокируя их ферментативную активность. В свою очередь, экспрессия серпинов во многом зависит от трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFB1) [79].

Большое значение в СМВ играют молекулы клеточной адгезии нейронов (МКАН), связанные с полисиаловыми кислотами (пСК-МКАН). Эта форма МКАН преобладает в эмбриональном периоде и имеет большое значение в развитии цито- и миеоархитектоники нервной системы, контролируя адресную миграцию клеток и направленный рост аксонов и дендритов [67]. В зрелой ЦНС пСК-МКАН обнаруживаются только в некоторых отделах головного мозга, где сохраняется деление предшественников нервных клеток, в частности в юных клетках-зернах зубчатой извилины гиппокампа [72]. Большое значение пСК-МКАН имеет в процессах, определяющих пластичность нервной системы. При снижении их содержания (введение специфического литического фермента эндонейраминидазы) или отсутствии у животных (“нокаутированные” мыши) наблюдаются нарушения памяти, обучения, процессов длительной синпатической потенциации и торможения в гиппокампе [6, 55]. Гистологически в этих случаях отмечены усиленная арборизация моховидных волокон, их дефасцикуляция, образование большого числа синапсов нетипичной локализации в области СА3 аммонова рога [16]. При височной эпилепсии на операционном материале также установлено повышение иммунореактивности на пСК-МКАН в молекулярном слое зубчатой извилины, куда врастают возвратные коллатерали клеток-зерен [51].

Одним из возможных механизмов участия пСК-МКАН в регуляции пластичности нервной ткани может являться их способность взаимодействовать с мозговым нейротрофическим фактором (BDNF) и инициировать внутриклеточные сигнальные пути этого лиганда [54]. Ростовым факторам придается большое значение как в развитии СМВ, так и в изменениях свойств других типов нейронов гиппокампа при эпилепсии [38]. Показано, что при возбуждении клеток-зерен (при многих экспериментальных моделях эпилепсии и в операционном материале) наблюдается значительное повышение экспрессии BDNF, NGF, фактора роста фибробластов (FGF) и нейротрофина-3 (NT-3) [37]. Экспрессия BDNF начинается очень быстро после возбуждения

нейронов и поэтому не без основания ген BDNF относят к ранним генам [83]. У гетерозиготных мышей с резко сниженным содержанием BDNF (+/-) и NT-3 (+/-) развитие киндлинга существенно замедляется [21, 41], однако СМВ в BDNF (+/-) мышцах не отличается от контрольных нормальных мышей [41]. Показано также, что BDNF при эпилепсии способствует экспрессии нейропептида Y в клетках-зернах [58], а аппликация BDNF на срезы гиппокампа от животных со СМВ приводит к возникновению спонтанных судорожных разрядов в зубчатой извилине [69].

Параллельно с экспрессией факторов роста при эпилепсии наблюдается повышенная экспрессия тирозинкиназных рецепторов (Trk), в частности в клетках-зернах, что позволяет предположить возможность ауто- или паракринного влияния их лигандов [21]. Основное значение при эпилепсии имеют рецепторы TrkB. Подтверждением их роли в развитии судорожного синдрома могут служить эксперименты с введением в желудочки мозга своеобразных антител, так называемых “рецепторных телец”, представляющих собой дивалентные гомодимеры, имеющие места связывания для лигандов, в частности для BDNF, и выполняющих таким образом роль искусственных рецепторов, связывающих лиганд. В этом случае наблюдалось выраженное угнетение киндлинга, а введение “рецепторных телец” к другим типам рецепторов Trk не влияло на его развитие [7].

Ярким проявлением компенсаторных изменений в зубчатой извилине при эпилепсии является значительное повышение экспрессии нейропептида Y (NPY) в клетках-зернах. В норме NPY определяется только в некоторых интернейронах хилуса гиппокампа и отсутствует в клетках-зернах. При СМВ NPY обнаруживается в возвратных коллатералях аксонов, и его распределение аналогично локализации осадка при реакции на тяжелые металлы по Timm [46]. Полагают, что экспрессия NPY служит защитным механизмом от кальциевой перегрузки при перевозбуждении нейронов. “Нокаутированные” мыши без NPY менее устойчивы к эпилептогенным воздействиям [19], а введение NPY в гиппокамп ингибирует судорожную активность [88]. Антисудорожное действие NPY может быть связано с влиянием как на пресинаптические NPY-Y2 рецепторы, ингибирующие выделение глутамата, так и на NPY-Y1 рецепторы (в пре- и постсинаптической

структуре), уменьшающие вход ионов кальция и выделение глутамата [82]. В экспрессии NPY, как полагают, большое значение имеет BDNF, и его защитный эффект во многом опосредуется NPY [66].

Большое число исследований посвящено анализу экспрессии белка GAP-43, принимающему участие в росте отростков нейронов и являющемуся маркером конусов роста. В экспериментальном и операционном материале при эпилепсии значительно возрастает экспрессия мРНК и белка GAP-43 в клетках-зернах, причем максимальный уровень иммунореактивности совпадал с областями, где развивается спраутинг аксонов клеток-зерен [63]. Экспрессия GAP-43 зависит от возбуждения нейронов и уровня ионов кальция, поскольку ингибируется введением блокаторов NMDA рецепторов [50]. В гетерозиготных мышцах с повышенной экспрессией GAP-43 СМВ развивается спонтанно даже без возбуждения клеток-зерен [2].

Как уже отмечалось, избирательная гибель нейронов является типичной чертой эпилепсии. Среди многих факторов, которые могут иметь значение в повреждении нервных клеток, большое внимание уделяется оксиду азота (NO) — высокоактивному межклеточному посреднику в нервной системе. Хотя данные о роли NO в реализации судорожной активности не всегда однозначны, тем не менее большинство исследований подтверждают проэпилептогенный эффект ингибиторов NO синтазы и защитный эффект при введении субстрата (L-аргинина) для продукции NO [30]. Подобные эффекты объясняют образованием при эпилепсии большого количества NO, оказывающего нейротоксический эффект [56], а также усилением кровотока и развитием окислительного стресса с образованием реактивных форм кислорода [52].

Широкое внедрение в эксперимент генетически модифицированных линий мышей и различия между линиями животных в степени повреждения нейронов, интенсивности судорожного синдрома, развитии СМВ позволяют картировать гены, ответственные за устойчивость или лабильность линии мышей. Так, было показано, что за повышенную лабильность животных к эпилептогенному эффекту препаратов ответственны определенные области 5 и 1-й хромосом [24]. В «эпилептогенных» линиях мышей (например, DBA/2, EL, ducky, lathergic, stargaze, tottering) установлены гены и характер мутаций, которые

приводят к повышенной спонтанной возбудимости и судорожной активности. Многие из этих мутаций (спонтанных или индуцированных) затрагивают ионные каналы, рецепторы или компоненты основных сигнальных путей [26, 64].

Участие астроцитов в развитии и поддержании судорожной активности нейронов привлекает большое внимание исследователей [34]. Значение астроцитов в этих процессах связано прежде всего с тем, что они, обладая системами активного и пассивного трансмембранного транспорта для многих ионов и нейроактивных агентов, как и рецепторами к большинству нейротропных веществ, играют весьма большую роль в регуляции ионного гомеостаза и уровня нейромедиаторов, в первую очередь, ионов калия и глутамата, в перинеурональном межклеточном пространстве, объем которого они также контролируют. Кроме того, астроциты являются источником большого числа нейроактивных веществ — цитокинов и нейротрофических факторов, влияющих на рост и арборизацию отростков нейронов.

в отношении калия большое значение имеет протяженная межклеточная связь посредством щелевых контактов, что позволяет равномерно распределять ионы в большом объеме клеток и устранять в клеточных ансамблях перепады в концентрации этого иона вследствие нейронной активности [3]. Вопрос о способности реактивных астроцитов поддерживать калиевый баланс имеет принципиальное значение, и долгое время считалось, что компенсаторные способности реактивных астроцитов снижены. Однако последние исследования показывают, что реактивные астроциты в зоне CA1 гиппокампа после развития глиоза вследствие введения каиновой кислоты способны поглощать ионы калия в значительных количествах [85]. Кроме того, реактивные астроциты связаны между собой большим числом щелевых контактов, что увеличивает их буферную способность. Следует отметить, что повышение числа щелевых контактов отмечено также на операционном материале, полученном у больных [43]. Еще одним

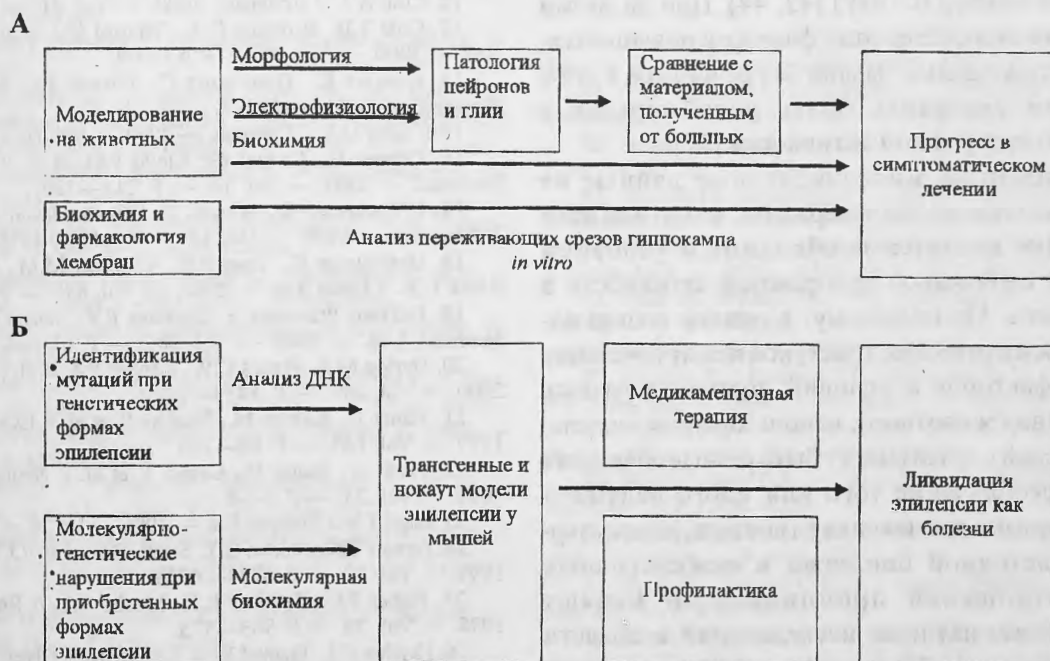


Рис. 2. Две стратегии в изучении эпилепсии: А — «классическая» — до 90-х годов, Б — современная — с 90-х годов (по Delgado—Escnto et al., 1999).

Основное значение в регуляции поглощения ионов калия имеют блокирующиеся барьером входящие выпрямляющие калиевые каналы (I Kir). При эпилепсии в области глиоза в астроцитах снижается активность этих каналов, что может отражать уменьшение буферных свойств клеток [34]. Для буферных свойств астроцитов

отличием астроцитов при эпилепсии является появление клеток с потенциалзависимыми каналами [9]. Такие астроциты обнаруживаются и в нормальных условиях и обозначаются как «активные», в отличие от «пассивных», лишенных потенциал-зависимых каналов. Следует отметить, что и в норме в гиппокампе астроциты не

составляют однородную популяцию — в зоне СА1 преобладают «активные», а в СА3 — «пассивные» клетки [17], что свидетельствует об участии этих видов астроцитов в защите нейронов от токсических воздействий.

Значение астроцитов при эпилепсии может проявляться в синтезе трофических факторов, участвующих в росте и арборизации отростков нейронов. Так, на операционном материале, полученном у больных с эпилепсией, показано выраженное усиление экспрессии и секреции теназина С, компонента внеклеточного матрикса, необходимого для направленного роста и ветвления аксонов [70]. Максимальное повышение иммунореактивности зарегистрировано в области ветвления аксонов зернистых нейронов зубчатой извилины. Астроциты также могут экспрессировать пСК-МКАН [59], которые, как уже отмечалось, определяют рост аксонов клеток-зерен. Кроме того, астроциты могут синтезировать нейротрофические факторы семейства трансформирующего фактора роста бета (TGF-beta), в частности нейртурина (NTN) и глиальный нейротрофический фактор (GDNF) [42, 44]. При развитии киндлинга экспрессия этих факторов повышается, а «нокаутированные» мыши без рецептора к этим факторам оказались более устойчивыми к развитию судорожной активности [57].

Накопленные многочисленные данные не позволяют однозначно утверждать, что то или иное изменение является необходимым условием развития спонтанной судорожной активности в гиппокампе. По-видимому, в основе возникновения эпилептических приступов лежит сочетание многих факторов и условий, причем в разных случаях (вид животного, использованная модель, клинический случай) могут быть разные сочетания и/или преобладание того или иного ведущего звена. Весомые достижения в генетике, молекулярной и клеточной биологии и межклеточных взаимоотношений принципиально меняют методологию научных исследований в области эпилепсии (рис. 2) и позволяют надеяться на прогресс не только в познании механизмов, но и в терапии эпилептического судорожного синдрома. Как одно из последних достижений в этом направлении можно выделить успешное экспериментальное использование вакцины, состоящей из аденовируса и связанного с ним гена субъединицы NR1 NMDA-рецептора [20]. Пероральное введение вакцины крысам приводило к выработке аутоантител к данной субъединице

рецептора и способствовало нейропротекторному эффекту при эпилепсии и ишемии головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. // Успехи физиол. наук. — 1997. — Т. 28. — С. 3—50.
2. Aigner L., Arber S., Kapfhammer J.P. et al. // Cell. — 1995. — Vol. 83. — P. 269—78.
3. Araque A., Parpura V., Sanzgiri R.P. et al. // Trends Neurosci. — 1999. — Vol. 22. — P. 208—215.
4. Avanzini G., Moshe S.L., Schwartzkroin P.A. et al. Animal models of localization-related epilepsy. In: Epilepsy: A comprehensive textbook. / Ed. J. Engel and T.A. Pedley. — Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 427—442.
5. Baimbridge K.G., Celio M.R., Rogers J.H. // Trends Neurosci. — 1992. — Vol. 15. — P. 303—308.
6. Becker C.G., Artola A., Gerardy-Schahn R. et al. // J. Neurosci. — 1996. — P. 143—152.
7. Binder D.K., Routbort M.J., McNamara J.O. // J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19. — P. 4616—4626.
8. Blumcke I., Beck H., Scheffler B. et al. // Acta Neuropathol. — 1996. — Vol. 92. — P. 576—87.
9. Bordey A., Sontheimer H. // Epilepsy Res. — 1998. — Vol. 32. — P. 286—303.
10. Brooks-Kayal A.R., Shumate M.D., Jin H. et al. // J. Neurosci. — 1999. — P. 8312—8318.
11. Buhl E.H., Otis T.S., Mody I. // Science. — 1996. — Vol. 271. — P. 369—373.
12. Cole A.J. // Epilepsia. 2000. — Vol. 41. — P. S13—22.
13. Cole T.B., Robbins C.A., Wenzel H.J. et al. // Epilepsy Res. — 2000. — Vol. 39. — P. 53—69.
14. Cossart R., Dinocourt C., Hirsch J.C. et al. // Nat. Neurosci. — 2001. — Vol. 4. — P. 52—62.
15. Coulter D.A. // Epilepsia. — 2000. — Vol. 41. — P. S96—99.
16. Cremer H., Chazal G., Lledo P.M. et al. // Int. J. Dev. Neurosci. — 2000. — Vol. 18. — P. 213—220.
17. D'Ambrosio R., Wenzel J., Schwartzkroin P.A. et al. // J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18. — P. 4425—4438.
18. Dashtipour K., Tran P.H., Okazaki M.M., Nadler J.V., Ribak C.E. // Brain Res. — 2001. — Vol. 890. — P. 261—271.
19. DePrato Primeaux S., Holmes P.V., Martin R.J. et al. // Neurosci. Lett. — 2000. — Vol. 287. — P. 61—64.
20. Doring M.J., Symes C.W., Lawlor P.A. et al. // Science. — 2000. — Vol. 287. — P. 1453—1460.
21. Elmer E., Kokaia M., Ernfors P. et al. // Exp. Neurol. — 1997. — Vol. 145. — P. 93—103.
22. Endo A., Nagai N., Urano T. et al. // Neurosci Res. — 1999. — Vol. 33. — P. 1—8.
23. Engel J. Jr. // Epilepsy Res. — 1996. — Vol. 26. — P. 141—150.
24. Ferraro T.N., Golden G.T., Smith G.G. et al. // J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19. — P. 6733—6739.
25. Fisher P.D., Sperber E.F., Moshe S.L. // Brain Dev. — 1998. — Vol. 20. — P. 563—573.
26. Fletcher C.F., Frankel W.N. // Hum. Mol. Genet. — 1999. — Vol. 8. — P. 1907—1912.
27. Friedman L.K., Pellegrini—Giampietro D.E., Sperber E.F. et al. // J. Neurosci. — 1994. — Vol. 14. — P. 2697—2707.
28. Frotscher M., Zimmer // J Comp. Neurol. — 1983. — Vol. 215. — P. 299—311.
29. Fujikawa D.G., Shinmei S.S., Cai B. // Epilepsia. — 2000. — Vol. 41. — P. 9—13.
30. Gabriel C., Friguls B., Sureda F.X. et al. // J. Neurosci. Res. — 2000. — Vol. 59. — P. 797—805.
31. Gibbs J.W. 3rd, Shumate M.D., Coulter D.A. // J. Neurophysiol. — 1997. — Vol. 77. — P. 1924—1938.
32. Gibbs J.W. 3rd, Sombati S., DeLorenzo R.J. et al. // J. Neurophysiol. — 1997. — Vol. 77. — P. 2139—2152.

33. Hauser K.F., Foldes J.K., Turbek C.S. // *Exp. Neurol.* — 1999. — Vol. 160. — P. 361—375.
34. Heinemann U., Gabriel S., Jauch R. et al. // *Epilepsia.* — 2000. — Vol. 41. Suppl 6. — P. 185—189.
35. Higuchi M., Maas S., Single F.N. et al. // *Nature.* — 2000. — Vol. 406. — P. 78—81.
36. Hughes P.E., Alexi T., Walton M. et al. // *Prog. Neurobiol.* 1999. — Vol. 57. — P. 421—450.
37. Inoue T., Hirai H., Onteniente B. et al. // *Neuroscience.* — 1998. — Vol. 86. — P. 723—728.
38. Jankowsky J.L., Patterson P.H. // *Prog. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 63. — P. 125—149.
39. Jeub M., Lie A., Blumcke I. et al. // *Neuroscience.* — 1999. — Vol. 94. — P. 465—71.
40. Kondo M., Okabe S., Sumino R., Okado H. // *Eur. J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 12. — P. 2812—2822.
41. Kokaia M., Ernfors P., Kokaia Z. et al. // *Exp. Neurol.* — 1995. — Vol. 133. — P. 215—24.
42. Kötzbauer P.T., Lampe P.A., Heuckeroth R.O. et al. // *Nature.* — 1996. — Vol. 384. — P. 467—470.
43. Lee S.H., Magge S., Spencer D.D. et al. // *Glia.* — 1995. — Vol. 15. — P. 195—202.
44. Lin L.F., Doherty D.H., Lile J.D. et al. // *Science.* — 1993. — Vol. 260. — P. 1130—1132.
45. Loup F., Wieser H.G., Yonekawa Y. et al. // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 5401—5419.
46. Makiura Y., Suzuki F., Chevalier E., Onteniente B. // *Exp. Neurol.* — 1999. — Vol. 159. — P. 73—83.
47. Mathern G.W., Babb T.L., Armstrong D.L. Hippocampal sclerosis. In: *Epilepsy: A comprehensive textbook.* / Eds. J. Engel and T.A. Pedley. — Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 133—155.
48. McBain C.J., Fisahn A. // *J. Neurosci.* — 1994. — Vol. 14. — P. 3413—3425.
49. McNamara, J.O., Bonhaus, D.W., Shin C. *Epilepsy: Models, Mechanisms and Concepts.* / Ed. P.A. Schwartzkroin. — Cambridge Univ. Press, Cambridge, U.K., 1993. — P. 27—47.
50. McNamara R.K., Routtenberg A. // *Mol. Brain Res.* — 1995. — Vol. 33. — P. 22—28.
51. Mikkonen M., Soininen H., Kalvianen R. et al. // *Ann. Neurol.* 1998. — Vol. 44. — P. 923—934.
52. Montecot C., Rondi-Reig L., Springhetti V. et al. // *Neuroscience.* — 1998. — Vol. 84. — P. 791—800.
53. Mülle C., Sailer A., Perez-Otano I. et al. // *Nature.* — 1998. — Vol. 392. — P. 601—605.
54. Muller D., Djebbara-Hannas Z., Jourdain P. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 4315—4320.
55. Muller D., Wang C., Skibo G. et al. // *Neuron.* — 1996. — Vol. 17. — P. 413—422.
56. Mulsch A., Busse R., Mordvintsev P.I. et al. // *Neuroreport.* — 1994. — Vol. 5. — P. 2325—2328.
57. Nanobashvili A., Airaksinen M.S., Kokaia M. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 12312—12317.
58. Nawa H., Pellemounter M.A., Carnahan J. // *J. Neurosci.* — 1994. — Vol. 14. — P. 3751—3765.
59. Nomura T., Yabe T., Rosenthal E.S. et al. // *J. Neurosci. Res.* — 2000. — Vol. 61. — P. 588—596.
60. Otsuki T., Yoshimoto T. // *Epilepsia.* — 2000. — Vol. 41. Suppl 9. — P. 26—27.
61. Pellegrini-Giampietro D.E., Gorter J.A., Bennett M.V., Zukin R.S. // *Trends Neurosci.* - 1997. — Vol. 20. — P. 464—470.
62. Pierce J.P., Kurucz O.S., Milner T.A. // *Hippocampus.* — 1999. — Vol. 9. — P. 255—276.
63. Proper E.A., Oestreich A.B., Jansen G.H. et al. // *Brain.* — 2000. — Vol. 123. — P. 19—30.
64. Puranam R.S., McNamara J.O. // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 1999. — Vol. 9. — P. 281—287.
65. Qian Z., Gilbert M.E., Colicos M.A. et al. // *Nature.* — 1993. — Vol. 361. — P. 453—457.
66. Reibel S., Larmet Y., Carnahan J. et al. // *Epilepsia.* — 2000. — Vol. 41. Suppl 6. — P. 127—133.
67. Rutishauser U., Landmesser L. // *Trends Neurosci.* — 1996. — Vol. 19. — P. 422—427.
68. Savinainen A., Garcia E.P., Dorow D. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2001 (№ M 100190200 в электронной версии)
69. Scharfman H.E., Goodman J.H., Sollas A.L. // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 5619—5631.
70. Scheffler B., Faissner A., Beck Het al. // *Glia.* — 1997. — Vol. 19. — P. 35—46.
71. Seeburg P.H., Higuchi M., Sprengel R. // *Brain Res. Rev.* — 1998. — Vol. 26. — P. 217—229.
72. Seki T., Arai Y. // *Neuroreport.* — 1995. — Vol. 6. — P. 2479—2482.
73. Shumate M.D., Lin D.D., Gibbs J.W. 3rd et al. // *Epilepsy Res.* — 1998. — Vol. 32. — P. 114—128.
74. Staley K.J., Soldo B.L., Proctor W.R. // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 977—981.
75. Szelies B., Weber—Luxenburger G., Mielke R. et al. // *Eur. J. Neurol.* — 2000. — Vol. 7. — P. 393—400.
76. Terman G.W., Drake C.T., Simmons M.L. et al. // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 4379—4388.
77. Treiman D.M., Heinemann U. Experimental models of status epilepticus. In: *Epilepsy: A comprehensive textbook.* / Eds. J. Engel and T.A. Pedley. — Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. — P. 443—455.
78. Tsirka S.E., Rogove A.D., Bugge T.H. et al. // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 543—552.
79. Turgeon V.L., Houenou L.J. // *Brain Res. Rev.* — 1997. — Vol. 25. — P. 85—95.
80. VanLandingham K.E., Heinz E.R., Cavazos J.E., Lewis D.V. // *Ann. Neurol.* - 1998. — Vol. 43. — P. 413—426.
81. Van Roost D., Solymosi L., Schramm J. et al. // *Neurosurgery.* — 1998. Vol. 43. — P. 819—826.
82. Vezzani A., Sperk G., Colmers W.F. // *Trends Neurosci.* — 1999. — Vol. 22. — P. 25—30.
83. Walton M., Henderson C., Mason—Parker S. et al. // *J. Neurosci. Res.* — 1999. — Vol. 58. — P. 96—106.
84. Walton M., Woodgate A.M., Muravlev A. et al. // *J. Neurochem.* — 1999. — Vol. 73. — P. 1836—1842.
85. Walz W., Wuttke W.A. // *J. Neurosci. Res.* — 1999. — Vol. 56. — P. 595—603.
86. Werb Z. // *Cell.* — 1997. — Vol. 91. — P. 439—442.
87. Whiting P.J., Bonnett T.P., McKernan R.M. et al. // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1999. — Vol. 868. — P. 645—653.
88. Woldbye D.P., Madsen T.M., Larsen P.J. et al. // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 737. — P. 162—168.
89. Wu Y.P., Siao C.J., Lu W. et al. // *J. Cell Biol.* - 2000. — Vol. 148. — P. 1295—1304.
90. Young D., Lawlor P.A., Leone P. et al. // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 448—453.
91. Zang N., Houser C.R. // *J. Comp. Neurol.* — 1999. — Vol. 405. — P. 472—490.
92. Zentner J., Hufnagel A., Wolf H.K. et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1995. — Vol. 58. — P. 666—763.
93. Zheng D., Butler L.S., McNamara J.O. // *Neuroscience.* — 1998. — Vol. 83. — P. 251—258.

Поступила 05.09.01.



Т. В. Матвеева, В. Д. Менделевич, Д. П. Речаник

СТРУКТУРА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Казанский государственный медицинский университет

Нарушения в психической сфере у больных рассеянным склерозом (РС) описаны с момента выделения его в самостоятельную нозологическую единицу. К сожалению, этим нарушениям уделялось недостаточно внимания, хотя они являются одним из определяющих факторов тяжести заболевания и состояния личностно-средовой адаптации больного. У больных РС отмечается чрезвычайный полиморфизм психических нарушений с широким спектром психопатологических явлений — от невротических и личностных расстройств до психотических состояний и эпилептиформного синдрома [4, 6, 8, 11, 12, 28, 34, 51]. Обычно последние не выходят за рамки экзогенного типа реагирования [6], хотя чаще круг психопатологических явлений у больных данной категории исчерпывается расстройствами эмоциональной и интеллектуально-мнестической сфер.

В большинстве описанных случаев эмоциональные расстройства у больных РС представлены эйфорией, снижением эмоционального контроля, маниакально-депрессивными и тревожно-депрессивными расстройствами, ипохондрической симптоматикой различной выраженности, причем особенно высок процент хронической депрессии (от 50 до 80 % обследованных) и тревожно-фобических нарушений [3, 6, 10, 24, 32, 35, 53]. Отмечена также высокая встречаемость дементного синдрома (в 40—60 % случаев), причем по нейропсихологическим признакам данная деменция несколько напоминает подкорковую, отличаясь от последней отсутствием подкорковых двигательных нарушений.

Предпринята попытка выяснения фактора пола на формирование нейропсихологических нарушений. Уровень депрессии и тревоги у женщин, больных РС, значимо выше, а различий

в интеллекте у лиц разного пола не обнаружено. Следовательно, представленность депрессии и тревоги у женщин не может быть объяснена большей сохранностью интеллектуальных функций. У мужчин чаще наблюдаются эйфория и некоторое снижение критики к своему состоянию [1], а ипохондрические расстройства отличаются устойчивостью и зачастую яркой аффективной окраской [10]. Уровень невротизации у женщин, больных РС, достоверно выше, чем в контрольной группе (здоровые люди). Кроме того, у них определяется тенденция к формированию невротической симптоматики [7]. Приведенные данные свидетельствуют о влиянии фактора пола на течение РС и степень его тяжести [1].

Выявлена определенная корреляция уровня стресса с длительностью и степенью тяжести заболевания, а также со стадией процесса, что, по-видимому, объясняется изменением психологических установок [2]. На ранних стадиях заболевания, особенно в периоде экзацелации, высокий уровень стресса у молодых пациенток связан с осознанием комплекса неполноценности и попыткой любыми средствами избавиться от него. При большом «стаже» и значительной выраженности заболевания низкий уровень стресса объясняется адаптацией к «тупиковой ситуации», в которой оказались больные. При использовании опросника Айзенка (Н. J. Eysenk, 1964) А. В. Мерновым и соавт. [9] обнаружено, что у 70% больных РС были повышены показатели по шкале нейротизма; у 30% они оказались сниженными, экстравертированными были показатели у 35% пациенток, интравертированными — у 40%, индифферентными — у 25%. Критическая оценка по шкале лжи имела место у 47,5% обследованных. Отмечена зависимость показателей от длительности заболевания: у лиц с меньшим стажем заболевания показатели по шкале нейротизма были

значительно ниже, а с большим — наблюдалась тенденция к интравертированности, снижались показатели лживости.

Выявлены определенные корреляции показателей с возрастом больных: уровень нейротизма у пациенток до 19 лет был в 1,5 раза ниже, чем у женщин старшего возраста (более 28 лет). У пациенток до 19 лет чаще выявлялась экстраверсия, старше 29 лет — интраверсия, прослеживалась тенденция к снижению средних показателей по шкале лжи. У женщин, больных РС, с высшим образованием по сравнению с лицами, его не имеющими, показатели экстравертированности были достоверно выше, а показатели нейротизма и лжи существенно не различались [9]. Каждое обострение РС увеличивает вероятность возникновения разной степени психических расстройств и усугубления уже имеющихся, хотя существует возможность чисто психотического начала РС [18].

Психозы — редкая патология при РС. Они могут квалифицироваться как органические или в редких случаях как случайное совпадение РС и эндогенного психоза. При этом из общей совокупности психозов наиболее часто встречаются циклоидные психозы, возникающие на ранних этапах болезни [45].

Проявлением когнитивных нарушений у больных РС в большинстве своем являются трудности в управлении эмоциями, ухудшение кратковременной и рабочей памяти, снижение способности к умственной концентрации, трудности в ориентировании, контроле за собой в текущей повседневной и рабочей деятельности. Нередко возникают проблемы с планированием деятельности, разрешением ситуаций или вопросов, требующих мыслительной гибкости и прогнозирования. Зачастую имеется «недостаток побуждения» к действию или, наоборот, неспособность «остановить себя», безразличность к социальным нормам и, как следствие, возможность непредсказуемых дисфоричных вспышек. При сравнении когнитивного дефицита у больных РС и пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) выявлено, что нарушения психических функций у больных БА более предсказуемы, чем у больных РС, и связанная с РС когнитивная дисфункция почти никогда не столь серьезна, как при болезни Альцгеймера.

Кроме того, у пациентов с РС скорость прогрессии нарушений может стабилизироваться [20].

Существуют различные мнения относительно связи выраженности когнитивных нарушений с длительностью заболевания, степенью неврологического дефицита и особенностями течения РС. W. Beatty et al. [13, 14, 15] подчеркивают очень слабую связь между длительностью физических нарушений при РС и интеллектуальной дисфункцией, определяя возможность появления когнитивных проблем и у тех, кто имеет минимальные физические нарушения, и даже при их отсутствии. S. M. Rao et al. [41, 42] не обнаружили связи когнитивных нарушений с продолжительностью болезни, состоянием депрессии, использованием медикаментов, но ими была установлена определенная их связь с состоянием трудоспособности больных. A. Vicens et al. [50], напротив, выявляют прочную взаимосвязь худшего выполнения тестов, направленных на исследование когнитивных функций у больных РС, с большей длительностью заболевания, высокими показателями инвалидизации по шкале EDSS и при прогредиентном типе течения РС.

Оценка нарушений интеллекта у больных РС также весьма противоречива. Частота встречаемости и выявляемости отклонений в данной сфере варьирует, по данным различных авторов, от 10 до 60% из общей совокупности больных РС [3, 37, 41, 42], причем интеллектуальные проблемы более характерны для поздних этапов заболевания и отличаются достаточно быстрым прогрессированием [37]. При этом худший прогноз в отношении сохранности интеллектуальной функции имеет место у больных с хронически прогрессирующим течением РС.

Получены данные о недавно обнаруженной и мало изученной области отклонений при РС — так называемой «устной беглости» или феномене «на кончике языка» [16], при котором у больных РС некоторые слова «слетают с языка» в разговоре без достаточного осмысления или вовсе без оного.

У больных РС описаны нарушения также мнестической сферы. Выявлены серьезные нарушения памяти (до 22% пациентов с РС) [13, 14] и их определенная корреляция с клинической характеристикой обследуемых [48]. При этом некоторые исследователи при наличии

многомерной оценки состояния больного, принимая во внимание выраженность и взаимосвязь как неврологических, так и функциональных отклонений, придают нарушению памяти одну из главенствующих ролей в потере трудоспособности больными РС [27].

Со времени появления методов нейровизуализации получена уникальная возможность сопоставления психических нарушений, их характера с локализацией, размерами очагов, общим объемом демиелинизации. Несмотря на это, в данном направлении было проведено незначительное количество исследований [8, 26, 30, 36, 39, 49], зачастую группы обследованных были небольшими и не предпринимались попытки выявления широких корреляций с данными полного клинико-параклинического анализа.

Происхождение широкого спектра психопатологических явлений, выявляемых у больных РС, связано, по мнению одних авторов, с поражением строго определенных структур ЦНС. По мнению других, речь идет о нарушении функции мозга в целом и о трудностях в попытках приписать специфические познавательные дефициты и психотические симптомы фокусной мозговой патологии при РС, тем более с учетом многоочаговости поражения нервной системы [3, 6, 22, 39, 40, 42, 44, 52]. У большинства исследователей мнения сходятся в том, что для формирования нейропсихологических дефицитов при РС более важен общий макро- и микроскопический ущерб. M. Rovaris et al. [43] в своих исследованиях приходят к заключению, что количество повреждений в *corona radiata*, *insula*, *hippocampus* коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений, а увеличение III желудочка является показателем ухудшения памяти у больных РС. Другие авторы также выделяют ширину III желудочка как оптимальный показатель возможных интеллектуально-мнестических нарушений [39]. S. Rao [39, 40, 42] отмечает прямую корреляцию степени когнитивных дисфункций и их типа с суммой и расположением повреждений белого вещества в пределах полушарий головного мозга, нарастанием их с увеличением зоны затронутой демиелинизацией. Некоторые исследователи связывают нарушения в психической сфере у больных РС с определенной топикой повреждения головного мозга. Интересна

обнаруженная связь между тяжестью деменции и площадью поражения вещества мозга с локализацией очагов демиелинизации преимущественно в височных долях [3]. B. Okuda et al. [33] описывают значительные дефекты в психической сфере у больных РС с двусторонним массивным поражением белого вещества мозга в области лобных, затылочных долей с распространением этого повреждения на височные стыки и атрофией мозолистого тела.

T. Swirsky-Sacchetti et al. [46, 47], исследуя желудочково-мозговой коэффициент и объем мозолистого тела, а также размеры и локализацию общего церебрального повреждения, пришли к выводу, что вовлечению в процесс лобных долей сопутствуют нарушения абстрактного проблемного мышления, памяти и появление синдрома «на кончике языка», а локализация очагов в левой теменно-затылочной области сочетается с вербальными дефицитами и нарушением комплекса интегративно-визуальных способностей. G. Gonzales et al. [23] обращает внимание также на то, что если очаги демиелинизации обнаруживаются преимущественно в теменно-затылочных областях, то это сопровождается значимой когнитивной дисфункцией и серьезными изменениями личности. Ухудшение кратковременной памяти V. Fontaine, D. Seilhean [21] связывают с обнаруженными ими очагами демиелинизации в столбцах свода и высказывают предположение, что поведенческие нарушения у больных РС обусловлены повреждением длинных ассоциативных пучков, разъединением лобных долей и других частей церебральных полушарий, а визуальные галлюцинации — познавательной дисфункцией, при которой на МРТ выявляются большие бляшки во фронтальных и париетальных долях и меньшие — в перивентрикулярных областях затылочных долей. Отмечено совпадение появления или нарастания психиатрических симптомов с появлением новых очагов на КТ или МРТ [52]. Luo I. K. et al. [29] обращают внимание на то, что у пациентов РС, находящихся в психиатрической больнице с аффективными нарушениями, наблюдаются более длительное пребывание на стационарном лечении, большее количество прошлых поступлений в клиники для душевнобольных и более выраженная мозговая атрофия,

чем у пациентов с аналогичными психическими нарушениями, но не страдающими РС.

Приведенный обзор литературы подчеркивает разнообразие психопатологических симптомов, наблюдаемых у больных РС, наличие различных точек зрения по поводу их происхождения и выявляет недостаточное внимание клинико-параклиническим корреляциям данных нарушений. Результаты изучения этих корреляций могли бы быть использованы для разработки диагностических и прогностических программ, в частности определения возможности и времени наступления обострений заболевания, реверсии типа течения заболевания из благоприятного в неблагоприятный, диагностики РС в его дебюте. Необходимо также учитывать возможные психопатологические состояния у больных РС при разработке социальных и медико-реабилитационных программ с применением психотерапевтических методик и специфических медикаментозных схем для данного контингента пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А. М. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1995. — № 4 — С. 43 — 44.
2. Виноградов А. А. и др. Оценка уровня стресса по шкале Ридера у женщин с рассеянным склерозом. / Болезни и дисфункции нервной системы у женщин репродуктивного возраста: Сб. науч. трудов. — Рязань, 1995. — С. 11—12.
3. Жученко Т. Д. // Неврологический журнал. — 1997. — № 3. — С. 51—55.
4. Коновалов Н. В. и др. Неврология, детская психоневрология, прикладная психология. — М., 1930.
5. Корин М. М. Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии. — Минск, 1973.
6. Коркина М. В., Мартынов Ю. С., Малков Г. Ф. Психические нарушения при рассеянном склерозе. — М., 1986.
7. Леонов Г. А. и др. Уровень невротизации и психопатизации у женщин с рассеянным склерозом. / Патология нервной системы у женщин репродуктивного возраста. — Сб. науч. трудов. — Рязань, 1993. — С. 57 — 59.
8. Менделевич В. Д., Чумакова Н. Н., Басанов С. В. // Журнал невропатол. и психиатр. — 1990. — № 1. с. 58 — 60.
9. Меринов А. В., Леонов Г. А., Виноградов А. А. Анализ личностных качеств с помощью опросников Айзенка у женщин с рассеянным склерозом. / Болезни и дисфункции нервной системы у женщин репродуктивного возраста. — Сб. науч. трудов. — Рязань, 1995. — С. 54—56.
10. Сергеев В. В., Скударнова З. А. Психические расстройства у больных с демиелинизирующими

заболеваниями Н.С. /Неврозоподобные состояния. — Сб. науч. трудов. — Смоленск, 1988. — С. 43 — 46.

11. Шульга А. И. Неврологическая, висцеральная симптоматика рассеянного склероза: Докт. дисс. ... — Киев, 1975.
12. Эдмин П. И. Рассеянный склероз — БМЭ. — М., 1934, Т. 28. — С. 318—327.
13. Beatty W. W. et al. // Arch. Neurol. — 1988. — Vol. 45. — № 46. — P. 611—619.
14. Beatty W. W., Monson N. // J.Geriatri. Psychiatry. Neurol. — 1989. — № 2. — P. 145—152.
15. Beatty W. W., Monson N., Goodkin O. E. // J. Geriatr. Psychiatry. Neurol. — 1989. — № 2. — P. 153 —162.
16. Beatty W. W. et al. // Brain. Cogn. — 1989. — Sep. — № 11. — P. 73—86.
17. Beatty W. W., Wibanks S. L. et al. // J. Clin. Exp. Neuropsychol. — 1996. — Vol. 318. — № 1. — P. 56—62.
18. Becker H. // Psychiatr. Prax. — 1997. — Vol. 24. — № 2. — P. 69—72.
19. Engler F., Vetter P. // Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr. — 1991. — Vol. 142. — № 4. — P. 367—378.
20. Filley C. M. et al. // Arch. Neurol. — 1989. — Feb 46 (2). — P. 157—161.
21. Fontaine B., Seilhean D. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1994. — Vol. 57. — № 3. — P. 353—359.
22. Foong J., Rozewicz L. et al. // Brain. — 1997. — Vol. 120 — № 1. — P. 15—26.
23. Gonzales C. F., Swirsky-Sacchetti T., Mitchell D. // J. Neuroimaging. — 1994. — Vol. 4. — № 4. — P. 188—195.
24. Hainsworth M. A. // J. Neurosci Nurs. — 1994 — Vol. 26. — № 4. — P. 237 — 240.
25. Hohol M. J., Guttmann C. R. et al. // Arch. Neurol. — 1997. — Vol. 54. — № 8. — P. 1018—1025.
26. Izgurezdo G. et al. // Eur. J. Radiol. — 1991. — Vol. 3. — № 3. — P. 220—224.
27. Kessler H. R., Cohen R. A., Lauer K. // Int. J. Neurosci. — 1992. — Vol. 66. — № 1. — P. 17—34.
28. Louis R. et al. // J.A.M.A. — 1980. — Vol. 23. — P. 2418—2421.
29. Lyoo I. K. et al. // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 1996. — Vol. 8. — № 1. — P. 54—59.
30. Mariani C. et al. // J. Neurol. — 1991. — Vol. 238. — № 7. — P. 395 — 400.
31. Mendez M. F. // Int. J. Psychiatry Med. — 1995. — Vol. 25. — № 2. — P. 123—130.
32. Noy S. et al. // Compr. Psychiatry. — 1995. — Vol. 36. — № 5. — P. 390—395.
33. Okuda B., Tanaka M. et al. // Acta Neurol. Scand. — 1996. — Jul. — Vol. 94. — P. 38—44.
34. Parker W. // Med. J. of Australia. — 1956. — Vol. 1. — P. 405 — 407.
35. Patterson M. B., Foliant R. // Gen. Hosp. Psychiatry. — 1985. — № 7. — P. 234—238.
36. Patti F. Di. // Funct. Neurol. 1995. — Vol. 10. — № 2. — P. 83—90.
37. Peyser J. M., Rao S. M., La Rocca N. G. et al. // Arch. Neurol. — 1990. — Vol. 47. — № 1. — P. 94—97.

38. Prosiegel M., Michael C. // *J. Neurol. Sci.* — 1993. — Vol. 115. — P. 51—54.
39. Rao S. M., Glatt S. et al. // *Arch. Neurol.* — 1985. — Vol. 42. — P. 678—682.
40. Rao M. et al. // *Neurology.* — 1989. — Vol. 39. — № 2. — P. 161—166.
41. Rao S. M. et al. // *Neurology.* — 1991. — Vol. 41. — № 5. — P. 692—696.
42. Rao S. M. // *Brain. Cogn.* — 1996. — Jul. 31 — № 2. — P. 250—268.
43. Rovaris M. et al. // *Neurology.* — 1998. — Vol. 50. — № 6. — P. 1601—1608.
44. Sanders E. A., Van Lieshout H. B. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 1992. — Vol. 9. — P. 144—146.
45. Schifferdecker M., Krahl A., Krekel N. O. // *Fortschritte per neurologie psychiatrie.* — 1995. — Bd. 63. — № 8. — S. 310—319.
46. Swirsky-Sacchetti T. et al. T // *J. Clin. Psychol.* — 1992. — Vol. 48. — № 6. — P. 779—786.
47. Swirsky-Sacchetti T. et al. // *Neurology.* — 1992. — Vol. 42. — № 7. — P. 1291—1295.
48. Thornton A. E., Raz N. // *Neuropsychology.* — 1997. — Vol. 113. — Jul. — P. 357—366.
49. Tsolaki M. et al. // *Dementia.* — 1994. — Vol. 5. — P. 48—52.
50. Vicens A., Iriarte J., de-Castro P. et al. // *Neurologia.* — 1992. — № 7. — P. 171—175.
51. Young P. et al. // *J. Neurol. Neurosurg., Psychiat.* — 1976. — № 10. — P. 1008—1013.
52. Zarranz M., Antiquedad A. R., Barcena J. // *Neurologia.* — 1995. — Vol. 10. — P. 205—208.
53. Zis A. R. // *J. Psychiatry.* — 1991. — № 3. — P. 112—117.

Поступила 20.06.01.



*И.Д. Столяров, Г.Н. Бисага, М.В. Вотинцева, А.Г. Ильвес, И.Г. Никифорова,
Н.В. Николаева, М.С. Рудас, А.М. Петров, Л.Н. Прахова, Н.А. Тоголян, А.А. Скоромец*

НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*Институт мозга человека РАН,
Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург*

Рассеянный склероз (РС) является тяжелым хроническим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), которое поражает лиц молодого возраста и быстро ведет к их инвалидизации. До настоящего времени патогенез этого самого дорогостоящего для общества неврологического заболевания до конца не выяснен, а используемые для лечения больных РС препараты способны лишь несколько приостановить, но не прервать развитие заболевания. Вместе с тем возможности диагностики и лечения РС расширились за счет активного изучения и внедрения в практику нейровизуализации, нейроиммунологических и нейрофизиологических методов, использования новых иммунокорректирующих генноинженерных препаратов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из важнейших параклинических методов диагностики РС, используемых и для оценки эффективности терапии. Анатомической основой заболевания служат очаги демиелинизации, располагающиеся в белом веществе головного и спинного мозга. Размер очагов колеблется от 1 мм до 10 см. МРТ позволяет выявить очаги размером 2 мм и более. МРТ в T_1 - и T_2 -режимах визуализирует эти очаги и позволяет доказать диссеминацию процесса. На T_1 -взвешенных изображениях очаги демиелинизации выглядят темнее нормального белого вещества ("черные дыры"). Этот режим более четко выявляет отдельные очаги. T_2 -режим более информативен для оценки объема очага. Фокусы демиелинизации в головном мозге, дающие на T_2 -взвешенных изображениях гиперинтенсивный сигнал по сравнению с таковым от нормального белого вещества, чаще всего имеют эллипсоидную форму. По мере развития заболевания они склонны к слиянию. В спинном мозге очаги имеют обычно

продолговатую форму и расположены вдоль оси спинного мозга, достигая в размере 2 см.

По мнению многих отечественных и зарубежных авторов [4, 34], очаги на томограммах не постоянны: они могут увеличиваться и уменьшаться в размерах, иногда бесследно исчезать. Возможная причина этого — регрессия воспаления и отека, что приводит к уменьшению размеров очага и его исчезновению на T_2 -взвешенных изображениях, хотя патоморфологически он может сохраняться.

Несмотря на свою информативность, исследование в T_1 - и T_2 -режимах не позволяет достоверно определить активность процесса. Это стало возможным с момента внедрения контрастных гадолинийсодержащих веществ. Парамагнитный контраст усиливает сигнал от зоны воспаления и отека на T_1 -взвешенных изображениях, благодаря чему выявляются свежие очаги с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). По данным некоторых исследований, обнаружение контрастом новых очагов на томограммах может на несколько дней опережать изменение клинического состояния больных РС, что имеет большое значение при проведении мониторинга активности заболевания [32].

Области демиелинизации могут быть рассеяны по всей паренхиме головного мозга, однако наиболее часто они локализуются в перивентрикулярных областях, особенно в углу между хвостатым ядром и мозолистым телом, зонах, прилегающих к верхнелатеральному углу боковых желудочков, коллатеральному треугольнику и задним рогам, а также в белом веществе полуовального центра и височных долей. Несколько реже фокусы демиелинизации визуализируются в стволе головного мозга и мозжечке. Несмотря на поражение преимущест-

венно белого вещества при РС, 5—10% бляшек находятся на границе серого и белого вещества или в сером веществе (коре, ядрах базальных ганглиев).

Необходимо отметить, что данные МРТ, проведенной изолированно, без учета клинической картины заболевания, не являются абсолютным критерием в постановке диагноза РС. Это связано с тем, что похожая МРТ картина возможна и при ряде других заболеваний, в первую очередь при гипертонической и дисциркуляторной энцефалопатии. Кроме того, похожие изменения на МРТ могут быть при саркоидозе, боррелиозе, системной красной волчанке, аденолейкодистрофии, острых рассеянных энцефаломиелитах различной этиологии и др. МРТ спинного мозга обладает большей специфичностью, особенно у пациентов старше 50 лет, так как при обнаружении очагов в спинном мозге исключается вариант возрастных изменений [19]. Рядом исследователей были разработаны критерии достоверности диагностики РС по данным МРТ. Наиболее часто в клинической практике применяются критерии Пати [35]: для лиц моложе 50 лет — наличие 4 или 3 очагов размером более 3 мм при расположении одного из них перивентрикулярно и критерии Фазекаса [25]: наличие не менее 3 очагов диаметром больше 6 мм с перивентрикулярным расположением, один из них должен располагаться супратенториально.

Исследователями дискутируется вопрос о наличии корреляции между МРТ и клинической картиной заболевания. Зачастую высказываются прямо противоположные точки зрения [4, 26]. При проведении МРТ исследования часто выявляется большое количество не проявивших себя клинически очагов демиелинизации. Причины их возникновения могут быть следующими: локализация очагов в клинически “немых” зонах мозга; относительная субъективность рутинного неврологического осмотра; неизвестный преморбидный неврологический фон; трудности качественной оценки высших мозговых функций; билатеральный контроль за рядом неврологических функций; отсутствие специфических стресс-тестов для выявления скрытого неврологического дефицита.

Использование МРТ головного мозга является в настоящее время обязательным элементом в диагностике РС. В то же время становится очевидным, что представленные на МРТ-снимках очаги лишь косвенно отражают реальные биохимические и иммунологические процессы,

происходящие в ЦНС. Гиперинтенсивные сигналы играют в симптоматологии РС существенную, но не определяющую роль, а основой неврологической симптоматики являются диффузные изменения [2].

Для расширения представления о механизмах развития аутоиммунного процесса в ЦНС при РС используются магнитно-резонансная спектроскопия и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). ПЭТ, в отличие от других видов нейровизуализации, позволяет оценить не структурные изменения, а различные виды биохимических и физиологических процессов головного мозга *in vivo*, обогащая таким образом анатомические представления знаниями о природе заболевания. Протонная спектроскопия основана на оценке содержания в ЦНС таких метаболитов, как N-ацетиласпартат, креатин, холинсодержащих соединений, инозитола, таурина и при некоторых состояниях липидов [40].

В целях расширения представлений о патогенезе РС в Институте мозга человека РАН (ИМЧ РАН) было проведено комплексное исследование состояния прижизненных биохимических процессов в коре и ближайших подкорковых структурах головного мозга человека с одновременным анализом состояния аксонов и миелиновой оболочки по данным МРТ-исследования, динамики количественных и функциональных иммунологических показателей [12]. Обследованы 40 пациентов с достоверным диагнозом РС. У всех пациентов установлены клинические признаки многоочагового поражения ЦНС с поражением пирамидных и мозжечковых путей. Были использованы МРТ и ПЭТ с 18F-дезоксиглюкозой. Исследование метаболизма глюкозы наиболее адекватно отражает изменения в коре больших полушарий и мозжечка [39]. Результаты ПЭТ исследований были сопоставлены с МРТ изображениями. ПЭТ и МРТ исследования проводились независимо друг от друга тремя специалистами с нейровизуализацией очагов демиелинизации и полуколичественным анализом зоны снижения коркового метаболизма различных отделов коры больших полушарий, подкорковых структур и мозжечка.

При анализе ПЭТ-изображений были выявлены зоны различной степени изменений метаболизма серого вещества. Наиболее убедительными выглядели изменения в медиальной коре лобных долей, не всегда симметричные, в коре височной и базальных отделах лобных долей, формирующих

края сильвиевой щели, теменной доле. Кроме того, установлено изменение метаболизма в зрительном бугре и коре мозжечка. В сходных по методическим подходам работах [17] описано снижение метаболизма в лобных и затылочных корковых зонах, ядрах моста. Отсюда авторами сделано заключение о распространенности патологического процесса в головном мозге и, возможно, о непосредственном участии в нем серого вещества при РС. Проанализированы варианты гипометаболизма глюкозы в ряде областей лобной и затылочной долей у пациентов с ментальными нарушениями, сопровождающимися серьезными когнитивными нарушениями [21, 45].

К сожалению, в настоящее время данные ПЭТ и МР-спектроскопии не могут быть рекомендованы для включения в комплекс обязательных параклинических методов диагностики РС. В числе препятствий можно выделить технические трудности оптимального выбора метаболита, программного обеспечения при сопоставлении ПЭТ и МРТ.

В последние годы доказана ведущая роль иммунопатологических реакций в патогенезе РС [4, 43]. Наличие общих структурных и медиаторных звеньев нервной и иммунной систем обуславливает нарушение регуляции функции ЦНС при расстройстве иммунорегуляции на уровне иммунокомпетентных клеток [1]. Среди наиболее убедительных доказательств участия иммунной системы в патогенезе РС можно привести следующие факторы: 1) наличие в мозге, ликворе и крови больных активированных иммунокомпетентных клеток; 2) повышение экспрессии молекул адгезии и антигенпредставления в "острых" бляшках РС; 3) выделение из ткани мозга, ликвора и крови больных клонов и линий клеток, сенсibilизированных к антигенам миелина; 4) повышенную локальную продукцию IgG, образующего в ликворе олигоклональные группы, а также антител к антигенам миелина и вирусам; 5) эффективность иммуносупрессоров при обострении РС, а также возможность уменьшения клинических проявлений заболевания после индукции толерантности к антигенам миелина или удаления аутореактивных Т-клеток [51].

Изменения иммунологического статуса у пациентов с РС находятся в зависимости от стадии заболевания, характера его течения и проводимой

терапии: 1) клинические и иммунологические изменения взаимосвязаны, но иммунологические изменения опережают клинические; 2) некоторые изменения в иммунной системе являются адаптационными и не нуждаются в коррекции; 3) для РС характерна большая вариабельность показателей иммунитета, и использование одного или двух иммунологических параметров не позволяет определить стадию активности патологического процесса; 4) изменения иммунологических показателей взаимосвязаны в рамках определенной стадии активности процесса, определить которую можно на основе системного анализа показателей иммунных реакций; 5) смена стадий иммунопатологического процесса при РС происходит согласно определенным закономерностям, но при этом имеются выраженные индивидуальные особенности; 6) центральное место в иммунорегуляции занимает цитокиновый статус, во многом определяющий стадию активности процесса [6].

Данные о субпопуляциях лимфоцитов в крови и ликворе больных РС достаточно противоречивы. Наиболее часто сообщается о снижении CD8⁺-лимфоцитов во время обострения РС и за несколько дней до обострения [23]. По данным Гусева Е.И. и др. [3], снижение CD8⁺-клеток с одновременным повышением содержания клеток с CD4⁺-рецептором наблюдалось только у больных с тяжелым течением РС.

Нарушение иммунорегуляции при РС проявляется также при исследовании неспецифической супрессорной активности. Получены данные о снижении супрессорной активности клеток, стимулированных КонА при обострении РС с возвращением до контрольных показателей при выходе из обострения [18].

Недостаточность супрессорных систем проявляется и в снижении способности Т-клеток больных РС контролировать продукцию Ig всех классов В-клетками *in vitro*, особенно при активном РС. Повышение продукции иммуноглобулинов клеточными структурами больных РС можно расценивать как проявление активации В-клеток *in vivo*; последствиями такой активации могут быть олигоклональные Ig и наличие свободных легких цепей Ig в ликворе больных [13]. Выявление олигоклональных групп IgG в ликворе не является специфичным для РС тестом. Эти IgG могут быть выявлены у больных с различными

воспалительными заболеваниями мозга, неврологическими проявлениями СПИДа и другими заболеваниями [27]. В то же время около 5% больных с клинически достоверным РС могут не иметь олигоклональные группы IgG в ликворе, а специфичность олигоклональных Ig может меняться по мере развития заболевания. Повышенное содержание легких цепей Ig каппа-типа имеют от 80 до 95% больных РС. В диагностически сложных ситуациях при нарушенной проницаемости гемато-энцефалического барьера более информативен расчет индекса легких цепей. Этот тест позволяет подтвердить диагноз РС в 95% случаев, а на стадии ранних клинических проявлений (1—3 месяца) — в 85% [15].

Ключевыми структурами патологии ЦНС при РС являются миелинсинтезирующие олигодендроциты и миелиновая оболочка аксона [7, 50]. Повреждение и деструкция олигодендроцитов предшествуют демиелинизации нервных волокон. В крови больных РС обнаруживаются антитела к структурным элементам мозга, к олигодендроцитарным структурам, к основному белку миелина (ОБМ) [7, 10, 47], к глиальному белку S-100 [10, 41]. Антимиелиновые антитела, образующиеся при РС, могут участвовать в механизмах ключевого для этого заболевания патологического процесса — демиелинизации — и связанного с ней нарушения проведения импульсов по нервным волокнам. Можно полагать, что выявляемые у больных антитела к глиальному белку S-100 [10] имеют значение в повреждении глии и в индукции воспалительного процесса. Выраженная сенсibilизация иммуноцитов к белку S-100 наблюдается у 70% пациентов, что, вероятно, связано с повреждением как клеток глии, так и нейронов. К антигену нейрональных мембран выраженная сенсibilизация отмечается в 50% случаев. Гиперчувствительность лимфоцитов к ОБМ определяется в 90% случаев. Аутоиммунная реакция сопровождается разрушением оболочек аксона и глиальных клеток, продуцирующих миелин. Сенсibilизация к галактоцереброзидному антигену регистрируется в 60% случаев, что может свидетельствовать о высокой степени вовлечения в патологический процесс наружных мембран миелина и олигодендроцитов, на которых локализируются галактоцереброзиды. Подтверждением этому может служить обнаружение в сыворотке крови у большинства больных РС аутоантител к галактоцереброзидам [14].

В патогенезе РС важное место занимает нарушение цитокиновой регуляции как интратекальных, так и периферических механизмов иммунного ответа. В частности, в образцах мозга больных РС обнаружены отсутствующие в норме или при других неврологических заболеваниях невоспалительного характера клеточно-ассоциированные формы фактора некроза опухоли (ФНО-альфа) и интерлейкина-1 (ИЛ-1). Продукция ИЛ-1 была зарегистрирована в большинстве очагов и в гистологически неизменной паренхиме мозга больных РС, но наиболее активная продукция этого цитокина отмечена именно в активных очагах [22]. При РС не выявляется отчетливого повышения содержания ИЛ-1 в сыворотке и ликворе, но наблюдается повышение спонтанной и митогенстимулированной продукции ИЛ-1 клетками крови и ликвора, чаще при активном течении заболевания [29, 9].

При активном РС происходит повышение продукции ИЛ-6 и ИЛ-1 [9], что является признаком активации моноцитов и может приводить к повышению продукции патогенных антител. Механизмы участия ИЛ-6 в патогенезе РС могут быть связаны с характерной для этого заболевания признаками поликлональной активации В-системы иммунитета. ИЛ-6 влияет на дифференцировку нейронов, усиливает продукцию фактора роста нервов и ремиелинизацию. В то же время активация гуморального иммунитета под влиянием ИЛ-6 может сопровождаться подавлением активности клеточных реакций, что при РС является благоприятным эффектом. ИЛ-6 может снижать продукцию ИЛ-1 и ФНО-альфа, повышать продукцию ингибиторов ИЛ-1 и стимулировать регенерацию, поэтому увеличение его продукции может иметь противовоспалительный и компенсаторный характер [46].

Как уже отмечалось, ФНО-альфа является цитотоксичным для олигодендроцитов и может оказывать непосредственное повреждающее действие на миелин [48]. Продукция ФНО-альфа в ткани мозга характерна для РС и достигает максимума в хронических очагах с реактивацией процесса по краям. Было установлено достоверное повышение продукции ФНО-альфа у больных РС в активной стадии ремиттирующего или первично-прогрессирующего течения заболевания по сравнению с контрольными показателями или

данными при стабилизации заболевания [37]. Показано, что повышение продукции ФНО-альфа клетками крови больных РС может быть одним из наиболее точных маркеров активации патологического процесса при РС [33].

В стадии ремиссии происходят снижение спонтанной продукции ИЛ-1 β и повышение уровня стимулированной продукции ИЛ-1 β , незначительное повышение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-6. Как и в периоде обострения, отмечается усиление спонтанной и стимулированной продукции ФНО-альфа [36].

Подтверждение важной роли цитокинов в патогенезе РС, продемонстрированное во многих исследованиях последнего десятилетия, послужило предпосылкой для разработки, испытаний и внедрения в клинику целого ряда цитокиновых препаратов для лечения больных РС. В иммунологических исследованиях было показано, что интерферон-бета (ИФН-бета) является антагонистом одного из основных провоспалительных цитокинов — ИФН-гамма. Действие ИФН-бета проявляется в снижении экспрессии молекул МНС класса II на мембране антигенпрезентирующих клеток, подавлении синтеза ИФН-гамма Т-клетками, уменьшении экспрессии липополисахаридных рецепторов на макрофагах и моноцитах и в нормализации продукции макрофагами медиаторов воспаления. Кроме того, ИФН-бета подавляет пролиферацию Т-клеток и восстанавливает Т-клеточную супрессорную активность в основном за счет стимуляции Т-хелперов второго типа. Изучение действия ИФН-бета на животных моделях демиелинизации продемонстрировало отчетливый положительный эффект на течение экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ), что послужило толчком к началу клинических испытаний препаратов ИФН-бета у больных РС [28].

Первым препаратом, оказавшимся эффективным при РС и разрешенным к применению, был *интерферон-бета-1b* (бетаферон), производимый фирмой "Неринг-АГ" (Германия). Многолетние наблюдения у больных с ремиттирующей формой РС продемонстрировали статистически достоверное снижение частоты обострений на 35% у больных, получавших бетаферон подкожно через день в дозе 8 млн ММЕ, по сравнению с контрольной группой больных, получавших

плацебо или бетаферон по 1,6 млн ММЕ. Кроме того, наблюдалось уменьшение количества и объема очагов на повторных МРТ. Результаты клинического испытания бетаферона у больных с вторично-прогрессирующим типом течения РС показали несомненную эффективность препарата также и у данной группы больных [5, 8, 31]. Было показано замедление развития инвалидизации (доля пациентов с симптомами ухудшения сократилась более чем на 20% за период 9-12 месяцев). Существенно увеличился период времени до наступления стадии болезни, когда больной вынужден пользоваться инвалидным креслом. Частота обострений уменьшилась более чем на 30% по сравнению с исходными данными на момент начала исследования. Также наблюдалось снижение тяжести обострений, количество госпитализаций больных вследствие ухудшения течения РС. Повторные МРТ-исследования продемонстрировали уменьшение количества и объема очагов поражения на 5%.

По современным представлениям, механизмы реализации клинического эффекта бетаферона изучены недостаточно. В то же время принято считать, что особенно важны следующие иммуномодуляторные эффекты: 1) ингибция пролиферации и активации иммунокомпетентных клеток; 2) ингибция миграции; 3) комплексный регуляторный эффект в цитокиновой сети (особенно в связке ИЛ-10 — ИЛ-12). На клинических и экспериментальных моделях показано, что бетаферон индуцирует продукцию ИЛ-10 в ОБМ-специфических CD4+Т-клетках [49]. Возможен и вариант ингибирующего эффекта ИЛ-12, продуцируемого моноцитами/макрофагами, показанный на модели ЭАЭ [42]. Основными показаниями к применению бетаферона служат ремиттирующая форма при не менее 2 обострений за последние 2 года, достоверный диагноз РС, выраженность нарушений не более 5,5 балла по шкале EDSS, возраст от 18 до 50 лет [5]. Основными побочными эффектами интерфероновой терапии являются воспалительные реакции в местах инъекций и гриппоподобные состояния. Побочные эффекты чаще всего имеют преходящий характер и не требуют отмены препарата.

Основным лимитирующим фактором использования интерфероновых препаратов является выработка нейтрализующих антител

(НАТ). Проблема синтеза НАТ к препаратам рекомбинантного интерферона нашла свое отражение в докладах на последних конференциях Европейского комитета по лечению и исследованиям РС (Стокгольм, 1998; Базель, 1999; Тулуза, 2000) и ряде обзоров по результатам исследования в Европе и Северной Америке [5]. Причина появления этого вопроса — недостаточная эффективность интерфероновой терапии при ремиттирующем течении (20%) и при вторичном прогрессировании. В ходе иммуноэндокринологических исследований было выявлено, что снижение эффективности инсулиновой терапии при сахарном диабете связано с образованием антител к инсулину. Остается открытым вопрос, в какой степени данная аналогия приемлема для интерфероновой терапии РС. Так, при введении бетаферона у 44% пациентов обнаружены соответствующие антитела [20]. НАТ имели место у 15% пациентов после двухлетнего лечения бетафероном [38]. Авторы не обнаружили корреляции между наличием НАТ и клиническим эффектом терапии. Указывается, что возникновение НАТ чаще транзиторно, т.е. титры могут спорадически увеличиваться и падать [16]. Не исключая полностью клиническую значимость НАТ, автор ссылается на низкую корреляцию или ее отсутствие титров НАТ с клинической картиной.

В 1997 — 2000 гг. с целью сопоставления собственных результатов с данными, полученными в течение последних лет за рубежом, нами проводился клинико-иммунологический анализ терапии бетафероном больных РС. Оценка клинических данных больных РС с ремиттирующим (1-я группа) и вторично-прогрессирующим (2-я группа) течением, получавших бетаферон в течение 2 лет в клинике СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, показала следующее. В начале курса лечения EDSS составляла в среднем 3,0 балла в 1-й группе пациентов и в среднем 6,0 баллов во 2-й группе. По окончании курса лечения степень инвалидизации в 1-й группе не изменилась и составляла 3,0 балла. При анализе индивидуальных значений у 44% пациентов с ремиттирующим РС отмечено улучшение по шкале EDSS от 0,5 до 1,5 балла. Снижение частоты обострений было существенным (с 1,75 до 1 в год). У пациентов 2-й группы к моменту окончания лечения средние значения EDSS ухудшились с 6,0 до 6,7 балла. Но и в этой группе, несмотря на

нарастание средних значений инвалидизации, при анализе индивидуальной эффективности стабилизация или улучшение по шкале EDSS наблюдалось у 3 из 7 больных. Следует отметить наличие субъективного улучшения у многих больных обеих групп, у которых не было зарегистрировано улучшения по шкале EDSS. Побочные эффекты в виде температурной реакции и гриппоподобного состояния в начальном периоде лечения имели место у всех больных, однако были умеренными и преходящими.

При сопоставлении иммунологических показателей и клинической картины [44] пациенты были разделены на две группы: с клиническим улучшением (1-я группа) и без клинического улучшения (2-я). Уже в течение первого месяца лечения у пациентов 1-й группы была прослежена тенденция к снижению уровня ИФН-гамма, и через 6 месяцев все показатели иммунного статуса приблизились к нормальным значениям. Иммунологические показатели у пациентов 2-й группы отличались ригидностью напряженности интерферонового уровня и сохранением сенсibilизации к нейроантигенам. Только через 4 месяца применения бетаферона появилась тенденция к снижению степени индукции ИФН-гамма при сохранении повышенного содержания сывороточного ИФН. Через 6 месяцев характеристика иммунного, в том числе интерферонового, статуса сохранялась.

Таким образом, полученные нами данные соответствуют результатам зарубежных исследований [24] и подтверждают точку зрения о том, что бета-интерферон является препаратом выбора при патогенетической терапии больных РС, причем как с ремиттирующим, так и с вторично-прогрессирующим типом течения заболевания.

Помимо бетаферона в настоящий момент для патогенетической терапии РС используются препараты интерферона-бета-1а и глатирамера ацетат. Интерферон-бета-1а (препараты — ребиф, авонекс) был получен путем пересаживания гена, кодирующего бета-интерферон в культуру клеток млекопитающих и по химической структуре не отличается от натурального ИФН-β. Контролируемые клинические испытания показали, что внутримышечное введение препарата один раз в неделю в дозе 6 млн ММЕ приводит к снижению частоты обострений на 31%, а в дозе от 9 до

12 млн ММЕ — на 69%. Кроме того, как и при лечении бетафероном, отмечалось уменьшение количества и объема очагов демиелинизации при повторных МРТ. При анализе прироста степени нетрудоспособности больных (по шкале EDSS), леченных интерфероном-бета-1а, отмечено достоверное замедление прогрессирования тяжести заболевания (на 37%) [11]. Глатирамера ацетат (препарат копаксон), в отличие от интерфероновых препаратов, представляет собой синтетический полимер из четырех аминокислот: L-аланина, L-глутамина, L-лизина и L-тирозина. Первоначально препарат был синтезирован как полимер, сходный по антигенной структуре с ОБМ, но в дальнейшем было показано его иммунорегуляторное действие при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите. Данный эффект был связан со стимуляцией антиген-специфичной супрессорной активности иммуноцитов, вследствие чего подавлялась пролиферация клонов Т-лимфоцитов, сенсibilизированных к ОБМ. Контролируемые клинические испытания, в ходе которых больные с ремиттирующим течением РС ежедневно получали 20 мг препарата подкожно, выявили достоверное снижение частоты обострений заболевания, а при длительном применении препарата (более двух лет) и замедление прогрессирования РС (по шкале EDSS) [30].

Клинические испытания, показавшие эффективность применения ИФН-бета при РС, послужили толчком к активному исследованию возможности применения препаратов-антагонистов провоспалительных и индукторов продукции провоспалительных цитокинов у этих больных. Особое внимание привлекают ключевые провоспалительные цитокины: ФНО-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-12. На разных стадиях доклинического и на первых этапах клинического испытания находятся антагонисты ФНО-альфа, растворимые рецепторы, блокирующие ФНО-альфа, ИФН-гамма, блокирующие антитела к данным цитокинам. Исследуется возможность применения ключевых провоспалительных цитокинов — ТРФ-бета, ИЛ-10. Перспективным в плане повышения эффективности патогенетической терапии РС представляется как изучение новых иммунотропных агентов, так и оптимизация назначения уже существующих препаратов за счет разработки четких клинических и параклинических

(нейроиммунологических, нейровизуализационных и др.) критериев эффективности последних.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В. // Иммунология. — 1996. — №1. — С. 60—61.
2. Бисага Г.Н., Поздняков А.В. В кн.: Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. — М., 2000. — С. 222—283.
3. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., Татаринова М.Ю. // Журн. неврол. и психиатр. — 1992. — № 2. — С. 14—18.
4. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. — Москва, 1997.
5. Гусев Е.И., Бойко А.Н. // Журн. неврол. и психиатр. — 2000. — № 11. — С. 54—59.
6. Демина Т.Л., Бойко А.Н., Пивегин Б.В., Гусев Е.И. В сб.: Диагностика и лечение демиелинизирующих заболеваний нервной системы. — Ярославль, 1998. — С. 26—35.
7. Завалишин И.А. В кн.: Хохлов А.П., Савченко Ю.Н. Миелопатия и демиелинизирующие заболевания. — М., 1990. — С.93—102.
8. Завалишин И.А., Яхно Н.Н., Жученко Т.Д., Ниязбекова А.С. // Журн. неврол. и психиатр. — 1997. — №12.
9. Оганезов В.К., Бойко А.Н., Иванов А.Е. и др. // В сб.: Клиническая нейроиммунология на пороге 21 века. — СПб., 1992. — С. 56—60.
10. Столяров И.Д., Огурцов Р.П. и др. // Нейроиммунология. Нейроимидж. /Тез. докл. конф. 25—27 мая 1995 г. в Санкт-Петербурге. — СПб., 1995. — С. 116—118.
11. Столяров И.Д., Петров А.М., Николаева Н.В., Ильвес А.Г. Основы иммунокоррекции. Иммунотропные препараты. — СПб, 1999.
12. Столяров И.Д., Петров А.М., Огурцов Р.П., Рудас М.С., Вотинцева М.В., Ивашкова Е.В. и др. // Физиол. человека. — 1999. — Т.25. — № 5. — С. 49—52.
13. Тотолян Н.А., Грязева И.В., Климович В.Б., Тотолян А.А. // Иммунология. — 1994. — №1. — С. 54—58.
14. Тотолян Н.А., Лугакова О.В. // Журн. неврол. и психиатр. — 1996. — №4. — С. 75—77.
15. Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Барбас И.М., Трофимова Т.Н., Тотолян А.А. // Ученые записки. — 2000. — Т. VII. — №3. — С. 37—48.
16. Amason B. et al. // International MS Journal. — 1997. — Vol. 4. — № 2. — P. 40—42.
17. Bakshi R., Miletic R.S., Kinkel P.R. et al. // Journal of Neuroimaging. — 1998. — № 8. — P. 4.
18. Balashov K.E., Khoury S.J., Hafler D.A., Weiner H.L. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 95 — P.232—241.
19. Barkhof F. et al. // Multiple Sclerosis. — 1998. — Vol. 4. — № 4. — P.298.
20. Bertolotto et al. // MS. — 1999. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. S92.
21. Blinkenberg M., Rune K, Jonsson A. et al. // Acta Neurol Scand. — 1996. — № 94. — P. 310—313.
22. Canella B., Raine C.S. // Ann. Neurol. — 1995 — Vol.37 — P.424.
23. Craig J.C., Hawins S.A. Swallow M.W. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1985. — Vol.61. — P.548—555.
24. European Study Group on Interferon beta 1-b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre

- randomised trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. // *Lancet*. — 1998. — Vol.352. — № 9139. — P.1491—1497.
25. Fazekas F. et al. // *Neurology*. — 1988. — Vol. 38. — № 12. — P. 1822—1825.
26. Filippi M., Campi A., Dousser V. et al. // *Neurology*. — 1995. — Vol.45 — P.478—482.
27. Giovannoni G., Thompson E.J., Furrows S. et al. // *Multiple Sclerosis*. — 2000. — Vol.6. — Suppl.1. — P. S4.
28. Glabinski A., Obryant S., Ransohoff R.M. et al. // *Multiple Sclerosis*. — 1999. — Vol.5. — Suppl.1. — P. S29.
29. Imamura K., Suzumura A., Hsuashi F., Marunouchi T. // *Acta Neurol. Scand.* — 1993. — Vol. 87. — P.281.
30. Johnson K.P. et al. // *Multiple Sclerosis*. — 2000. — № 6. — P. 255—266.
31. Kappos L. et al. // *Multiple Sclerosis*. — 1995. — Vol.1. — P. S64—S66.
32. Miller D.H., Albert P.S., Barkhof F. et al. // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol.36. — P. 6—16.
33. Navikas V., Matusevicius D., Soderstrom M. et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1996 — Vol.64. — P.63.
34. Paty D.W. // *European Journal of Neurology*. — 1998 — Vol. 5. — Suppl. 2. — P. S15—S16.
35. Paty DW, Oger JF, Kastirkoff LF // *Neurology*. — 1988. — Vol. 38. — № 2. — P 180—184.
36. Petrov A., Nikolaeva N., Ivashkova E., Ilves A., Seliverstova N., Stoliarov I. // *Revue Neurologique. Abstracts of 16th Congr. of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Toulouse. France.* — 2000. — Vol.156. — Suppl.3. — P.3S175.
37. Rieckmann P., Albrecht M., Kitz B. et al. // *Neurology*. — 1994. — Vol.44. — P.1523—1526.
38. Rio et al. // *MS*. — 1999. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. S92.
39. Roelcke U. et al. // *Neurology*. — 1997. — № 48. — P. 1566—1571.
40. Rudkin T.M., Arnold D.L. // *Arch.Neurol.* — 1999.— Vol. 56. — S919—S926.
41. Schmidt S. et al. // *Brain*. — 1997.— Vol.120. — P. 1437—1445.
42. Segal B. et al. // *MS*. — 1999. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. S66.
43. Siva A., Kesselring J., Thompson A. *Frontiers in Multiple Sclerosis*. — UK: London, 1999.
44. Stoliarov I., Petrov A., Ogurtsov R., Votintseva M. et al. // *Management Early MS Across Europe. /Abstr. 4th Annual Meeting of RIMS.* — Helsinki, 1998. — P.61.
45. Sun X et al. // *Ann.Nucl.Med.* — 1988. — Vol.12. — № 2. — P. 89—94.
46. Tilg H., Trehu E., Atkins M.B. et al. // *Blood*. — 1994. — Vol.83. — P.113—118.
47. Valli A. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 91.— P.616—628.
48. Warren J.S. // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* — 1990. — Vol.28. — P. 37—59.
49. Weber F. et al. // *MS*. — 1999. — Vol. 5. — Suppl. 1. — P. S71.
50. Wekerle H., Linington Ch. // *First Congress of the European Federation of Neurological Sciences. Marsell, 9—14 Sept. 1995 — Teaching Course Neuroimmunology — 1995 — P.1—13.*
51. Wucherpfening K.F., Weiner H.L., Hafler D.A. // *Cell*. — 1995. — Vol.80. — P.695—705.

Поступила 07.02.01.

Ю.В. Смирнова, К.В. Смирнов

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Алтайский диагностический центр, г. Барнаул

Различные по этиологии и патогенезу цереброваскулярные заболевания проявляются сходными клиническими симптомами ишемии мозга, при которой происходит органическое поражение нейронов в эпицентре очага с формированием по периферии зоны обратимо поврежденных нейронов, испытывающих глубокое торможение.

В эксперименте на животных при помощи электрофизиологических исследований показано, что при ишемии мозга у крыс в зоне очага вызванный ответ отсутствует, а в перифокальной зоне регистрируется низкоамплитудный потенциал. Ряд авторов применяли метод магнитной стимуляции у больных с ишемическим инсультом. Исследователи у данных пациентов отмечали снижение амплитуды или отсутствие ответа при стимуляции моторной коры головного мозга. Однако амплитуда при электрической и магнитной стимуляции зависит в основном от функционального состояния нервных проводников и мышцы, с которой регистрируется потенциал. Поэтому в нашем исследовании для оценки факта наличия ишемического поражения мозга мы применили метод магнитной стимуляции с регистрацией порога возбудимости мотонейронов, так как известно, что возбудимость является важнейшей интегративной характеристикой функционального состояния нервных клеток.

Целью настоящей работы была количественная оценка возбудимости мотонейронов коры головного мозга методом транскраниальной магнитной стимуляции у больных с различными проявлениями церебральной ишемии.

Магнитную стимуляцию осуществляли при помощи магнитного стимулятора Magstim 200 фирмы «Magstim» (Великобритания), который представляет собой прибор, стимулирующий нервную ткань в комплексе с синхронизированным электромиографом Sapphire 2M фирмы «Medelec» (Великобритания). Магнитное поле, используемой

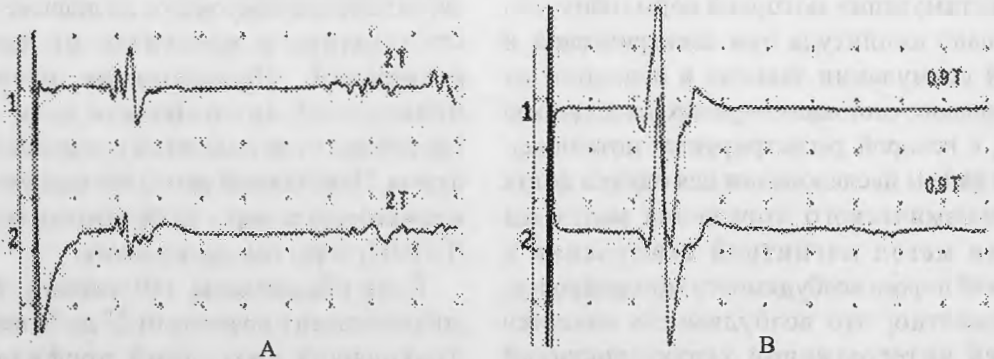
нами магнитной катушки 90 мм, имело следующие характеристики: максимальная выходная мощность на поверхности катушки — 2,0 Тесла (Т), время нарастания импульса — 100 мкс, его длительность — 1 мс. Магнитную стимуляцию осуществляли транскраниально непосредственно в проекции моторной зоны коры головного мозга по линии, соединяющей слуховые проходы, регистрируя вызванный моторный ответ. Активный электрод располагали в области двигательной точки мышцы короткого сгибателя мизинца кисти (*m. flexor digiti minimi brevis*) и мышцы короткого сгибателя большого пальца стопы (*m. flexor hallucis brevis*), референтный электрод размещали возможно дистальнее на сухожилии указанных выше мышц, симметрично с двух сторон. Уровень мощности выходного сигнала визуализировался на дисплее магнитного стимулятора в процентах от максимально возможной. Исследование начинали при минимальной интенсивности поля, постепенно увеличивая ее до появления вызванного моторного ответа. Полученный результат оценивали в Теслах и принимали за порог возбудимости мотонейронов (ПВМН) коры головного мозга.

Были обследованы 180 человек. 25 взрослых добровольцев в возрасте от 27 до 56 лет и 25 детей, проходящих ежегодный профилактический осмотр, в возрасте от 7 до 14 лет составили группы контроля. Также обследованы 75 больных с различной по этиологии цереброваскулярной патологией. По степени нарушения мозгового кровообращения, согласно классификации А.В. Покровского (1979), взрослые больные были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 14 пациентов с бессимптомным нарушением мозгового кровообращения (I степень), обусловленным у 8 человек церебральным атеросклерозом и у 6 — патологической извитостью (ПИ) внутренних сонных артерий (ВСА). 2-ю группу составили 18 лиц с преходящими нарушениями мозгового

кровообращения (II степень) также вследствие церебрального атеросклероза (у 10) и ПИ ВСА (у 8). В третьей группе было 33 пациента с хронической сосудистой недостаточностью (III степень) на фоне гипертонической болезни (у 10), церебрального атеросклероза (у 17) и ПИ ВСА (у 6). Последнюю группу составили 10 больных с последствием инсульта (IV степень) в бассейне средней мозговой артерии, который был обусловлен гипертонической болезнью и атеросклерозом. Кроме того, были обследованы 55 детей с хронической цереброваскулярной недостаточностью, вызванной ПИ ВСА. У больных с увеличением степени нарушения мозгового кровообращения регистрировалось существенное увеличение ПВМН по сравнению с таковым у здоровых ($P < 0,005$). Достоверно отличались и показатели ПВМН между группами больных с различными степенями нарушения мозгового кровообращения ($P < 0,05$). У детей с хронической цереброваскулярной недостаточностью ПВМН был намного выше, чем у здоровых детей ($P < 0,05$). Увеличение показателя ПВМН, зарегистрированное у больных с нарушением мозгового кровообращения, свидетельствует о снижении возбудимости мотонейронов коры при ишемическом поражении мозга. Данные изменения были выявлены у большинства пациентов (76%).

На рисунке представлены кривые вызванного моторного ответа пациента С., 21 года, при проведении транскраниальной магнитной стимуляции моторной зоны коры головного мозга до и после терапии. Как видно из рисунка, после лечения порог возбудимости был значительно меньше, чем до терапии. В целом по группе после лечения порог возбудимости мотонейронов коры не отличался от такового у здоровых $1,1 \pm 0,05$ Т ($P > 0,5$).

Таким образом, ишемическое церебральное поражение различной этиологии сопровождалось снижением возбудимости мотонейронов коры головного мозга к магнитному стимулу. Метод транскраниальной магнитной стимуляции может быть использован для оценки выраженности ишемического поражения мозга. Кроме того, увеличение порога возбудимости при бессимптомных формах цереброваскулярной недостаточности позволяет применять этот метод на доклинических стадиях заболевания, когда немаловажную роль играет ранняя диагностика пластических изменений в нейронах моторной зоны коры, способствующая своевременной терапии ишемических поражений. В детском возрасте определение порога возбудимости позволяет безболезненно, быстро и объективно диагностировать факт наличия церебрального



Кривые вызванного моторного ответа больного С. 21 года: А — до лечения, В — после лечения. 1 — кривая моторного ответа *m. flexor digiti minimi brevis* при магнитной стимуляции в проекции моторной коры, зарегистрированная справа; 2 — то же слева; справа цифрами обозначена величина мощности магнитного стимула в Теслах; по оси абсцисс — латенция ответа (цена деления — 10 мс); по оси ординат — амплитуда ответа (цена деления — 200 мкВ).

38 больных в возрасте от 17 до 30 лет (средний возраст — $22,4 \pm 1,2$) с проявлениями хронической цереброваскулярной недостаточности были лечены препаратом кавинтоном. Все пациенты получали в течение 2 недель капельные инфузии кавинтона по 10 мг ежедневно, затем 3 месяца в таблетках по 5 мг 3 раза в день. Порог возбудимости определяли через 2 месяца после лечения.

ишемического поражения, что является важным на этапе развития и становления функций мозга. Метод позволяет осуществлять экспресс-тестирование функционального состояния мотонейронов для оценки динамической эффективности проводимого лечения.

Поступила 10.12.01.

*О.С. Кондратьева., Т.В. Матвеева***СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ
БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ***Казанский государственный медицинский университет*

Социальную и экономическую значимость того или иного заболевания определяет ущерб, наносимый им здоровью населения и экономике страны. Рассеянный склероз (РС) — тяжелое органическое заболевание нервной системы, для которого характерен ряд особенностей, позволяющих отнести его к разряду социально значимых проблем. Рост заболеваемости и распространенности РС с расширением географических зон, наблюдающийся во всем мире, безусловно определяет социальную значимость проблемы. Неизбежная и довольно ранняя инвалидизация лиц молодого, трудоспособного возраста создает множество проблем у больных РС: уход от социальной и трудовой деятельности, экономические затраты в связи с необходимостью в повторных курсах лечения, семейные проблемы, невозможность воспитания детей и, наконец, распад семей. Все это ведет к снижению качества жизни больных РС. За рубежом существуют целые программы адаптации больных РС, целью которых является медико-социальная реабилитация, вопросы этики и деонтологии; издается большое количество литературы в помощь больным и их родственникам. В нашей же стране данной проблеме почти не уделялось внимания. Имеются лишь данные заболеваемости, распространенности и инвалидизации больных РС.

Целью настоящей работы являлось изучение социально-экономического статуса больных РС.

Под наблюдением находились 240 человек, взятых на учет с 1994 г. Казанским региональным обществом КазРаСК (женщин — 206, мужчин — 43). Для суждения о социально-экономическом статусе больных была разработана специальная анкета, включающая 15 вопросов, дающих информацию о сроках инвалидизации, некоторых клинических особенностях заболевания, уровне медицинского обслуживания больных, их экономическом положении, семейном статусе и др. Достоверность результатов оценивали с помощью коэффициента Стьюдента. 73%

больных были жителями города, больные с высшим и средним образованием (48%) преобладали над другими группами. Большинство опрошенных (61%) заболели в возрасте до 30 лет, во всех возрастных группах было больше женщин, чем мужчин. 62% больных состояли в браке, 7,9% — были разведены, 7,7% — никогда не были замужем (женаты). Большинство больных (70,6%) имели 2-3 детей, 29,5% — одного ребенка. 71,3% опрошенных пользовались отдельной государственной или кооперативной квартирой с площадью на одного человека более 9 м² (79%).

55,2% обследованных ответили, что из-за болезни в семье возникали трудности, обусловленные в 52 ± 6% случаев неудовлетворительным материальным положением, в 31,1% — трудностями в выполнении домашних обязанностей и лишь в 6,5% — сложностями в воспитании детей, в 3,2% — охлаждением в отношениях с близкими. В 82,6% случаев близкие и родственники сочувственно относились к больным, старались облегчить их страдания.

У 3,5% опрошенных одной из причин развода была болезнь, однако довольно большой процент респондентов (41,4%) затруднились определить причину развода. Довольно много больных отметили, что друзья и родственники, несмотря на сочувственное к ним отношение, редко их навещают (43%), а товарищи по работе приходят также редко или вовсе не приходят (72,4%). Большинство больных РС указали, что испытывали материальные трудности. У 40% опрошенных возникали сложности при приеме на работу из-за болезни, 24% больных были уволены по сокращению штатов. 80% пациентов не удовлетворяла оплата их труда; профессиональному росту 60,7% опрошенных мешала болезнь.

21% больных помимо основной работы и пенсии были вынуждены искать дополнительные источники доходов из-за плохого материального обеспечения, 44% из них имели дополнительные

заработки в государственных и частных предприятиях, 15,4% — на дому, 31% — другие источники дополнительных доходов, 12% — помогали родственники.

36,8% больных стали инвалидами в течение первых двух лет от начала заболевания: у 70% была I и II группы инвалидности, у 30% — III группа. В 40% случаев группа инвалидности была определена в возрасте до 30 лет.

Проводился анализ клинических особенностей заболевания, уровня медицинского обслуживания больных РС. Диагноз устанавливался на основании общепринятых критериев. Чаще всего заболевание дебютировало нарушением зрения (в 21% случаев) и слабостью в ногах (28,4%), реже шаткостью при ходьбе (17,3%) и проявлениями заднестволбового синдрома (16%). В 2,3% случаев больные не помнили, с каких клинических проявлений началось заболевание. В 61,8% наблюдений преобладало ремиттирующее течение, что потребовало неоднократных курсов лечения. 46,7% отметили, что обострения наблюдались несколько раз в год, причем на их учащение с течением болезни указали 57% больных.

Уровень диагностики РС довольно высок. В первый год болезни диагноз РС был выставлен 72% больным, в первые два года — 24,3%, что обусловлено внедрением в неврологическую практику высокоинформативных методов нейровизуализации (КТ и МРТ исследований) и их большей доступностью.

По амбулаторному обслуживанию получены следующие результаты. Большинство больных (73%) лечились у невропатолога, 25% — самостоятельно или не лечились совсем (10%), объясняя это различными причинами, в том числе некомпетентностью врача (в 19% случаев). 40,3% больных нуждались в лечебных мероприятиях на дому, но не могли их получить. Большой процент опрошенных ($61 \pm 5\%$) отмечали низкую эффективность лечения в амбулаторных условиях. Большинство больных (76%) нуждались в стационарном лечении. 37,3% опрошенных имели возможность госпитализироваться в течение нескольких дней после получения направления. В 23,7% случаев сроки госпитализации растягивались до нескольких месяцев, либо больным вообще не удавалось лечь в больницу. 60,5% больных получали стационарное лечение в течение года неоднократно, а 7,3% больных отказывались от госпитализации, не видя в этом смысла из-за бесперспективности лечения.

Эффективность стационарного лечения была несколько выше, чем амбулаторного, однако

значительный процент больных (29,9%) отметили малую результативность лечения и в условиях стационара. На снижение эффективности лечения с течением болезни указали 34% больных, 26,8% — никогда не замечали улучшения на фоне лечения или после него. После курса лечения к прежней работе вернулись 26,1% больных, ни у одного из опрошенных не была снята группа инвалидности.

Хотелось бы обратить внимание, что лишь 16,7% опрошенных не испытывали затруднений в поиске необходимых лекарственных препаратов. Трудности в приобретении лекарств в 33,0% случаев больные связывали с их высокой стоимостью, и 52,6% опрошенных не могли их найти в аптечной сети. В течение года больные длительное время находились на больничном листе: 70% — до 4 месяцев, 25% — от одного до 4 недель, что не могло не отразиться на отношениях с администрацией и сотрудниками по работе. Однако в 63,6% случаев респонденты отметили, что руководство сочувственно относилось к их длительному пребыванию на больничном листе.

Правомочен следующий вывод: необходима государственная поддержка социальных программ по организации помощи больным РС, а именно организация специального фонда лекарственного обеспечения препаратами и техническими средствами передвижения больных-инвалидов. Создание и дальнейшее расширение обществ больных рассеянным склерозом, не зависящих от государства, но связанных с ними, позволяют решать вопросы социально-экономической адаптации больных с более широким их вовлечением в трудовую и социальную жизнь общества. Необходимо изменить отношение лечебно-профилактических учреждений к данной категории больных с использованием методов нейрореабилитации, целью которых является функциональная независимость больного, сведение нетрудоспособности к минимуму. Важно сохранить роль больного в обществе, семье, на работе, что во многом может быть решено за счет организации работы на дому. Нужен тесный контакт с аналогичными зарубежными обществами с внедрением в нашу практику опыта зарубежных стран, издание специальной литературы для больных, их друзей и родственников, что помогло бы больным РС в более длительном сохранении трудоспособности, в подборе оптимального для них образа жизни.

А.Г. Мишаков, М.Ф. Исмагилов, А.Н. Галиуллин

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ
БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**
(по материалам неврологического отделения г. Йошкар-Олы)

*Казанский государственный медицинский университет,
Военно-медицинская служба в/ч 95504*

Для изучения клинического течения, исходов и экспертной оценки были проанализированы истории болезни 1028 больных: женщин — 529 (51,24%), мужчин — 499 (48,5%) с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), пролеченных в неврологическом отделении муниципальной больницы г. Йошкар-Олы за 1999—2000 гг. Возраст больных варьировал от 20 до 70 и более лет (средний возраст — 61,5 года). Подавляющее большинство (74,8%) были в возрасте от 40 до 69 лет, среди них 38,5% больных от 60 до 69 лет.

Среди госпитализированных основную группу составили больные с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) — 704 (68,5%) человека, у которых был диагностирован ишемический инсульт (77,2%), геморрагический паренхиматозный инсульт (13,2%), субарахноидальное кровоизлияние (4,7%) и преходящее нарушение мозгового кровообращения — ПНМК (3,4%). Все больные с ОНМК были доставлены в стационар бригадой скорой медицинской помощи, 88,9% госпитализированных прошли нейровизуализацию с помощью РКТ или МРТ головного мозга.

У 181 (17,6%) больного была дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), у 114 (11,1%) — последствия ОНМК, у 29 (2,8%) — начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения. Эти больные были госпитализированы в плановом порядке.

По мере увеличения возраста больных стойкие мозговые катастрофы начинали преобладать над преходящими: в возрастной группе от 50 до 59 лет их соотношение составляло 1,7:1, от 60 до 69 лет — 2,4:1, 70 лет и старше — 3,1:1. Такая же закономерность наблюдалась и в группах пациентов с последствиями ОНМК и ДЭ, нарастание частоты которых отмечалось с увеличением возраста. У больных в возрасте до

50 лет выявлялся преимущественно геморрагический инсульт, 60 и старше лет — инфаркт мозга. Мозговые инсульты чаще возникали в весенне-летний период (29,3%), реже — в осенний (23,5%).

Основными заболеваниями, на фоне которых развивались ЦВЗ, были церебральный атеросклероз и артериальная гипертензия. Среди всех госпитализированных артериальная гипертензия была диагностирована у 701 (68,2%) человека, в группе больных с ОНМК — у 524 (74,5%). Церебральный атеросклероз был выявлен у 662 (64,4%) больных, а в группе с ОНМК — у 506 (72,0%). У 130 (12,6%) больных атеросклероз сочетался с гипертонической болезнью. Другие заболевания сердечно-сосудистой системы (ревматизм, ИБС, аритмия сердца) имели место у 95 (13,6%) человек, сахарный диабет — у 83 (11,8%). Аневризмы и мальформации церебральных сосудов определены у 12 (1,7%) больных с ОНМК.

Отмечено, что с возрастом частота церебрального атеросклероза начинает увеличиваться и преобладать над артериальной гипертензией. Например, если в возрастной группе 40—49 лет частота артериальной гипертензии составляла 6,8%, а церебрального атеросклероза — 3,8%, то в возрастной группе 60 лет и старше — уже соответственно 8,4% и 49,8%.

Установлено, что у 498 (70,8%) больных ОНМК возникали на фоне физического напряжения или эмоциональных перегрузок: днем — у 613 (87,2%) человек, реже ночью — у 90 (12,8%). Заболевание развивалось остро у 93,6% при геморрагических процессах и у 73,5% при ишемических инсультах. Сознание чаще нарушалось (кома, сопор) при геморрагических инсультах (42%), реже — при ишемических (9,2%) и ПНМК (5,9%). Менингеальный синдром отмечался у 39 (30,9%) пациентов при

геморрагических инсультах и у 6 (1,1%) — при ишемических. Общемозговой синдром, протекающий с головной болью, головокружением, тошнотой, заторможенностью значительно чаще выявлялся при геморрагических инсультах (68,3%), чем при ишемических (23,7%).

Среди очаговой симптоматики преобладали гемипарезы: в 41,2% случаев — при геморрагических инсультах, в 80,7% — при ишемических и в 50% — при ПНМК. VII, XII, III и VI пары черепно-мозговых нервов вовлекались в процесс чаще при ПНМК и ишемических инсультах (28,6%), чем при геморрагических (11,1%). Проявление сенсорной и моторной афазий отмечались в 7,1% случаев при геморрагических инсультах, в 28,6% — при ишемических инсультах и в 17,6% — при ПНМК. Судорожный синдром констатирован в 7,9% наблюдений при геморрагических инсультах и в 1,47% — при ишемических.

В большинстве наблюдений (75,4%) мозговой инсульт локализовался в полушариях головного мозга, реже (12,2%) — в стволе головного мозга. Геморрагии происходили в левом полушарии чаще, чем в правом (соответственно 32,5% и 38,3%), ишемические инсульты — чаще в левом, чем в правом (соответственно 45,9% и 38,6), а ПНМК — чаще в правом, чем в левом (соответственно 35,3% и 26,5%).

Наибольшее число поражений (76%) локализовалось в бассейне средних мозговых артерий, значительно реже — в зоне передней мозговой (2,8%) и заднемозговой артерий. В 12,1% наблюдений очаги поражений выявлялись в бассейне вертебробазилярных артерий.

За 1999—2000 гг. из 670 госпитализированных больных с церебральным инсультом за время трехнедельного пребывания в стационаре умерли 153 (22,8%) человека. В группе больных с геморрагическим инсультом летальность составила 57,9%, в группе с ишемическим инсультом — 14,7%. 77,9% больных с ишемическим инсультом были выписаны с улучшением, а при геморрагическом инсульте этот показатель

составил лишь 33,3%. 82,5% (66 из 80 чел.) больных ишемическим инсультом умерли в возрасте 60 лет и старше, в то время как при геморрагическом инсульте летальность не имела связи с возрастом.

Такие факторы, как прорыв крови в желудочковую систему мозга (77,7%), нарастающий отек мозга, вклинение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, острая пневмония (17,6%), тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, легочная и сердечная недостаточность, повторный мозговой инсульт во время лечения (5,9%) и срок госпитализации, оказывали существенное влияние на исход церебрального инсульта, резко повышая летальность. Так, исход мозгового инсульта при ишемическом процессе непосредственно зависел от сроков госпитализации: доля пациентов, выписанных с улучшением среди госпитализированных в первые сутки, составила 31,5%, в то время как среди госпитализированных на вторые и третьи сутки положительная динамика в их состоянии прослеживалась лишь в 16,0% случаев, при еще более поздних сроках госпитализации — в 8,8%. Причинами запоздалой госпитализации были позднее обращение за медицинской помощью (63,5%), продолжительное и недифференцированное лечение на дому (27,2%).

Таким образом, клинико-экспертная оценка позволила определить этиологические факторы, особенности клинического течения основных форм ЦВЗ, а также уточнить причины, влияющие на эффективность проводимой терапии и исходы, в первую очередь мозговых инсультов, в условиях неврологического отделения г. Йошкар-Олы. Результаты анализа могут быть использованы в конкретных условиях для оптимизации организационных форм, разработки адекватных методов ургентной помощи и профилактики сосудистых церебральных катастроф.

Поступила 30.04.02.

Д. Г. Семенихин

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛИЧНОСТНЫХ РЕАКЦИЙ БОЛЬНЫХ
ШИЗОФРЕНИЕЙ НА ТЕРАПИЮ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Ульяновский государственный университет

Основные успехи в лечении психических расстройств были достигнуты за счет использования психотропных средств. Лекарственный патоморфоз, помимо благоприятного в целом изменения клиники психических заболеваний, увеличил степень социальной адаптации психически больных. В то же время распространение психотропных средств вызвало появление и негативных проблем, среди которых основной является проблема побочных эффектов психотерапии. Трудно переносимые побочные эффекты нейролептиков ведут к отказу от их приема у 25—50% больных. Более 50% больных шизофренией высказывают неопределенно-негативное отношение к психотропным средствам. Отрицательное отношение к психотропным средствам связано, по всей видимости, не только с их побочными эффектами, но и с отрицательным отношением к психиатрии вообще. В настоящее время основой для формирования социальных тенденций и коллективного бессознательного стали средства массовой информации, причем в России за последнее десятилетие они нередко способствовали созданию отрицательного имиджа психиатрии. Изучение 318 публикаций в центральной и местной прессе за 1989 - 1998 гг., посвященных вопросам психиатрии, выявило, что 75% из них касаются негативных аспектов лечения психически больных.

Целью данной работы являлось изучение явления социально-негативного отношения к психофармакотерапии на основе концепции "модели болезни и терапии в массовом сознании", разработанной Р.Д. Тукаевым (Одесса, 1990). Согласно этой концепции, массовое сознание людей обладает совокупностью наиболее обобщенных знаний, представлений, мнений о заболевании, их типах, причинах, особенностях течения и исходах, методах лечения и их эффективности. При проведении работы использовались элементы метода контент-анализа, показавшего свою высокую эффективность при социально-психиатрических исследованиях.

Исследование психосоциальных аспектов личностных реакций больных шизофренией на терапию нейролептиками проводилось с помощью анкеты, состоявшей из 42 вопросов, включавших в себя пункты, посвященные выделению "идеальных" качеств врача-психиатра, проводящего терапию психотропными средствами, отноше-

нию больных к терапии, степени критичности к своему заболеванию. Анкетированы 152 человека, больных шизофренией (62 женщины и 90 мужчин), находившихся на стационарном лечении, в возрасте от 23 до 52 лет. Время от выявления заболевания до начала лечения нейролептиками как в амбулаторных, так и в стационарных условиях колебалось от 4 до 27 лет. Анализ результатов анкетирования показал, что все больные эпизодически уклонялись от приема психотропных средств, дезинформируя при этом родственников или медицинский персонал. В большинстве случаев отказ от терапии совпадал с периодом амбулаторного лечения. При этом 40,1% больных мотивировали свой отказ возникновением трудно переносимых побочных неврологических расстройств; 46,1% полагали, что нейролептики мешают им быть "нормальными людьми", вызывая замедленность мышления, трудности вступления в контакт с окружающими, сложности в трудовой деятельности. 52,6% больных считали, что "врач не понимает их состояния", называя нейролептики, которые им не нужны, либо в слишком больших дозах.

Большее половины (55,9%) больных представляют идеальным врачом того, кто не назначает препаратов с выраженными побочными эффектами в больших дозах, рекомендует использование корректоров, а также защищает социальные интересы больного. Многие больные, особенно имеющие стаж болезни более 10 лет, не считают необходимым назначение нейролептиков при наличии слуховых обманов восприятия. 55,9% опрошенных больных полагают, что нейролептики вредны для здоровья, основываясь не только на личном опыте, но и на высказываниях других больных, их родственников, знакомых, в ряде случаев медицинских работников, а также на чтении газетных статей.

Таким образом, с позиции "модели болезни и терапии в массовом сознании" можно считать, что негативное отношение к психически больным распространяется и на психотропные препараты. Проецируясь на личность больного, общественное сознание ведет к формированию отрицательного отношения к терапии, а также индивидуальных поведенческих реакций, направленных на уклонение от лечения.

Поступила 07.12.01.

Л.К. Галиуллина, Д.М. Менделевич

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ НАРУШЕНИЯХ ГОЛОСА

Казанский государственный медицинский университет

Первое упоминание о связи голосовых расстройств с психическим состоянием человека было сделано еще в 1890 г. F.E Ingals, который рассматривал афонию как разновидность истерии. P. Jane в 1920 г. в своей работе “Главные симптомы истерии” считал “внезапный паралич или потерю голоса” одним из “спасительных выходов из ситуации”, когда пациенты могут показать “извращенное отношение к действительности через демонстрацию своей неспособности”. Д.К. Вильсон (1990) отмечает влияние психического состояния человека на такие параметры голоса, как громкость, высота, вариации основного тона и качество голоса. Curtis (1967) считал одной из причин возникновения нарушений голоса у детей плохую приспособляемость к окружающей среде и плохие взаимоотношения между родителями и ребенком, отсутствие взаимопонимания в межличностных контактах. Согласно Andrews (1988), при тестировании пациентов с голосовой патологией выявлено значительное повышение так называемых случаев “конфликта в выражении своих чувств через речь”.

Отечественные авторы (Гончарук Л.Е., Василенко Ю.С., Киндурис В.Ю., Лебедева И.А. и др.) также признают влияние психологических и психопатологических факторов на возникновение голосовых расстройств и рекомендуют использование психотерапевтических методов в комплексном лечении нарушений голоса. Однако неясным остается положение, есть ли различия во влиянии психологических факторов на возникновение функциональных и органических нарушений голоса; существует ли зависимость между психопатологическими расстройствами и характером нарушения голоса. Требуется выяснения вопроса о первичности или вторичности психопатологических расстройств при нарушениях голоса, влиянии личностной предрасположенности на возникновение, характер течения и исход заболевания.

Для решения поставленных вопросов нами было проведено сплошное обследование 126 пациентов с нарушениями голоса, находившихся на стационарное лечение в ЛОР-отделении РКБ г. Казани. Всем больным проводилось ларингоскопическое исследование (с целью визуализации состояния голосового аппарата), клиничко-психопатологическое обследование (сбор анамнеза заболевания, заполнение карт истории болезни и специально разработанных анкет) и психологическое тестирование с помощью теста цветовых выборов Люшера и ММРІ.

В результате исследования выявилось следующее: нарушениями голоса чаще страдают женщины (96,6%) в возрасте от 30 до 49 лет. Самой многочисленной была группа пациентов (88 чел.), профессия которых связана с голосовой нагрузкой. Из них большую часть (32 чел.) составляли учителя средних школ, меньшую — студенты педагогических вузов, музыкальных училищ и консерваторий (12 чел.), педагоги вузов (8), воспитатели детских садов (8), работники торговли (8), еще меньшую — юристы, библиотекари, строители, работники химических производств. У 52 человек было высшее образование (в основном педагогическое), у 30 — среднее, у 30 — среднее специальное, у 10 — незаконченное высшее образование и у 4 — незаконченное среднее.

По характеру нарушений голоса больные были разделены на две группы: с функциональными нарушениями — 78 человек, с органическими — 48. В первой группе было больше пациентов с функциональной гипотонусной дисфонией (60 чел.). Дискинезии гортани имели место у 14 обследованных, психогенные афонии — у 4. Во второй группе преобладали больные хроническим ларингитом (как изолированно, так и в сочетании с хроническим фарингитом, узелками голосовых складок и др.) — 26 человек. Острый ларингит в сочетании с ларинготрахеитом и стенозом гортани I степени был у 4, с узелками

голосовых складок — у 8, киста голосовой складки — у 2, фиброма голосовой складки — у 2, миопатический парез голосовых складок — у 3, посттравматическая деформация голосовых складок — у 2.

Причинами развития нарушений голоса пациенты считали повышенную голосовую нагрузку, переохлаждение, простудные заболевания и психологический фактор (конфликтные ситуации на работе, в семье; неудовлетворенность существующими взаимоотношениями со значимыми людьми, острые стрессовые ситуации и др.) Основными причинами развития нарушений голоса в группе лиц с органическими его расстройствами являлись простудные заболевания в сочетании с голосовой нагрузкой, перенапряжением голосового аппарата, а с функциональными нарушениями голоса — прежде всего психологический фактор в сочетании с повышенной голосовой нагрузкой, в меньшей степени простудные заболевания.

Обычно нарушения голоса развивались постепенно, имели тенденцию к хроническому рецидивирующему течению с обострением в осенне-весенние периоды или в связи с психологическими причинами. Более половины леченных в ЛОР-отделении с нарушениями голоса проходят через повторные госпитализации и неудовлетворены результатами лечения.

Частота психических расстройств выше среди лиц с функциональными нарушениями голоса, чем с органическими, и они имеют различную клиническую структуру. Психические расстройства при нарушениях голоса мы условно разделили на две группы:

1) первичные психические расстройства, предшествующие и часто являвшиеся причиной развития нарушений голоса. Они, как правило, встречаются у лиц с функциональными нарушениями и представлены астенической, астенодепрессивной, тревожно-депрессивной симптоматикой, сопровождающейся нарушением сна, вегетативными проявлениями. Выявленные расстройства развиваются постепенно, носят стертый характер и имеют затяжное течение;

2) вторичные психические расстройства возникают вслед за развитием нарушений голоса и могут быть рассмотрены в рамках нозогенных реакций (фобии, ипохондрические реакции, депрессии).

Результаты обследования с помощью методики ММРІ и теста цветовых выборов Люшера позволили выявить затруднения психологического и социального порядка, в разной степени характерные для всех больных и имеющие свои особенности в зависимости от характера нарушения голоса.

Проведенные исследования показали высокую частоту пограничных психических расстройств у больных с нарушениями голоса, а также трудности в их социальной и психологической адаптации. Полученные данные необходимо учитывать в организации и проведении лечебно-реабилитационных мероприятий.

Поступила 04.02.02.



Ведущая рубрики канд. мед. наук А.А. Якупова

L. Savi, I. Rainero, W. Valfre, S. Gentile, R. Lo Giudice, L. Pinessi

**ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПРИСТУПОВ ГОЛОВНОЙ БОЛИ В СВЯЗИ С ПРИЕМОМ
НЕКОТОРЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ
МИГРЕНИ И ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ**

(FOOD AND HEADACHE ATTACKS. A COMPARISON OF PATIENTS
WITH MIGRAINE AND TENSION-TYPE HEADACHE)

(*Panminerva Med.* — 2002. — Mar. — Vol. 44(1). — P. 27—31: англ.)

Непосредственная связь появления головной боли с приемом некоторых пищевых продуктов до сих пор является предметом дискуссий. Согласно многочисленным исследованиям, причиной мигренозных атак может быть употребление алкоголя, кофе, шоколада, сыра, цитрусовых и некоторых других видов пищи. В последнее время появились данные о связи приступов головной боли напряжения с приемом пищевых продуктов (или пищевых добавок). Целью исследования было изучение и сравнение роли пищи в качестве триггера для обоих типов цефалгий. Обследованы 309 пациентов, которые были распределены по шести группам: 1) мигрень без ауры; 2) мигрень с аурой; 3) эпизодическая головная боль напряжения; 4) хроническая головная боль напряжения; 5) мигрень без ауры, ассоциированная с эпизодической головной болью напряжения; 6) мигрень без ауры, ассоциированная с хронической головной болью напряжения. Результаты исследования показали, что примерно у трети всех пациентов имеется

цефалгическая чувствительность к определенным пищевым продуктам. При этом не обнаружено статистически достоверной разницы между группами с головными болями. В качестве провоцирующих продуктов, наиболее часто вызывающих приступ головной боли, оказались алкоголь (красное вино), шоколад и сыр. Не было достоверных клинических различий в течении приступов головных болей у пациентов с цефалгической чувствительностью к пище и без нее. Таким образом, проведенные исследования показывают, что не только мигрень, но и головная боль напряжения может быть спровоцирована приемом некоторых пищевых продуктов, что, вероятно, вызвано определенной патогенетической общностью этих видов головных болей.

Италия,
Department of Neuroscience,
University of Turin

Т. Капчук

АКУПUNKТУРА: ТЕОРИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРАКТИКА

(ACUPUNCTURE: THEORY, EFFICACY, AND PRACTICE)

(*Ann. Intern. Med.* — 2002. — Mar. 5. — Vol. 136(5). — P. 374—383: англ.)

Традиционно акупунктура основана на древних натуралистических теориях, совместимых с концепциями конфуцианства и таоизма. Такие идеи, как учение У-СИН, теория пяти первоэлементов, ИНЬ-ЯН, являются для практикующих врачей в странах Восточной Азии

концептуальной основой применения данного метода лечения при многих болезнях. В настоящее время акупунктура получает распространение и в остальном мире. Проведено множество рандомизированных контрольных испытаний, которые продемонстрировали безопасность и

клиническую эффективность акупунктуры при ряде заболеваний, в частности в лечении различных болевых синдромов (зубная боль, хроническая боль, боль в спине, головная боль и др.). Однако с учетом разнообразия используемых акупунктурных методик полученные данные о клинической эффективности при лечении тех или иных патологических состояний достаточно противоречивы. Воздействие акупунктуры на биологически активные точки организма изучаются во многих физиологических лабораториях; в частности, известно, что акупунктура активирует эндогенно-опиоидные механизмы. Современные результаты, полученные с помощью магнитно-резонансного исследования, показывают, что акупунктура вызывает региональные специфические изменения

в определенных структурах мозга. Также имеются данные о том, что акупунктура может стимулировать экспрессию генов нейропептидов. В последнее время в США использование метода акупунктуры в комплексном лечении заболеваний получает все более широкое распространение.

США,
Division of Research and Education in Complementary and
Integrative Medical Therapies,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

J. Sakhel, F. Ahlhelm, K. Schwerdtfeger, W. Steudel, J. Kelm, C. Loew, A. Nabhan

КАРПАЛЬНЫЙ ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ: АТИПИЧНАЯ СИМПТОМАТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

(ATYPICAL SYMPTOMS IN CARPAL TUNNEL SYNDROME — TREATMENT AND RESULTS)

(*Fortschr Neurol Psychiatr* — 2002. — Jan. — Vol. 70(1). — P. 46—51: нем.)

В настоящем исследовании у пациентов с типичным карпальным (запястным) туннельным синдромом была обнаружена дополнительно атипичная клиническая симптоматика, возможные причины которой (за исключением компрессии срединного нерва, вызвавшей туннельный синдром) отсутствовали, что было подтверждено клиническим и инструментальным обследованием. Целью работы было изучение возможности уменьшения или исчезновения атипичных симптомов при декомпрессии срединного нерва. Были обследованы 378 пациентов с карпальным туннельным синдромом. Клиническое и электронейрографическое обследования были проведены до и после (через 3 месяца) хирургической декомпрессии срединного нерва. Результаты показали, что у 70 (19%) пациентов с карпальным туннельным синдромом наблюдалась дополнительная клиническая симптоматика, а именно боли в области груди, ипсилатеральная головная боль, боли в шейной области и плече. Карпальные туннельные симптомы исчезли

полностью после хирургической декомпрессии у всех пациентов, а атипичная клиническая симптоматика купировалась только у 61% больных. У пациентов с карпальным туннельным синдромом могут быть дополнительные атипичные жалобы. Данная симптоматика ассоциирована с компрессией срединного нерва. Вероятным механизмом этого феномена может быть наличие спинальной синаптической связи между сенсорными и симпатико-парасимпатическими проводящими путями, реализованной в виде соматически индуцированных рефлекторных ответов.

Германия,
Neurochirurgische Belegabteilung des
Rockkreuzkrankenhauses
Saarlouis

*M. Bots, J. Salonen, P. Elwood, Y. Nikitin, D. Freire, A. Concalves, D. Inzitari,
J. Sivenius, A. Trichopoulos, J. Tuomilehto, P. Koudstaal, D. Grobbee*

ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗА И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНСУЛЬТА

(GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE AND RISK OF STROKE: THE EUROSTROKE PROJECT)

(J. Epidemiol Community Health. — 2002. — Feb. — Vol. 56 Suppl 1. — P. 25—29: англ.)

Злоупотребление алкоголем является одним из возможных этиологических факторов возникновения острых нарушений мозгового кровообращения. Факт алкогольной зависимости может быть установлен путем применения специальных опросников, но существует более достоверный метод: анализ крови на наличие гамма-глутамилтрансферазы (гамма-ГТ), являющейся маркером алкогольного потребления. Данное контингентное исследование было проведено в течение нескольких лет в трех европейских городах с целью изучения возможных факторов риска возникновения геморрагических и ишемических инсультов с различным катамнезом. В настоящее время известны 223 пациента, у которых развилось нарушение мозгового кровообращения. Результаты обследования этих пациентов продемонстрировали у них повышение в крови уровня гамма-ГТ, коррелирующее с возрастом и полом. При этом риск возникновения геморрагического инсульта линейно возрастал с повышением уровня гамма-ГТ. Для церебрального инфаркта строгих корреляций обнаружено не было. Изучались и такие факторы риска инсультов, как лекарственная зависимость, кардиальный инфаркт в анамнезе, церебральный атеросклероз, сахарный диабет. Таким образом, повышенное содержание гамма-ГТ в крови является фактором риска развития инсультов, особенно по геморрагическому типу.

Голландия,
*Epidemiology and Biostatistics, Erasmus University Medical
School,
Rotterdam*

.....

J. Anderson, S. Head, C. Rae, J. Morley

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

(BRAIN FUNCTION IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY)

(Brain. — 2002. — Jan. — Vol. 125 (Pt 1). — P. 4—13: англ.)

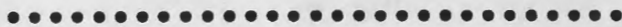
Мышечная дистрофия Дюшенна — это второе по частоте встречаемости генетическое заболевание у людей. Тип наследования рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, популяционная частота — один на 3300 новорожденных мальчиков. Недавно установлено, что у всех пациентов происходит деструкция или исчезновение белка дистрофина, который в норме содержится в различных тканях организма, а больше всего — в клетках скелетной мускулатуры и в нейронах некоторых областей ЦНС. Влияние

отсутствия белка дистрофина на ЦНС у больных мышечной дистрофией Дюшенна изучено недостаточно, поэтому в настоящей работе было проведено комплексное сравнительное обследование пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна и анимальных моделей — мышей с дефицитом дистрофина. Тестирование умственных способностей показало, что у больных имеется тенденция к снижению интеллекта (индекс IQ в среднем 85), а у мышей с дефицитом дистрофина отмечаются пассивное условно-рефлекторное

избегание и ухудшение памяти. Изучение архитектуры коры головного мозга у мальчиков с мышечной дистрофией Дюшенна показало наличие аномальных дендритов и частичной гибели нейронов наряду с имеющимися нормальными нейронами, содержащими протеин дистрофин. У мышей-моделей обнаружены 50% уменьшение количества нейронов и невральное сжатие в регионах коры головного мозга и продолговатого мозга, а гистологически было выявлено уменьшение плотности каналов-кластеров ГАМК в клетках Пуркинье и гипокампальных нейронах. На биохимическом уровне у больных имели место аномалии биоэнергетики ЦНС в виде увеличения холин-содержащих компонентов, а у мышей подобные изменения сочетались с увеличением уровня неорганических фосфатов. Электрофизиоло-

гические исследования у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна выявили изменения, вызванные, вероятно, синаптическими нарушениями вследствие отсутствия дистрофина в нейронах, а у мышей с дефицитом дистрофина обнаружена повышенная чувствительность нейронов гипокампальной области к гипоксии. Таким образом, современными исследованиями показаны роль белка дистрофина в развитии мышечной дистрофии Дюшенна и теоретические возможности разработки новых методов лечения данного заболевания.

*Австралия,
School of Physiology and Pharmacology University of New
South Wales,
Sydney*



Оригинальные статьи

Залялова З.А., Богданов Э.И. Клинико-МРТ анализ различных вариантов болезни Коновалова—Вильсона.....

Макаров С.В. Патометрический алгоритм в дифференциальной диагностике рассеянного склероза.....

Заббарова А.Т., Богданов Э.И., Ибатуллин М.М. Клинические и магнитно-резонансно-томографические нарушения мозгового кровообращения у мужчин и женщин с артериальной гипертензией.....

Зиннатуллина Э.С., Тахавиева Ф.В., Богданов Э.И. Клиническая характеристика миофасциального болевого синдрома у больных с церебральными гемипарезами.....

Старых Е.В. Дозированность гипоксических стимуляций у больных эпилепсией.....

Руднев В.А., Быков Ю.Н., Окладников В.И. Реабилитация больных ишемическим инсультом методом референтной биоадаптации.....

Калашникова Т.П. Неврологические и нейропсихологические проявления специфических расстройств обучения у детей.....

Шайдукова Л.К., Латфуллин Ш.Э. Системный подход к алкоголизму у женщин: система «женщина—среда».....

Менделевич Б.Д., Менделевич В.Д., Яхин К.К. Взаимосвязь между тяжестью и направленностью агрессивного противоправного поведения психически больных на почве ревности и клинико-психопатологическими особенностями их заболеваний.....

Измайлова И.Г., Белопасов В.В. Леривон в терапии головной боли напряжения, развившейся после легкой черепно-мозговой травмы в детском возрасте.....

Обзоры

Балыкова О.П., Шиханов Н.П., Иноземцева В.С., Сосунов А.А., МакКханн Г., Челышев Ю.А. Механизмы развития эпилепсии височной доли: клинические и экспериментальные исследования.....

Төп мәкалэлэр

Жәлөлөва З. Н., Богданов Э. И. Коновалов—Вильсон чирлэренең төрле вариантларына клиник-МРТ анализ.....

Макаров С. В. Таркау склерозны дифференцияле диагностикалауда патометрик анализ.....

Жәббарова А. Т., Богданов Э. И., Ибатуллин М.М. Артерия гипертенциясе белән авыручы ир-атлар һәм хатын-кызларның баш миендә кан йөрешенең клиник һәм магнитлы-резонанслы-томографик бозылуы.....

Зиннәтуллина Э. С., Тәхавиева Ф. В., Богданов Э. И. Церебраль гемипарез белән авыручылардагы миофасциаль авыру синдромына клиник характеристика.....

Старых Е. В. Эпилепсия белән авыручыларны гипоксик стимуллаштыру дозасы.....

Руднев В. А., Быков Ю. Н., Окладников В. И. Ишемик инсульт белән авыручыларны референтлы биоадаптация методы белән реабилитацияләү.....

Калашников Т.П. Балаларны укытканда үзенчәлекле неврологик һәм нейропсихологик тайпылышлар барлыкка килү.....

Шайдукова Л. К., Латфуллин Ш. Э. Хатын-кызлар эчкелегенә системалы якын килү: «хатын-кыз—тирә-юнь» дигән система.....

Менделевич Б. Д., Менделевич В. Д., Яхин К. К. Психик авыруларның көнләшүе һәм чирлэренең клиник-психологик үзенчәлекле булуы нигезендә мондый кешеләр чиренең авырлыгы һәм үз-үзен тотышында хокук тәртибен агрессив бозу күренешләре арасында үзара бәйләнеш.....

Измайлова И. Г., Белопасов В. В. Балачакта булган баш сәяге-мин жиңелчә жәрәхәтләнгәннән соң баш авыртыуның көчәюен дөвалауда леривон.....

Күзәтүләр

Балыкова О. П., Шиханов Н. П., Иноземцева В. С., Сосунов А. А., Макханн К. Г., Челышев Ю. А. Баш чигәсендә эпилепсия үсеше механизмнары: клиник һәм эксперименталь тикшеренүләр.....

Original articles

Zalyalova Z.A., Bogdanov E.I. Clinical and MRT analysis of different variants in the Kononov—Wilson's disease..... 5

Makarov S.V. Pathometric algorithm in multiple sclerosis differential diagnostics..... 11

Zabbarova A.T., Bogdanov E.I., Ibatullin M.M. Clinical and MRI peculiarities of chronic forms of cerebral circulation disorders in men and women with arterial hypertension..... 16

Zinnatullina E.S., Takhavieva F.V., Bogdanov E.I. Clinical characteristics of myofascial pain-dysfunction syndrome in patients with cerebral hemiparesis..... 21

Starykh E.V. Dosage of hypoxic stimulations in epileptic patients..... 24

Rudnev V.A., Bykov J.N., Okladnikov V.I. Rehabilitation of ischemic insult patients by a referent bioadaptation method..... 28

Kalashnikova T.P. Neurologic and neuropsychologic manifestations of specific learning disorders in children..... 32

Shaidukova L.K., Latfullin Sh.E. A systemic approach to alcoholic women: system «a women — an environment»..... 37

Mendelevich B.D., Mendelevich V.D., Jakhin K.K. Correlation between severity and direction of aggressive illegal behavior of mental patients, feeling jealous and clinico-psychopathological peculiarities of the disease..... 42

Izmailova I.G., Belopasov V.V. Lerivon in tension headache therapy, occurring after slight craniocerebral trauma in early age..... 47

Reviews

Balykova O.P., Shikhanov N.P., Inozemtseva V.S., Sosunov A.A., Mackhann G., Chelychev J.A. Development mechanisms of temporal lobe epilepsy: clinical and experimental studies..... 51

<i>Матвеева Т.В., Менделевич В.Д., Речаник Д.П.</i> Структура психических расстройств у больных рассеянным склерозом.....	<i>Матвеева Т. В. Менделевич В. Д., Речаник Д. Т.</i> Таркау склерозлы авыруларда психик тайпылышлар структурасы.....	<i>Matvejeva T.V., Mendelevich V.D., Rechanik D.P.</i> Structure of mental disorders in multiple sclerosis patients.....	60
<i>Столяров И.Д., Бисага Г.Н., Вотинцева М.В., Ильвес А.Г., Никифорова И.Г., Николаева Н.В., Рудас М.С., Петров А.М., Прахова Л.Н., Толоян Н.А., Скоромец А.А.</i> Некоторые современные методы диагностики и патогенетической терапии рассеянного склероза.....	<i>Столяров И. Д., Бисага Г.Н., Вотинцева М. В., Ильвес А.Г., Никифорова И. Г. Николаева Н.В., Рудас М. С., Петров А. М., Прахова Л. Н., Толоян Н. А., Скоромец А.А.</i> Хэзерге заманда таркау склерозны диагностикалауның һәм патогенетик дэвалауның кайбер методлары.....	<i>Stolyarov I.D., Basaga G.N., Vitintseva M.V., Ilves A.G., Nikiforova I.G. Nickolayeva N.V., Rudas M.S., Petrov A.M., Prakhova L.N., Totolyan N.A., Skoromets A.A.</i> Some modern methods of diagnostics and pathogenic therapy of multiple sclerosis.....	65
Обмен опытом	Тәжрибә уртаклашу	Change of experience	
<i>Смирнова Ю.В., Смирнов К.В.</i> Возможность использования транскраниальной магнитной стимуляции для диагностики ишемического поражения головного мозга.....	<i>Смирнова Ю. В., Смирнов К. В.</i> Баш мие ишемик авыруын диагностикалау өчен транскраниаль магнитлы стимуллаштыруны куллану мөмкинлеге.....	<i>Smirnova J.V., Smirnov K.V.</i> Possibility of transcranial magnetic stimulation for diagnostics of brain ischemic lesion.....	73
<i>Кондратьева О.С., Матвеева Т.В.</i> Социально-экономические проблемы больных рассеянным склерозом..	<i>Кондратьева О. С., Матвеева Т.В.</i> Таркау склероз белән авыручыларның социаль-иқтисады проблемалары...	<i>Kondratjeva O.S., Matvejeva T.V.</i> Social and economic problems of multiple sclerosis patients.....	75
Краткие сообщения	Кыскача белешмәләр	Brief Reports	
<i>Мишаков А.Г., Исмагилов М.Ф., Галиуллин А.Н.</i> Клинико-экспертная оценка госпитализированных больных с цереброваскулярной патологией (по материалам неврологического отделения г.Йошкар-Олы).....	<i>Мишаков А.Г., Исмагыйлев М.Ф., Галиуллин А.Н.</i> Шифаханәдә дэваланучы цереброваскуляр патологияле авыруларга клиник-эксперт бәясә (Йошкар-Ола шәһәре неврологиябулеге материаллары буенча).....	<i>Mishakov A.G., Ismagilov M.F., Galiullin A.N.</i> Clinical and expert evaluation of hospital patients with cerebrovascular pathology (on materials of a hospital neurology department, city of Yoshkar-Ola)....	77
<i>Семенихин Д.Г.</i> Психосоциальные аспекты личностных реакций больных шизофренией на терапию нейролептиками.....	<i>Семенихин Д. Г.</i> Шизофрения белән авыручыларга нейролептиклар терапиясә белән шәхси тәэсир итүләренең психосоциаль аспектлары.....	<i>Seminikhin D.G.</i> Psychosocial aspects of personal reactions of schizophrenic patients to neuroleptic therapy.....	79
<i>Галиуллина Л.К., Менделевич Д.М.</i> Психические расстройства при нарушениях голоса.....	<i>Галиуллина Л. К., Менделевич Д. М.</i> Тавышка зыян килгәндә психик тайпылышлар.....	<i>Galiullina L.K., Mendelevich D.M.</i> Mental disturbance and voice disorders.....	80
Рефераты публикаций по неврологии из «Internet».....	Неврология буенча Интернеттан алынган мәкаләләр рефератлары....	Abstracts of publications on neurology, taken from «Internet»....	82

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
Том XXXIV, вып. 1—2, 2002

Литературный редактор *А.Ш.Закирова*
Переводчики *М.А.Валиуллин* (тат.),
М.Г.Ахметова (анг.)
Корректор *Л.Н.Акимова*
Компьютерная верстка *М.Г.Гизатуллина*

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и печати РТ, свидетельство № 244.
Подписано в печать 20.06.02. Формат 60×84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура SL_Times New Roman.
Усл.печ.л. — 10,23. Уч.-изд.л. — 9,76. Тираж 400 экз. Заказ Р-17

Издательство "Медицина" РМБИЦ МЗ РТ. 420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125
Типография РМБИЦ МЗ РТ. 420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125
420014 Казань, Кремль, 11 (для корреспонденции)

