УДК 616.832-004.2-036.66-052

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С РЕМИТТИРУЮЩИМ ТИПОМ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В. С. Смирнов, Т. И. Канаш, Н. В. Галиновская

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: выявить спектр когнитивных функций у пациентов с рецидивно-ремитирующим типом течения рассеянного склероза.

Материал и методы. Обследовано 15 пациентов обоего пола с рассеянным склерозом (средний возраст 38 (28; 50) лет). Определение нейропсихологического статуса до и после лечения проводилось с применением нейропсихологического тестирования А. Р. Лурия в модификации Л. С. Вассермана.

Результаты. У пациентов с рассеянным склерозом до лечения были выявлены когнитивные нарушения легкой степени, представленные нарушениями в виде затруднений в зрительном и предметном гнозисе и конструктивном праксисе.

Заключение. Выявленные изменения не были связаны с нарушением характеристик внимания, как это продемонстрировано для инфаркта мозга и имели первичный генез.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, нейропсихологическое исследование.

NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH REMITTING TYPES OF MULTIPLE SCLEROSIS

V. S. Smirnov, T. I. Kanash, N. V. Galinovskaya

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to identify of a range of functions in patients with relapsing-remitting course of multiple sclerosis.

Material and methods: 15 patients with have been examined (women, men; the average age was 38 {28;50}). The identification of the neuropsychological status before and after treatment was carried out by means of the neuropsychological test by Luriya A.R. modified by Wasserman L.S.

Results: In patients with multiple sclerosis before the treatment have been revealed mild cognitive disorders manifested by disturbance in the form of difficulties in visual and object gnosis and constructive praxis.

The conclusion: The revealed changes in patients with multiple sclerosis were not associated with disorders of attention characteristics, as it had been shown for cerebral infarction, and also had primary genesis.

Key words: multiple sclerosis, cognitive disorder, neuropsychological study.

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинезирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся волнообразным течением и проявляющееся многообразной неврологической симптоматикой [5]. По данным Куликовой А. Ю. и Тищенко Д. Г., в Республике Беларусь общая заболеваемость РС представлена 41 случаем на 100 тысяч населения, что относит нашу страну к зоне среднего риска развития данного заболевания. Особая значимость РС определяется преимущественным поражением лиц молодого возраста (15–45лет), быстрым формированием стойкой инвалидности [11]. Несмотря на длительную историю существования заболевания, обозначенного термином «рассеянный склероз», и неуклонный интерес ученых медицинского сообщества к его изучению, в этиологии этого заболевания на сегодняшний день остаются до конца не выясненные аспекты. В настоящее время рассматривается четыре основные теории его возникновения: генетическая и средовая опосредованность, алиментарная, инфекционная. Определенная взаимосвязь для РС продемонстрирована с иными заболеваниями аутоиммунного генеза, такими как аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет второго типа [7].

Генетическая предрасположенность возникновения РС была обнаружена у носителей антигенов A_3, B_7, DW_2, DR_2 главного комплекса гистосовместимости [0]. Однако единого гена, ответственного за появление клинической симптоматики, обнаружить не удалось [0]. Между тем в литературных источниках приводятся данные об отсутствии случав заболевания РС среди определенных национальных сообществ, в частности, у лиц цыганской национальности и евреев-ашкенази. Полученные результаты указывают направление для дальнейших исследований. Зональное распределение заболеваемости РС позволило обнаружить регионы с разной частотой встречаемости [0]. Эта зональность зависела от геогра-

фической широты и особенностей солевого состава почвы и не имела связи с национальностью местного населения [0, 0]. При этом смена зоны проживания у лиц в возрасте до 14 лет имела влияние на частоту появления заболевания, в то время как после этого возраста определенной зависимости у мигрантов не наблюдалось [0]. Возможно участие в этиопатогенезе РС снижение содержания кобальта, меди, цинка, йода и марганца в почве и воде. К таким областям относят большинство территорий Республики Беларусь [0, 0].

В последнее время рассматривается взаимосвязь РС с дефицитом витамина D [0]. В проанализированных нами источниках литературы представлены следующие показатели уровня холекальцеферола: достаточной считается концентрация выше 30 нг/мл; снижением данного показателя до 20 нг/мл определяется как D-витаминная недостаточность. Дефицит витамина D определяется при уровне холекальцеферола менее 10 нг/мл. Верхние границы данного показателя, как указано а изученных нами источниках, представлены в диапазоне от 150 до 200 нг/мл и считаются безопасными [0]. Высказываются мнения, что нормальное содержание витамина D, превышающее 30 нг/мл, является профилактическим в отношении возникновения целого ряда аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, аутоиммунный тироидит и РС [22]. Согласно данным собственных исследований, средний показатель содержания холекальцеферола у пациентов с РС с рецидивно-ремититтирующим типом течения РС в стадии ремиссии составил 16,43 нг/мл, что указывало на наличие некомпенсированного дефицита.

Основной концепцией возникновения РС на сегодняшний день считается теория иммунной мимикрии, согласно которой возникающая в ответ на вирусную инвазию иммунная реакция сопровождается формированием антител к основному белку миелина, миелин-олигодендроцитарному гликопротеину и миелин-ассоциированному гликопротеину, входящим в состав оболочки шванновских клеток собственной центральной нервной системы (ЦНС) [29, 24]. Высказывались предположения об участии в данном процессе вирусов простого герпеса, Эпштейн-Барр и Кори [39, 12, 14]. Однако ни один инфекционный агент в экспериментальных исследованиях не воспроизводил имеющийся при РС патологический процесс.

Дополнительными факторами риска развития РС считаются хронические интоксикации токсичными веществами и повышение в рационе питания содержание животных белков и жиров [2].

В последнее время пересмотрена концепция патогенеза РС, в основе которой рассматривается два основных механизма повреждения ЦНС: аутоиммунная демиелинизация и олигодендропатия и диффузная нейродегенерация [13, 17]. Указанные патологические процессы связаны между собой, в результате чего на месте первичного аутоиммунного воспаления в дальнейшем развивается вторичная нейродегенерация. Развитие событий во времени не хаотично и может быть представлено определенной последовательностью стадий: активация аутореактивных лимфоцитов в периферической крови, проникновение Т-клеток через гематоэнцефалический барьер, очаговое иммунное воспаление головного или спинного мозга, развитие очагов склероза. Основной особенностью описываемых выше типов течения воспалительного процесса является то, что у пациента с РС выявляются очаги только одного типа демиелинизации [2], что определяет вариант течения патологического процесса и клиническую характеристику развития заболевания [13, 17]. В некоторых случаях тем не менее, согласно литературным данным, возможен переход одного типа демиелинизации в другой по мере течения патологического процесса [2]. Вероятно предположить, что преобладание одного из типов аутоиммунного воспаления может быть определено генетической предрасположенностью либо вариантом вирусной инвазии, что также является основанием для проводимых в настоящее время исследований. При развитии иммунопатологического процесса антигены взаимодействуют с белками основного комплекса гистосовместимости второго класса на мембране антигенпрезентирующих клеток (которые обычно представлены периваскулярными макрофагими и микроглией), распознаются Т-лимфоцитами с поверхностным мембранным маркером CD^{4+} с последующим появлением тримолекулярного комплекса. Это запускает активизацию аутореактивного клона Т-лимфоцитов на периферии, что в свою очередь приводит к образованию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-1, интерферона-γ, посредством которых запускается стимуляция экспрессии молекул адгезии (молекул адгезии сосудистых клеток, молекул межклеточной адгезии, селектинов), приводящая к эндотелиальной дисфункции, нарушению гематоэнцефалического барьера, что способствует проникновению активированных Т-лимфоцитов в ткань головного или спинного мозга [34, 31]. Проникновение путем диапедеза клеток иммунной системы осуществляется в связи с модификацией цитокинами межклеточных контактов гематоэнцефалического барьера. Также за счет активизации работы макрофагов и глиальных клеток происходит стимуляция миграа-

ции хемокинов. В ходе развертывания патологического процесса развивается первичное аутоиммунное воспаление, в результате которого возникают новые аутоантигены и выявляются измененные аутоантигены, что в свою очередь приводит к расширению эпитопов. Таким образом, аутоиммунный процесс, запускаемый одним антигеном, в результате развития приводит к появлению целого пула новых антигенов [2].

При морфологическом исследовании очагов демиелинизации при РС первостепенная роль в его возникновении отводится иммунному воспалению. Активирующие влияние на аутореактивные Т-лимфоциты, находящиеся в состоянии иммунологической асинергии, может осуществляться по нескольким предполагаемым механизмам: по типу молекулярной мимикрии; взаимодействия с суперантигеном и двойственной экспрессии Т-клеточного рецептора лимфоцита [2].

Т-клеточная инфильтрация очагов воспаления в ЦНС присутствует при всех вариантах течения заболевания. Наличие клинической гетерогенности заболевания определяется неоднородностью демиелинизирующего процесса. По морфологии было выделено 4 варианта демиелинизации белого вещества ЦНС при РС [32]. В основе данных при первых двух типах повреждение направлено на миелиновую оболочку, в двух других типах выявляется первичное повреждение олигодендроцитов.

Первый тип демиелинизации — Т-клеточно-макрофагассоциированный. По характеру изменений патологический процесс подобен изменениям при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите, вызванном инфузией основного белка миелина. В морфологических срезах при этом наблюдается Т-клеточная инфильтрация подвергшихся воспалению структур ЦНС. *Второй тип демиелинизации* — антителоиндуцированный, при котором основную роль в повреждении миелина играют иммуноглобулины и комплемент вследствие активации В-клеточного звена иммунной системы. Второй вариант сходен с вышеописанным. *Третий тип демиелинизации* относится к дистальной олигодендропатии, при которой первично прогрессирует дистальная дегенерация, апоптоз олигодендроцитов и полная потеря миелин-ассоциированного гликопротеина в составе олигодендроцитов. *Четвертый тип демиелинизации* характерен для пациентов с первично прогредиентным РС и характеризуется первичной олигодендроцитарной дегенерацией с минимально выраженными признаками иммунного воспаления [2]. Иммунное воспаление в центральной нервной системе поддерживается посредствам выработки активированными Т-лимфоцитами, макрофагами, микроглией провоспалительных цитокинов. В результате повреждения миелина и олигодендроцитов возрастает содержание воспалительных медиаторов — активных форм кислорода, первичных и вторичных свободных радикалов, оксида азота, различных протеаз, глутамата, что вторично повреждает ЦНС за счет асептического воспаления. Активация системы комплемента приводит к изменению процесса дифференцировки В-лимфоцитов, выработке аутоантител к миелину и олигодендроцитам. Кроме того, хронический аутоиммунный процесс при РС сопровождается нарушением апоптоза клона аутореактивных Т-лимфоцитов [2]. В ходе демиелинизирующего процесса у пациентов с РС возможен также процесс спонтанной ремиелинизации, который выявляется на ранних стадиях заболевания и подтверждается морфологически [32].

В реализации повреждения ЦНС при РС также рассматривают участие эндотелиальной дисфункции, что способствует повреждению гематоэнцефалического барьера и трансэндотелиальному переходу активированных лейкоцитов с одновременной активацией воспалительных цитокинов/хемокинов и приводит к скоплению лейкоцитов по краю воспалительного участка [10]. Выявленная эндотелиальная дисфункция у пациентов, даже с ранней стадией развития РС, подтверждена изменением показателей, характеризующих эффективность работы эндотелиоцитов (фактора фон Виллебранда и молекул адгезии (sICAM-1, sPECAM-1, sE- 26 selectin, sP-selectin), а также наличием десквамированных эндотелиоцитов и усилением их дисфункции при увеличении активности заболевания [10].

В литературных источниках сообщается, что при обострении РС выявляют повышенную активность гидролитических ферментов, которые участвуют в повреждении миелина. Описывается нарушение процесса перекисного окисления липидов при отсутствии увеличения уровня в крови малонового диальдегида и уменьшение концентрации диэтильных конъюгатов [25].

Возможны также доброкачественные формы РС, в проявлениях которых выявляется минимальный неврологический дефицит, характеризующиеся редкими обострениями без остаточного неврологического дефекта.

Цель исследования

Выявить особенности когнитивного статуса у пациентов с реммитирующим типом течения РС.

Материал и методы

Под когнитивными функциями в общем смысле понимаются такие способности головного мозга, посредством которых осуществляется связь и с окружающей средой [1, 3]. К этим способностям относятся гнозис — иден-

тификацию, классификацию, анализ и сравнение полученной первичной сенсорной информации с последующим формированием образа воздействия; память — способность сохранять на разные периоды времени различный объем полученной или сформированной в процессе жизни информации, а также использовать ее при сравнении с новыми стимулами; мышление — свойство, используемое для формирования новых знаний на основе полученного ранее опыта без непосредственного контакта с анализируемым мышлением; речь — исторически сложившаяся форма общения людей посредством языка; праксис — способность к целенаправленным сложным действиям; интеллект — способность к усвоению и переработке информации, ее систематизации и мыслительной деятельности [1, 3, 6, 15].

Когнитивные нарушения (КН) — представляют собой ослабление или выпадение вследствие органического или функционального расстройства одного или нескольких когнитивных функций [1]. КН принято условно разделять на функциональные и органические, из них первые быстро обратимы и вызваны изменениями образа жизни. Функциональные КН выражаются снижением кратковременной памяти, внимания, нарушением абстрактного мышления и появляются вследствие избыточной интерференции. Этот вид КН полностью обратим, не приводит к органическому поражению ЦНС и не требует медикаментозного воздействия [1].

Органические КН подразделяются на потенциально обратимые и необратимые и зависят от этиологического фактора. К обратимому когнитивному дефициту приводят такие заболевания ЦНС, как нормотензивная гидроцефалия, субдуральная гематома, острое нарушение мозгового кровообращения, энцефалит, а также метаболические, токсические и гипоксические повреждения головного мозга) [1, 15, 16, 18].

Необратимыми КН сопровождаются нейродегенеративные заболевания, хроническая недостаточность мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия), новообразования, травмы и инфекционные поражения головного мозга [1, 15, 16, 19]. К числу последних относится РС. Кроме того, незначительное когнитивное снижение отмечается и при нормальном старении человека, что проявляется снижением лабильности умственных процессов, замедленности их течения, обстоятельностью, трудностью переключения [16]. Значимой особенностью данных КН является длительное сохранение приобретенных ранее профессиональных навыков, сохранение трудовой, профессиональной и бытовой деятельности [16]. По степени выраженности КН подразделяются на легкие, умеренные и деменцию, основным критерием которой является нарушение способности к самообслуживанию [16, 19].

По результатам исследования различных авторов, степень нарушений в когнитивной сфере при РС весьма разнится: от полной сохранности до тяжелых нарушений даже на ранних этапах развития болезни [1, 28].

При этом важно помнить, что на результаты исследования когнитивных функций значительно влияют особенности выборки пациентов и набор тестов, применяемых в исследовании. Кроме того, когнитивный дефицит, как и другие симптомы РС, изменяется во времени. Когнитивный статус может ухудшаться на фоне обострения демиелинизирующего процесса или наличия функционального нарушения и восстанавливаться при выходе из данного состояния. Возможно, этим объясняется двойственность данных научной литературы о встречаемости нейропсихологических нарушений и их роли в клинической картине РС [1].

Для адекватной оценки состояния когнитивных функций у пациентов с РС необходим комплексный подход. Применяется не только нейропсихологическое тестирование, но и нейрофизиологическое исследование как эффективный метод исследования высших психических функций.

Существует также точка зрения, согласно которой применение методики определения когнитивных вызванных потенциалов (КВП) в клинической практике РС может быть использовано для объективизации наличия КН у этих пациентов, так как его параметры отражают такие важные психологические переменные, как емкость долговременной и кратковременной памяти, направленное внимание, правильность выбора в принятии решения [6]. Согласно выдвинутому предположению, генерация волны Р3 выступает результатом активности широкой сети мозговых структур как корковых, так и подкорковых, взаимодействующих между собой при осуществлении когнитивных процессов [6]. С высказанных позиций применение КВП позволяет комплексно оценить вовлечение в патологический процесс всего мозга в целом. Однако широкого распространения в клинической практике данная методика не получила, так как существенно уступает в диагностической ценности магнитно-резонансной томографии и определению в цереброспинальной жидкости спектра олигоклональных антител.

При МРТ нейродегенеративный процесс проявляется диффузными и локальными атрофическими изменениями. Нейровегетативный процесс, вентрикуломегалия и гидроцефалия регистрируются на томограммах, а также характеризуются истончением мозолистого тела и спинного мозга. Атрофия мозолистого тела и

вентрикуломегалия мозга клинически проявляется как когнитивные нарушения [1]. Большое количество научных работ посвящено исследованию МРТ-патологии у пациентов с РС, имеющих КН, но их клинико-томографические соотношения спорны и на сегодняшний день не входят в диагностические критерии [1, 15, 16, 19–21, 28, 35].

В последние годы отмечается возросший интерес к описанию КН при РС. В базах данных Web of Science, PubMed, DynaMed, Scopup нами были найдены разрозненные публикации, посвященные изучению КН при РС. Наиболее чувствительными методами, применяемыми для выявления КН у таких пациентов, является использование таких нейропсихологических тестов, как краткая шкала оценки психического статуса Mini-Mental State Examination (MMSE), батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB), нейропсихологическое тестирование А. Р. Лурия, тест цифровых и символьных модальностей, таблицы Шульте.

Согласно полученным ранее собственным результатам было показано, что даже в условиях отсутствия обострения заболевания у пациентов с РС имеют место изменения психоэмоционального статуса, которые могут влиять на клиническую картину РС.

Исследование проводилось на базе II неврологического отделения учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны», являющегося клинической базой кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской реабилитации учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». Было обследовано 15 пациентов с РС с рецидивно-реммитирующим типом течения РС в стадии ремиссии (15 женщин, средний возраст 38 (28; 50) лет), 15 здоровых добровольцев в контрольной группе (13 женщин и 2 мужчин, средний возраст 21 (20; 21) год). Все пациенты во время пребывания в стационаре проходили клиническое обследование, согласно Протоколам диагностики и лечения, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь. При проведении исследования было получено информированное согласие, одобренное Советом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет». Диагноз каждой нозологической формы выставлялся в соответствии с общепринятой клинической классификацией. Выраженность неврологического и функционального дефицита у пациентов с РС была объективизирована с помощью шкалы Kurtzke [33]. У пациентов зафиксированы жалобы на головокружение (14 чел.), слабость в конечностях (8 чел.), нарушение функции тазовых органов (2 чел.), двоение в глазах (1 чел.). Объективно были выявлены: мозжечковая атаксия (7 чел.), парез различной степени выраженности (8 чел.), признаки поражения черепных нервов (1 чел.). Средний балл по шкале Kurtzke составил 2,75 (2; 4) балла. У всех прошедших обследование отсутствовали сопутствующие заболевания, а показатели иных лабораторных исследований соответствовали норме. У всех обследованных признаков иных заболеваний внутренних органов на момент осмотра выявлено не было.

Для оценки нейропсихологического статуса до и после проведенного курса неспецифического лечения использовалась методика нейропсихологического тестирования Лурия А. Р. в модификации Вассермана Л. С. [4]. Диагностический набор включал 107 тестов, оценка которых осуществлялась по трехбалльной шкале: от 0 – в норме до 3 баллов — при невозможности выполнения пробы [43]. Батарея проб включала разделы для определения состояния высших психических функций: устная и письменная речь, гнозис, праксис, счет, ориентация, память, внимание, мышление.

Статистический анализ проведен с помощью программы «Statistica», 7.0. Полученные данные были определены как качественные порядковые и представлены в виде медианы и верхнего-нижнего квартилей: Me (LQ-UQ). Для оценки различий между двумя независимыми группами использован ранговый непараметрический тест Wald-Wolfowitz. Для проверки гипотезы о различии зависимых выборок применяли тест Wilcoxon [4].

Результаты и обсуждение

Нейропсихологический статус пациентов с РС рецидивно-ремиттирующей формы в стадии ремиссии имел незначительные изменения, согласно полученным данным нейропсихологического тестирования. Было отмечено легкое снижение до 1 балла (1; 1) по тесту № 47 — «узнавание зашумленных букв», характеризующему зрительный гнозис в условиях интерференции; тесту № 57 — 0,5 (0; 1) балла, определяющему навык «письменного счета». Нарушения конструктивного праксиса в незначительной степени определено согласно тестам № 62 — «составление трех геометрических фигур из простых элементов», 1 (0; 1) балл; № 65 — «рисование трех геометрических фигур с поворотом на 180°», 1 (1; 1) балл.

Предметный гнозис был снижен в легкой степени в соответствии с тестами № 97 — «идентификация цветов», 1 (1; 1) балл и № 98 — «классификация оттенков цветов», 1 (0; 1) балл; № 104 — «узнавание «полувербализуемых» графических изображений при кратковременном предъявлении заданных образцов», 1 (1; 1) балл; № 105 — «узнавание «полувербализуе-

мых» графических изображений в условиях интерференции», 1 (0; 1) балл.

В результате проведенного анализа нами были выявлены незначительные, но определенные КН у пациентов с РС. В контрольной группе сравнительный анализ полученных данных не проводился.

После проведенного курса неспецифического лечения вышеуказанные нарушения сохранялись: № 47 «узнавание зашумленных букв», характеризующему зрительный гнозис в условиях интерференции; тесту № 57, определяющему навык «письменного счета». Нарушения конструктивного праксиса в незначительной степени определено согласно тестам № 62 «составление трех геометрических фигур из простых элементов»; № 65 «рисование трех геометрических фигур с поворотом на 180°». Предметный гнозис: тест № 97 — «идентификация цветов» и № 98 — «классификация оттенков цветов», № 104 «узнавание «полувербализуемых» графических изображений при кратковременном предъявлении заданных образцов»; № 105 — «узнавание «полувербализуемых» графических изображений в условиях интерференции».

Клиническая картина РС характеризуется наличием обострений (экзацербаций), в процессе которых возникает новый или усугубляется имеющийся неврологический дефицит, и ремиссиями. Основными диагностическими критериями заболевания является диссоциация возникновения симптомов в месте и во времени (критерии диагностика МакДональда) [9, 18].

Самыми распространенными симптомами РС являются:

1. *Поражение черепных нервов*. Одним из первых симптомов заболевания является повреждение зрительного, глазодвигательного, отводящего и вестибулярного нервов. Нарушения носят переходящий характер в начале заболевания, но с течением времени становятся необратимыми.

В качестве наиболее ранних проявлений демиелинизирующего заболевания описывается ретробульбарный неврит — преходящая демиелинизация, поражение зрительных нервов, при котором выявляется преходящее снижение остроты зрения на один или оба глаза без наличия иного неврологического дефицита, центральные и периферические скотомы, концентрическое сужение полей зрения, особенно на зеленую и красную метки, увеличение размеров физиологического слепого пятна. При осмотре офтальмологом во время появления данной симптоматики выявляются признаки побледнения височной половины дисков зрительных нервов. Дисфункция вестибулярного нерва в дебюте заболевания проявляется приступами головокружения, рвотой и нистагмом. Другие поражения черепных нервов встречаются сравнительно редко [2].

2. *Изменение чувствительности.* Нарушения чувствительности весьма различны и часто бывают нечеткими, изменчивыми и не строго локализованными симптомами, возникающими при РС, их проявления разнообразны. Наиболее часто у пациентов с РС выявляется ощущения дизестезии и парестезии (онемение конечностей, чувство «ползания мурашек», чувство «куртки» и «корсета» в области туловища, длительный, мучительный зуд). Одним из первых проявлений РС может быть нарушение вибрационной чувствительности [2].

3. *Двигательные и рефлекторные нарушения.* Обострение при РС наиболее часто проявляется спастическим парезом. Повышение мышечного тонуса в сочетании с сухожильно-надкостничной гиперрефлексией и патологическими знаками — основной синдром клинической картины экзацербации РС. Снижение поверхностных рефлексов, в первую очередь, брюшных является одним из наиболее ранних патогномоничных признаков РС. Еще одной отличительной особенностью данного заболевания является многоочаговость возникающих двигательных нарушений (пара-, геми- или трипарез) и диссоциация этого проявления во времени. По мере прогрессирования патологического процесса изменения в неврологическом статусе становятся необратимыми, появляются нарушения функции тазовых органов [2].

4. *Повреждение мозжечка* занимает важное место в клинической картине РС. Наиболее часто они проявляются координаторными расстройствами, статической и динамической атаксией. К ним относятся атактические явления в конечностях с асинергией и дисметрией, интенционное дрожание, скандированная речь [2].

5. *Нарушение работы сфинктеров.* Из нарушений функционирования тазовых органов наиболее часто у пациентов с РС наблюдаются задержки мочеиспускания и дефекации, но по мере прогрессирования задержка мочеиспускания сменяется императивными позывами или периодическим недержанием мочи. Также пациенты могут предъявлять жалобы на нарушение половой функции [2].

6. *Дисфункция вегетативной нервной системы*. У пациентов с РС наиболее часто отмечается преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что клинически проявляется общей гипотонией, артериальной гипотензией, дыхательной аритмией, липотимическими состояниями. По мере прогрессирования заболевания нарастает влияние симпатического отдела, что косвенно свидетельствует о нарастании неспецифического воспаления и эскалации эндотелиальной дисфункции [2].

7. *Психопатологические нарушения при РС*. Доказанным проявлением РС считается выраженная эмоциональная неустойчивость, раздражительность, элементы лобной психики, снижение критики к своему состоянию и нарушение памяти. Наиболее ранними проявлениями, которые могут возникать еще до формирования грубого неврологического дефекта, являются эйфоричность и недооценка тяжести возникшего расстройства. С развитием РС постепенно развивается вторичная нейродегенерация, что сочетается с подкорковым когнитивным дефицитом [2].

Классическая триада признаков, характерная для РС, предложенная J. M. Charcot (нистагм, скандированная речь, интенционное дрожание) встречается только у 20 % пациентов с РС [2].

Изменения лабораторных показателей периферической крови не являются специфическими и не несут дополнительной информации. Также оказался не информативным рутинный анализ спинномозговой жидкости. Однако проведение сравнительного с периферической кровью биохимического теста на определение содержания олигоклональных антител к компонентам миелина позволило выявить существенные отличия в их концентрации и спектре, характерные только для пациентов с РС, и сформировать высокоспецифичный (98 %) диагностический инструмент [18].

Клинически выделяют четыре варианта течения РС [37, 4]:

• ремиттирующий;
• первично прогрессирующий;
• вторично прогрессирующий;
• прогредиентно-ремиттирующий.

В разных возрастных группах механизмы развития РС могут отличатся в связи с эволюцией состояния иммунной системы по мере течения жизни человека. Так, у детей преобладает активность интерферона-γ, а также высока реактивность иммунитета на любое воздействие. Данный признак связан с впервые перенесенными заболеваниями (ветряная оспа, энтеровирусная инфекция и др.) и формированием первичного иммунитета. У взрослых пациентов с РС отмечается усиленный синтез противовоспалительного интерлейкина-4. В группе лиц старше 50 лет наблюдается активация системного неспецифического воспалительного процесса и вторичная иммунносупрессия, что в свою очередь подавляет аутоагрессивные заболевания, в связи с чем развитие РС в этой возрастной категории наблюдается крайне редко [2].

Медикаментозное лечение РС условно разделяется на два вида: лечение в стадии обострения, лечение в стадии ремиссии при помощи иммуномодулирующей терапии. Основным препаратом, используемым в терапии обострения РС, является глюкокортикостероиды (ГКС), которые в некоторых случаях комбинируют с цитостатиками [32].

Наиболее частая схема применения ГКС в виде «пульс-терапии» в дозе 1000 метилпреднизалона, количество инфузий составляет 3–5. Также возможно использование *синактен-депо тетракозактид* в форме ацетата (β1-24-кортикотропин), который вводится внутримышечно по схеме: 1,0 мл 3 дня подряд, затем через 2 дня на третий (на курс 10 инъекций). Иммуномодулирующая терапия включает препараты интерферона-b, глатирамера ацетат, цитотоксические препараты с иммуносупрессивными свойствами и препараты моноклональных антител к различным эпитопам иммуноцитов. Основными препаратами, использующимися при лечении, считают *бетаферон* в дозировке 8 ММЕ подкожно, схема через день, *ребиф* — в дозе 6 ММЕ, 12 ММЕ, схема 3 раза в неделю, подкожно. *Авонекс* 6 ММЕ вводится внутримышечно 1 раз в неделю [40]. Данная терапия замедляет прогрессирование заболевания, по литературным данным, в среднем на 50 %.

В настоящее время в мире препаратами первой линии для патогенетической превентивной терапии РС остаются *β-интерфероны (бетаферон, ребиф*) и копаксон. Мультицентровые плацебоконтролируемые исследования доказывают эффективность при длительном применении данного типа лечения. Основным недостатком данного типа лечения является высокая стоимость препаратов [40].

Возможно использование неинтерфероновых препаратов: *глатирамера ацетат,* основным действующим механизмом которого является активация синтеза Т-хелперов 2-го типа; антинеопластическое средство *митоксантрон*, обладающее иммуносупрессивным и иммуномодулирующим свойством; *натализумаб* — селективный ингибитор молекул адгезии, антагонист а-4-интегринов.

Перспективными в лечении РС также считаются: препараты моноклональных антител, иммуносупрессоры, противовоспалительные препараты, различные комбинации препаратов.

Плазмаферез применяется в качестве лечения обострений, оказывая положительное влияние на течение РС. Данный метод лечения широко используется в Республике Беларусь. Возможно также использовать данный метод в сочетании с другими методами лечения и применять его в учреждениях как областного, так и городского уровня [9].

Заключение

Согласно полученным данным, у пациентов с рецидивно-ремиттирующей формой РС в стадии ремиссии наблюдалось легкое когни-

тивное снижение в виде затруднений в зрительном и предметном гнозисе и конструктивном праксисе. Выявленные изменения не были связаны с нарушением характеристик внимания, как при инфаркте мозга, и имели первичный генез, определяемый аутоиммунным воспалительным процессом. Сохранение КН после проведенного курса неспецифического лечения свидетельствует о неблагополучии функционирования нейрональной сети у пациентов с РС в ранних стадиях заболевания, что требует проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ТГ, Ениколопова ЕВ, Садальская ЕВ. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, спец. вып. «Рассеянный склероз»*. 2002;20-26.

2. Багинский ФВ, Галиновская НВ, Усова НН, Демидова В.О, Латышева ВЯ. Рассеянный склероз: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2010;3:75-81.

3. Бойко АН, Петров СВ, Нестерова ВА, Гусев ЕИ. Механизмы развития нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе — нейропротективное влияние препаратов β-интерферона сегодня и нейротрофические факторы завтра. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, спец. вып. «Рассеянный склероз»*. 2003;2:83-90.

4. Вассерман ЛИ, Дорофеева СА, Меерсон АЯ. Методы нейропсихологической диагностики: Практическое руководство. Санкт-Петербург;1997. 304 с.

5. Войтов ВВ, Ващилин ВВ, Ситник ГД. Рассеянный склероз: диагностика и лечение. *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*; 2009;1:18-31.

6. Гнездицкий ВВ. Вызванные потенциалы головного мозга в клинической практике. Москва; Медпресс-информ;2003. 264 с.

7. Гусев ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Москва, РФ; Миклош; 2004. 528 с.

8. Демина ТЛ, Давыдовская МВ, Хачанова НВ. Рассеянный склероз: патогенез, диагностика, дифференциальный диагноз и лечение. *Consilium Medicum*; 2008;1:61-68.

9. Лихачев СА, Войтов ВВ, Ващилин ВВ, Ситник ГД. Рассеянный склероз: диагностика и лечение. *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. 2009;1:18-31.

10. Спирина НН. Эндотелиальная дисфункция у больных рассеянным склерозом. Автореф. дис.… кан-та мед.наук: 14.01.11. Москва. 2015.

11. Столяров ИД. Рассеянный склероз. Санкт-Петербург, РФ; ЭЛБИ-СПб.; 2008. 320 с.

12. Хулуп ГЯ, Филиппович НФ. Клиническая и лабораторная диагностика рассеянного склероза. Минск, РФ; БелМАПО; 2005. 180 с.

13. Шмидт ТЕ. Воспаление и нейродегенерация при рассеянном склерозе. *Неврол. журн*. 2006;3:46-51.

14. Ahlgren C. Multiple sclerosis in cadence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations. *Acta Neurol Scand*. 2009;119:313-320.

15. Comi G, Filippi M, Martinelli V. Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis .*J. Neurol. Sci*. 1993;115:66-73.

16. Edwards S, Liu C, Blumhardt L. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2001;104:214-223.

17. Ehlers S, Kaufmann S. Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle. *Trends Immunol*. 2010;31(5):184-90.

18. Fadil H, Kelley R, Gonzalez-Toledo E. Differential diagnosis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:393-422.

19. Feinstein A, Kartsounis L, Miller D. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychology and MRI follow-up study.*J. Neurol. Nerosurg. Psychiatry*. 1992;55:869-876.

20. Filippi M, Rossi P, Campi A. Serial contrast-enhanced MR in patients with multiple sclerosis and varying levels of disability. *AJNR*. 1997;18:1549-1556.

21. Fisher J, Foley F, Aikens J. What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis? A practitioner's guide. *J. Neuro Rehab*. 1994;8:151-164.

22. Holick M, Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73-78.

23. Holick M, Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-262.

24. Jaquiéry E. Intrathecal immune responses to EBV in early MS. *Eur J Immunol*. 2010;40:878-887.

REFERENSES

1. Alekseeva TG, Enikolopova EV, Sadal'skaja EV. Kompleksnyj podhod k ocenke kognitivnoj i jemocional'no-lichnostnoj sfer u bol'nyh rassejannym sklerozom. Zhurn. nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova, spec. vyp. «Rassejannyj skleroz». 2002;20-26.

2. Baginskij FV, Galinovskaja NV, Usova NN, Demidova V.O, Latysheva VJa. Rassejannyj skleroz: sovremennoe sostojanie problemy (obzor literatury). Problemy zdorov'ja i jekologii. 2010;3:75-81.

3. Bojko AN, Petrov SV, Nesterova VA, Gusev EI. Mehanizmy razvitija nejrodegenerativnogo processa pri rassejannom skleroze — nejroprotektivnoe vlijanie preparatov β-interferona segodnja i nejrotroficheskie faktory zavtra. Zhurn. nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova, spec. vyp. «Rassejannyj skleroz». 2003;2:83-90.

4. Vasserman LI, Dorofeeva SA, Meerson AYA. Metody nejropsihologicheskoj diagnostiki: Prakticheskoe rukovodstvo. Sankt-Peterburg;1997. 304 s

5. Vojtov VV, Vashchilin VV, Sitnik GD. Rasseyannyjskleroz: diagnostika i lechenie. Nevrologiya i nejrohirurgiya v Belarusi; 2009;1:18-31.

6. Gnezdickij VV. Vyzvannye potencialy golovnogo mozga v klinicheskoj praktike. Moskva; Medpress-inform;2003. 264 s.

7. Gusev EI, Zavalishin IA, Bojko AN. Rasseyannyj skleroz i drugie demieliniziruyushchie zabolevaniya. Moskva, Miklosh;2004.528 s.

8. Demina TL, Davydovskaya MV, Hachanova NV. Rasseyannyj skleroz: patogenez, diagnostika, differencial'nyj diagnoz i lechenie. Consilium Medicum; 2008;1:61-68.

9. Lihachev SA, Vojtov VV, Vashchilin VV, Sitnik GD. Rasseyannyj skleroz: diagnostika i lechenie. Nevrologiya i nejrohirurgiya v Belarusi. 2009;1:18-31.

10. Spirina NN. Endotelial'naya disfunkciya u bol'nyh rasseyannym sklerozom. Avtoref. dis. … kan-ta med. nauk: 14.01.11. Moskva. 2015.

11. Stolyarov ID. Rasseyannyj skleroz. Sankt-Peterburg, EHLBI-SPb.;2008.320 s.

12. Hulup GYA, Filippovich NF. Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika rasseyannogo skleroza. Minsk, BelMAPO;2005:180 s.

13. SHmidt TE. Vospalenie i nejrodegeneraciya pri rasseyannom skleroze. Nevrol. zhurn. 2006;3:46-51.

14. Ahlgren C. Multiple sclerosis in cadence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations. *Acta Neurol Scand*. 2009;119:313-320.

15. Comi G, Filippi M, Martinelli V. Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis .*J. Neurol. Sci*. 1993;115:66-73.

16. Edwards S, Liu C, Blumhardt L. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2001;104:214-223.

17. Ehlers S, Kaufmann S. Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle. *Trends Immunol*. 2010;31(5):184-90.

18. Fadil H, Kelley R, Gonzalez-Toledo E. Differential diagnosis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:393-422.

19. Feinstein A, Kartsounis L, Miller D. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychology and MRI follow-up study. *J. Neurol. Nerosurg. Psychiatry*. 1992;55:869-876.

20. Filippi M, Rossi P, Campi A. Serial contrast-enhanced MR in patients with multiple sclerosis and varying levels of disability. *AJNR*. 1997;18:1549-1556.

21. Fisher J, Foley F, Aikens J. What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis? A practitioner's guide. *J. Neuro Rehab*. 1994;8:151-164.

22. Holick M, Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73-78.

23. Holick M, Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266-262.

24. Jaquiéry E. Intrathecal immune responses to EBV in early MS. Eur J Immunol. 2010;40:878-887.

25. Koch M. Oxidative stress in serum and peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis. J Neurol. 2006;253(4):483-487.

26. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22:2-13.

27. Kuntz N. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(4):505-520.

28. Leocani L, Locatelli T, Martinelli V. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000;69:192-198.

29. Lijnemann J, Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(2):159-169.

30. Holick M, Cook S, Suarez G, Rametta M. Vitamin D Deficiency and Possible Role in Multiple Sclerosis *European Neurological Review*. 2015;10(2):131–8. doi.org/10.17925/ENR.2015.10.02.131.

31. Minagar A, Alexander J. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *MultScler.* 2003;9:6:540-549.

32. Minagar A, Ostanin D, Long A. Serum from patients with multiple scle-rosisdownregulatesoccludin and VE-cadherin expression in cultured endothelial cells. *MultScler.* 2003;9:235-238.

33. Paty D, Ebers G. Multiple sclerosis. Philadelphia: FA Dav. Comp. 1998. 572 p.

34. Wde Bakker P. A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. *Nat Genet*. 2006;38(10):1166-1172.

35. Pugnetti L, Mendozzi L, Motta A. MRI and cognitive patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis.*J. Neurol Sci*.1993;115:59-65.

36. Ramsaransing, G. Dietary patterns in clinical subtypes of multiple sclerosis: an exploratory study. *Nutrition J*. 2009;8:36-41.

37. Rao S, Glatt S, Hammer T. Chronic progressive multiple sclerosis. Relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Ibid*. 1985;42:678-682.

38. Shapira Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34:168-177.

39. Schneider R. Neuronal degeneration in a viral model of multiple sclerosis *J. Neurosci.*2009;29:153-154.

40. Vosoughi R, Freedman M, Therapy of MS. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(5):365-385.

25. Koch M. Oxidative stress in serum and peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis. J Neurol. 2006;253(4):483-487.

26. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22:2-13.

27. Kuntz N. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(4):505-520.

28. Leocani L, Locatelli T, Martinelli V. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000;69:192-198.

29. Lijnemann J, Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(2):159-169.

30. Holick M, Cook S, Suarez G, Rametta M. Vitamin D Deficiency and Possible Role in Multiple Sclerosis *European Neurological Review*. 2015;10(2):131–8. doi.org/10.17925/ENR.2015.10.02.131.

31. Minagar A, Alexander J. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *MultScler.* 2003;9:6:540-549.

32. Minagar A, Ostanin D, Long A. Serum from patients with multiple scle-rosisdownregulatesoccludin and VE-cadherin expression in cultured endothelial cells. *MultScler.* 2003;9:235-238.

33. Paty D, Ebers G. Multiple sclerosis. Philadelphia: FA Dav. Comp. 1998. 572 p.

34. Wde Bakker P. A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. *Nat Genet*. 2006;38(10):1166-1172.

35. Pugnetti L, Mendozzi L, Motta A. MRI and cognitive patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol Sci*.1993;115:59-65.

36. Ramsaransing, G. Dietary patterns in clinical subtypes of multiple sclerosis: an exploratory study. *Nutrition J*. 2009;8:36-41.

37. Rao S, Glatt S, Hammer T. Chronic progressive multiple sclerosis. Relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Ibid*. 1985;42:678-682.

38. Shapira Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34:168-177.

39. Schneider R. Neuronal degeneration in a viral model of multiple sclerosis *J. Neurosci.*2009;29:153-154.

40. Vosoughi R, Freedman M, Therapy of MS. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(5):365-385.

Поступила 04.05.2018

УДК 616.379-008.64:616.833-002-031.14-079.4

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Ю. И. Ярец, А. Б. Малков

Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить информативность лабораторных маркеров нервной ткани для диагностики доклинических вариантов дистальной диабетической полинейропатии (ДДПНП).

Материал и методы. Обследованы пациенты (n = 181), которые были разделены на две группы: основную (n = 81) с верифицированным диагнозом сахарного диабета (СД) и группу сравнения (n = 100) без наличия эндокринной патологии. Сравнение результатов, полученных в основной группе, проводили в зависимости от доклинической формы ДДПНП, установленной на основании данных электронейромиографического исследования: сенсорная форма (группа 1, n = 49) и сенсо-моторная форма (группа 2, n = 32). В крови пациентов определяли уровень нейроспецифических белков: нейронспецифической енолазы (НСЕ), белка S 100.

Результаты. Установлено, что у пациентов основной группы уровень НСЕ находился преимущественно в пределах от 0,17 до 2 нг/мл и реже - в пределах от 2,07 до 6,93 нг/мл. У пациентов группы сравнения диапазон нормальных значений НСЕ составлял в основном от 8,01 до 12,0 нг/мл. Диапазоны значений белка S 100 не отличались у пациентов с СД и без СД. Установлено пороговое значение НСЕ = 1,04 нг/мл, позволяющее провести дифференциальную диагностику доклинических форм ДДПНП (группы 1 и 2) с чувствительностью и специфичностью 85,7 %; (±95 % ДИ: 72,8–94,1) и 78,1 % (±95 % ДИ: 60,0–90,7) соответственно.

Заключение. Уровень НСЕ является чувствительным маркером ДДПНП, позволяющим установить развитие ДДПНП на доклинической стадии, а также провести дифференциальную диагностику сенсорной и сенсо-моторной доклинических форм ДДПНП.

Ключевые слова: сахарный диабет, дистальная диабетическая полинейропатия, нейронспецифическая енолаза, белок S 100.