

В.А. Молочков, отв. секретарь — доцент ФУВ МОНИКИ С.С. Кряжева). За 5 лет существования журнала сотрудниками отделения, наряду со статьями, в которых отражены научные исследования по проблемам диагностики и лечения описанных выше дерматозов и ИППП, было опубликовано около 70 описаний редких клинических случаев заболеваний кожи. Среди них публикации, посвященные таким редким заболеваниям, как болезнь Бехчета, герпетическое импетиго Гебра, меланоцитарные невусы, ангиоцентрическая лимфома кожи, лимфоматоидный папулез, редкие формы туберкулеза кожи, приобретенный буллезный эпидермолиз, липоидный некробиоз, претибиальная микседема и др.

Таким образом, научные достижения в области совершенствования диагностики и терапии дерматозов и ИППП, разработанные в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ, широко внедряются в практику, и в первую очередь, — в дерматовенерологических учреждениях Московской области.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АУТОИММУННЫХ И ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*В.Я. Неретин, С.В. Котов, С.В. Сучков, О.П. Сидорова, И.Г. Рудакова,
В.Ю. Лиждвой, В.К. Мисиков*

Несмотря на значительное снижение общей заболеваемости, произошедшее в XX столетии вследствие существенного уменьшения инфекционных заболеваний, распространенность инвалидизирующих недугов в популяции не уменьшилась. При этом произошло изменение структуры заболеваемости в сторону преобладания неинфекционных болезней, что обусловлено увеличением роли антропогенного влияния на среду обитания, миграционными процессами, изменением демографической ситуации и др.

В структуре неврологической заболеваемости особое место заняли аутоиммунные болезни, к которым относятся миастения и рассеянный склероз. Среди метаболических поражений нервной системы ведущую роль играет сахарный диабет.

Проблема иммуно-генетического анализа и поиск новых иммунокорригирующих методов лечения рассеянного склероза и миастении, лечения диабетической нейропатии является актуальной и требует дальнейшего исследования. Целью научных разработок клиники неврологии МОНИКИ является повышение эффективности диагностики и лечения этих заболеваний на основе иммунологических характеристик и вклада генетической детерминации.

Миастения является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся слабостью и патологической утомляемостью в результате поражения нервно-мышечной передачи, обусловленного образованием антител к рецепторам ацетилхолина (АТРАХ).

В России до настоящего времени не проводилось определение уровня АТРАХ у больных миастенией. Исследование проводилось совместно кли-

никой неврологии МОНИКИ и Университетом Людвиг Максимилиана (Мюнхен, Германия). Для статистической обработки полученных данных использован корреляционный анализ с применением компьютерной программы "Statgraphics".

Обследован 21 больной миастенией с дебютом до и после 15 лет (7 мужчин и 14 женщин), у одного из них диагностирована глазная форма миастении, у остальных — генерализованная. Среди больных генерализованной формой миастении ремиссия была у 7, легкая степень тяжести — у 3, средняя — у 6 и тяжелая — у 4 больных. У всех обследованных женщин была генерализованная форма миастении, из них у 4 — ремиссия, у 1 — легкая, у 5 — средняя и у 4 тяжелая форма болезни. Среди мужчин с генерализованной миастенией легкая степень тяжести была у 2, тяжелая — у 1, ремиссия — у 3. Серонегативные случаи, с уровнем АТРАХ менее 0,2 нмоль/л, были у 7 больных (33%), из них у женщин — в 3 наблюдениях из 14 (21%) и у мужчин — в 4 из 7 (57%). Следовательно, серонегативные случаи миастении у женщин отмечаются реже, чем у мужчин. Уровень АТРАХ ниже 0,2 нмоль/л определялся у 4 больных (3 мужчин и 1 женщина) с миастенией в стадии ремиссии: у 1 мужчины с легкой степенью тяжести заболевания, у 1 женщины со средней степенью тяжести миастении, у 1 женщины — с тяжелой. Продолжительность болезни варьировала от менее чем 1 года до 33 лет.

Серопозитивные случаи с уровнем АТРАХ более 0,2 нмоль/л были у 14 больных, что составило 67%, у мужчин — в 3 из 7 случаев (43%), у женщин — в 11 из 14 случаев (79%). Таким образом, серопозитивные случаи миастении чаще встречаются у женщин. Уровень АТРАХ варьировал от 1,9 до 115,0 нмоль/л, у мужчин — от 1,9 до 13,9 нмоль/л, а у женщин — от 2,0 до 115,0 нмоль/л. Следовательно, у женщин уровень АТРАХ выше, чем у мужчин, больных миастенией.

Проведен корреляционный анализ между степенью тяжести миастении и уровнем АТРАХ, выявлена сильная прямая корреляционная связь ($r = 0,46$; $p = 0,04$). Корреляционный анализ между уровнем АТРАХ и продолжительностью болезни выявил слабую отрицательную корреляционную связь ($r = -0,21$; $p = 0,35$).

Определена также обратная сильная корреляционная связь ($r = -0,48$; $p = 0,2$), между продолжительностью болезни до тимэктомии и уровнем АТРАХ.

У больных миастенией определена сильная прямая корреляционная связь между уровнем АТРАХ и продолжительностью заболевания после тимэктомии ($r = 0,45$; $p = 0,26$). Положительная корреляционная связь определена между степенью тяжести миастении и длительностью времени после тимэктомии. Статистически достоверная корреляционная связь выявлена только между уровнем АТРАХ и степенью тяжести миастении. Отрицательная корреляционная связь выявлена между продолжительностью болезни, длительностью ее до тимэктомии и уровнем АТРАХ.

Таким образом, нами впервые в России было проведено исследование АТРАХ у больных миастенией с применением радиоиммунного метода. Серопозитивные случаи миастении чаще выявлялись у женщин, у них уровень АТРАХ достигал более высоких значений, чем у мужчин. Определена статистически значимая корреляционная связь между уровнем АТРАХ и степе-

нюю тяжести миастении. При более длительном течении этого заболевания уровень АТРАХ, как правило, был более низкий, но корреляционная зависимость статистически незначимая. Отмечено повышение уровня АТРАХ при увеличении времени после тимэктомии, но эта корреляционная связь статистически не достоверна. Исследование уровня АТРАХ в зависимости от продолжительности болезни до тимэктомии, проводимое через 8 — 33 года после начала болезни, не выявило достоверной корреляционной связи.

В проведенном исследовании были показаны изменения АТРАХ в зависимости от клинических особенностей миастении.

Рассеянный склероз (РС) как нозологическая единица в классификационной схеме аутоиммунных заболеваний занимает промежуточное положение между органоспецифическими и системными (органонеспецифическими) формами аутоиммунной патологии [Ройт А. с соавт., 2000]. В этой связи интересен вопрос, в какой степени два варианта РС взаимосвязаны в аспекте клеточной иммунопатологии, или же они представляют различные в иммунопатогенетическом отношении формы заболевания?

Целью работы являлось комплексное исследование клеточного звена иммунитета при ремиттирующем (РВ) и прогрессирующем (ПВ) течении РС.

Образцы крови больных с РС [n=28] получены из отделения неврологии МОНИКИ и неврологического отделения ЦГБ г. Королева Московской области. Возраст больных на момент исследования составлял 30 ± 8 лет; длительность заболевания — 5 ± 2 лет; средний возраст начала заболевания — 28 ± 7 лет; степень тяжести заболевания по шкале J. Kurtzke — 15 (55%) пациентов с РВ, 13 (45%) — с ПВ. В ремиссии были 10 из 15 (67%) пациентов с РВ, в фазе обострения — 5 (33%). Образцы крови пациентов и доноров исследовали методом иммунофенотипирования субпопуляций CD⁺-клеток и другими методами для оценки фагоцитарной функции и уровней естественной цитотоксичности (ЕЦТ).

Из 15 пациентов с РВ РС у 10 (69%) в 1,5-2 раза снижено число CD3⁺- и CD8⁺-клеток с возрастанием иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 в среднем на 10-30%; у этих же больных в 1,5, 2 и 3 раза, соответственно, повышено количество CD25⁺-, CD69⁺- и CD95⁺- лимфоцитов по сравнению с группой здоровых доноров. Из 13 пациентов с ПВ РС у 11 (84%) в 1,5-2 раза также снижено число CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-клеток с отсутствием динамики иммунорегуляторного индекса. Количество CD16⁺-, CD20⁺-, CD25⁺- и CD95⁺-клеток по сравнению с контрольной группой существенно не изменялось. Ни в одном наблюдении не обнаружено отличий в содержании субпопуляций CD5⁺-, CD7⁺- и CD22⁺- лимфоцитов.

При РВ РС резко (в 3-5 раз) увеличено число CD95⁺-клеток, что коррелирует с количеством CD16⁺-, CD56⁺-, CD19⁺-, CD20⁺- и CD25⁺-лимфоцитов, несущих на своей поверхности Fas (CD95)-лиганд. Такой корреляции не обнаружено при ПВ РС, однако количество CD95⁺-клеток у больных с ПВ имело тенденцию к снижению по сравнению с группой контроля.

В отличие от больных РВ РС, у которых количество цитотоксических лимфоцитов в среднем практически не отличается от нормы, при ПВ число CD16⁺- и CD56⁺-клеток увеличивается в 8-12 раз, коррелируя с возрастанием уровня ЕЦТ на 25-60% по сравнению с контролем.

Для РВ РС характерно достоверное снижение общего числа Т-клеток, Т-киллеров/супрессоров и цитотоксических лимфоцитов с одновременным увеличением иммунорегуляторного индекса и формированием типичных признаков аутоиммунного синдрома. Не исключено, что часть цитотоксических лимфоцитов и клеток-киллеров мигрирует из крови к месту лизиса олигодендроцитов как клеток-мишеней при РС, что подтверждается и корреляцией между числом CD95⁺- и CD16⁺-клеток с одной стороны, и ее отсутствием между CD95⁺- и CD8⁺-клетками, — с другой. Одновременно у таких больных возрастает содержание клеток, несущих активационные маркеры CD25 (рецептор к ИЛ-2), CD69 и CD95 (рецептор сигналов к развитию апоптоза), что способствует пролиферации мигрирующих в сторону олигодендроцитов с целью лизиса цитотоксических CD8⁺-клеток и образует в звеньях иммунопатогенеза РВ РС своеобразную петлю.

Повышенный при РВ РС уровень CD95⁺-клеток отражает, видимо, активацию процессов апоптоза, осуществляющих защитную функцию элиминации аутореактивных Т-киллеров и тем самым ограничивающих процесс демиелинизации при РВ РС. Для ПВ РС характерно более выраженное снижение общего числа Т-клеток, Т-хелперов и Т-киллеров/супрессоров.

Полученные данные свидетельствуют о неких общих иммунологических признаках для РВ и ПВ РС, но вместе с тем, и о диспропорциях в эффекторном и регуляторном звеньях клеточного иммунитета, сопровождающихся дисфункцией фагоцитарной системы.

Проведено исследование гуморального звена иммунологической реактивности у больных с прогрессирующим (ПВ) и ремиттирующим (РВ) вариантами течения РС. Образцы крови больных с РС (28 чел.) получены из отделения неврологии МОНКИ, отделения нейрохирургии ЦВКГ им. А.В. Вишневого МО РФ и неврологического отделения ЦГБ г. Королева Московской области. Возраст больных на момент исследования составлял 30 ± 8 лет; длительность заболевания — 5 ± 2 лет; средний возраст начала заболевания — 28 ± 7 лет; степень тяжести по шкале J. Kurtzke — 15 (55%) пациентов было с РВ, 13 (45%) — с ПВ. В ремиссии было 10 из 15 (67%) пациентов с РВ, в фазе обострения — 5 (33%).

Из 28 пациентов 18 (65%) были серопозитивны на специфические аутоАТ к ОБМ, белку S100 и ганглиозидам. Четверо содержали в крови аутоАТ к белку S100 и ганглиозидам; один — к белку S100. Остальные больные были серонегативными в отношении аутоАТ к нейральным маркерам. Лишь в двух случаях были обнаружены анти-ДНК и анти-Торо I аутоАТ и ни в одном не отмечено наличия НСЕ. Выраженные признаки серопозитивности к большинству из вышеуказанных маркеров доминировали у больных с РВ РС (94%); в группе с ПВ РС — такие случаи носили единичный характер (менее 6%), преобладая, в основном, у больных в стадии декомпенсации. РВ РС отличался также повышенным содержанием в крови больных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), что свидетельствовало о возможном их участии в развитии обострений.

У 18 больных (65%) с выраженными признаками серопозитивности к нейральным маркерам имелся дисбаланс сывороточных Ig, в основном, за счет IgG. У 5 из них обнаружено снижение сывороточного уровня IgM.

Достоверных изменений в содержании других классов Ig не отмечено. Наиболее существенные сдвиги обнаружены при исследовании функциональной активности В-лимфоцитов *in vitro*, а именно, снижение спонтанного синтеза IgM в 5-6 раз и повышение спонтанного синтеза IgG в 2-2,5 раза по сравнению с контрольной группой. Большинство из этих нарушений характерно для РВ РС. Отмечен значительный рост синтеза PWM-индуцированного IgM, тогда как ганглиозиды в условиях *in vitro* синтез Ig подавляли, что указывает на возможность применения препаратов на основе ганглиозидов в качестве иммуносупрессоров в лечении РС.

Не выявлено значимых колебаний в содержании В-лимфоцитов, хотя у больных с ПВ РС наблюдалась некая тенденция к снижению их уровня. Не обнаружено также достоверных отличий в содержании криоглобулинов.

В патогенезе РС аутоАТ к специфическим нейральным антигенам играют, возможно, существенную роль, преобладая у больных с ПВ в стадии декомпенсации и РВ в стадии обострения. Роль аутоАТ широкой специфичности, известных как маркеры системных аутоиммунных заболеваний, при РС предстоит выяснить. Рассмотренные корреляции между вариантом течения и тяжестью и фазой РС, с одной стороны, и наличием и уровнями аутоАТ различной специфичности, — с другой, могут быть дополнительными иммунодиагностическими и иммунопрогностическими критериями в мониторинге пациентов с РС.

Преобладающим типом нарушений гуморального звена иммунитета при РС является депрессия основных показателей в сочетании с дисбалансом классов Ig и диспропорциями разной направленности при РВ и ПВ РС, проявляющихся, в первую очередь, в выраженной серологической комбинаторике — присутствии аутоАТ различных уровней специфичности по отношению к нейральным маркерам.

Диабетическая нейропатия (ДН) в соответствии с современными представлениями, — наиболее распространенное, так называемое “позднее” осложнение сахарного диабета (СД). Эффективных средств терапии и предотвращения развития ДН до настоящего времени не существует, что во многом определяется отсутствием четких представлений о ее патогенезе. В этой связи в современной литературе обсуждается роль гипергликемии и индуцированного ею каскада патофизиологических процессов, микроангиопатии, генетических факторов. Прогрессирующая распространенная гибель нейронов и их отростков в центральной, периферической и автономной нервной системе при сахарном диабете находит свое клиническое отражение в формировании разнообразных нервно-психических и соматических проявлений. Изучение их клиники, патогенеза и лечения — одна из приоритетных и насущных задач современной нейродиабетологии. Центральная ДН, в отличие от периферической, до сих пор остается наименее изученной и разработанной проблемой, нередко остающейся за рамками существующих клинических классификаций ДН. Отсутствие единого подхода к систематизации ДН неизбежно отражается и на клинической практике, где проблема ДН, в основном, замыкается на диабетической полинейропатии автономной нейропатии. Вопрос патогенеза диабетической энцефалопатии (ДЭ) и даже существования при СД поражения ЦНС до сих пор является дискуссион-

ным. У больных СД I типа (СД-1) церебральные симптомы и психоэмоциональные расстройства чаще связывают с проявлениями острой декомпенсации метаболизма или соматогенными нарушениями. Церебральные проявления при СД II типа (СД-2) чаще трактуются как эксквизитное совпадение двух различных заболеваний: СД и дисциркуляторной энцефалопатии на фоне атеросклероза (АС) и артериальной гипертензии (АГ). В то же время многочисленные исследования показывают, что в основе АС, АГ и гипергликемии при СД-2 лежит единый патогенетический механизм — инсулинорезистентность. Показано также, что СД сам по себе является мощным независимым фактором поражения сосудов мозга, в том числе инсульта, развивающегося у больных СД в 2-6 раз чаще, чем в популяции лиц того же возраста, не страдающих диабетом.

Обобщение данных литературы и собственных наблюдений, проведенных в неврологическом отделении МОНКИ в 1998-2002 гг. и включающих 440 больных СД (из них 163 с СД-1 и 277 с СД-2), позволило нам выделить несколько форм ДЭ и уточнить их патогенетические, феноменологические и клинические аспекты.

Клинические параметры, принятые за основу диагностики ДЭ у больных с СД-1 и СД-2, изучены при первичном (скрининговом) обследовании, включающем оценку неврологического статуса, памяти (методика Лурия), степени концентрации и устойчивости внимания (корректирующая проба), психоэмоционального статуса (психометрическое тестирование с использованием методик Спилбергера, Шихана и Бека). Эффективность метаболического контроля (МК) СД оценивалась на основе анализа анамнеза и лабораторных данных. Как удовлетворительный МК оценивался при наличии легких редких эпизодов гипогликемии, отсутствии тяжелых декомпенсаций, $HbA_{1c} \leq 8,5\%$, гликемии натощак 4,4-6,7 после еды 4,4-8,9 ммоль/л; как неудовлетворительный при наличии частых легких декомпенсаций МК и/или повторных тяжелых в течение 1 года, $HbA_{1c} \geq 8,5\%$, гликемии натощак $>7,8$, после еды >10 ммоль/л.; промежуточные показатели расценивались как умеренная декомпенсация МК.

Проведены клинико-электрофизиологические и клинико-морфологические сопоставления с использованием: 1) ЭЭГ, записанной на электроэнцефалографе "Medicor" (Венгрия); 2) исследования когнитивных (КВП) и коротколатентных акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) на многофункциональном компьютерном комплексе "Нейро-МВП" (фирмы "Нейрософт", Иваново); 3) МРТ головного мозга, выполненных на МР-томографе "Signa Contur" (фирмы "General Electric") с напряженностью магнитного поля 0,5 Тл. Состояние церебральных макрососудов оценено на основе данных триплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ТС БЦА).

У 35% (n=57) из общего числа больных СД-1 и 82,7% (n=229) больных СД-2 диагностирована ДЭ. Отмечено увеличение числа больных с ДЭ в зависимости от длительности течения заболевания как при СД-1, так и — СД-2. Так, при сравнении количества диагностированных случаев ДЭ среди больных СД-1 с длительностью заболевания до 5 лет, 5-10 лет и более 10 лет показатели составили соответственно 11%, 33% и 56%; среди больных СД-2 — 74%, 82% и 93%.

В группах СД-1 и СД-2 отмечено существенное различие не только в частоте выявления и выраженности проявлений ДЭ, но и в их взаимосвязи с различными клиническими параметрами, в большей степени с показателями эффективности МК и проявлениями церебральной макроангиопатии (ЦМАП). Так, у больных СД-1 отмечена наиболее сильная связь проявлений ДЭ с неэффективностью МК ($r=0,854$; $p<0,05$), существенно менее выраженная – с наличием АГ ($r=0,461$; $p<0,055$) и проявлениями ЦМАП ($r=0,322$; $p<0,048$). У больных СД-2, напротив, максимально сильная связь наблюдалась с проявлениями ЦМАП ($r=0,92$; $p<0,038$) и артериальной гипертонией ($r=0,781$; $p<0,05$) и менее значимая с МК ($r=0,37$; $p<0,057$).

Как известно, к истинно ДЭ принято относить энцефалопатию, развивающуюся вследствие метаболических расстройств, в частности – нарушения метаболизма глюкозы. Учитывая развитие при СД-2 генерализованной эндотелиопатии, микро- и макроангиопатии, АГ, дислипидемии и коагулопатии, которые тесно взаимосвязаны и взаимообусловлены, являясь неотъемлемыми и универсальными составляющими его патогенеза, выделить метаболическую и сосудистую энцефалопатию при этом заболевании с практической точки зрения невозможно. В связи с этим мы считаем обоснованным выделение двух клинико-патогенетических форм ДЭ: 1) метаболической (МДЭ), 2) дисциркуляторно-метаболической (ДМЭ), в том числе ее осложненной инсультом и (или) транзиторными ишемическими атаками формы (ДМЭ-осл). МДЭ диагностирована у 28,2% больных СД-1 ($n=46$, из них анамнез СД до 5 лет имели 13%, 5-10 лет 34,8%, более 10 лет – 52,2%). Критериями диагностики МДЭ стали: клинико-электрофизиологические признаки синдрома энцефалопатии на фоне неэффективного МК, отсутствие некомпенсированной АГ и ЦМАП. Доля МДЭ в общей структуре ДЭ у больных СД-1 составила 80,7%, в отличие от пациентов СД-2, у которых в чистом виде она практически не встречалась.

Очаговая неврологическая симптоматика у больных МДЭ была представлена в форме легкой и умеренной пирамидной и мозжечковой недостаточности (69,6%). Наиболее постоянным симптомом был когнитивный дефицит, проявлявшийся легкими и умеренными расстройствами механической слухоречевой памяти, неустойчивостью внимания (100%). Большинство больных жаловались на снижение интеллектуальной работоспособности, трудности запоминания, рассеянность. У половины констатированы психоэмоциональные нарушения (ПЭН), которые были представлены умеренными тревожными (52,2%), ипохондрическими (39%) и депрессивными (23,9%) проявлениями в рамках невротических расстройств непсихотического уровня. Учитывая незначительную выраженность и неспецифичность проявлений, клинический диагноз ДЭ был объективизирован исследованием КВП (методика Р300) и АСВП. При исследовании КВП ($n=22$) выявлено достоверное ($p<0,04$) увеличение латентных периодов компонента Р300, составившее 355 ± 11 мс и отражающее снижение функциональной активности корковых структур, связанных с когнитивными функциями (распознавание, запоминание, счет). В группе контроля, состоящей из здоровых испытуемых (ЗИ) того же возраста, аналогичный показатель составил 293 ± 13 мс. Изменение функциональной активности стволовых структур объективизировано при исследованием

АСВП ($n=16$): отмечено достоверное ($p<0,05$) увеличение латентных периодов компонентов I, III, V ($1,75\pm 0,6$ мс; $4,26\pm 1,4$ мс; $6,92\pm 0,87$ мс, у ЗИ: $1,72\pm 0,3$ мс; $4,0\pm 0,8$ мс; $6,29\pm 0,6$ мс) и увеличение межпиковых интервалов I-III, III-V с обеих сторон ($2,72\pm 0,9$ мс; $2,57\pm 1,12$ мс; $5,13\pm 0,92$ мс; у ЗИ: $2,55\pm 0,7$ мс; $2,36\pm 0,4$ мс; $4,31\pm 0,44$ мс).

Особого внимания заслуживает проблема ДЭ у больных с частыми (явными и скрытыми) гипогликемическими состояниями (ГГС), развивающимися вследствие несбалансированной гипогликемизирующей терапии. Из общего числа больных с диагностированной МДЭ у 37% ($n=17$) выявлена связь ее проявлений с частыми ГГС на фоне нестабильного МК. Во всех случаях имели место затруднения диагностики, связанные с атипичными проявлениями ГГС, утратившими по мере повторения автономные признаки (слабость, потливость, чувство голода и др.), которые отражают активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в качестве системы контринсулярной защиты. В результате ГГС проявлялись только симптомами нейрогликопении, возникающими при критическом снижении концентрации сахара в крови. Практически всех этих больных беспокоили частые головные боли на фоне проявлений психофизической астении и выраженных психоэмоциональных нарушений. Несколько реже отмечались расстройства ритма сна (88%), у 1/3 – трудности утреннего пробуждения, частые приступы сердцебиения и повышения АД (35%), приступообразные головокружения (35%), кратковременные расстройства зрения и слуха (41%), ночные приступы различного характера: психомоторные, панические, судорожные, с расстройством сознания (41%). Гипогликемия обнаруживалась случайно ($n=4$), или при целенаправленном почасовом исследовании ($n=13$), причем, в основном, в ночные и утренние часы и, как правило, не совпадала с манифестной клинической симптоматикой ГГС, за исключением приступов, протекающих с расстройством сознания ($n=2$). По видимому, это связано с отсроченной симпатoadреналовой активацией, что подтверждалось увеличенной суточной экскрецией адреналина ($86\pm 12,5$ нмоль/сут) и норадреналина ($355\pm 56,8$ нмоль/сут) с мочой ($n=13$) и повышением концентрации кортизола ($802,1\pm 54,6$ нмоль/сут) и АКТГ ($18,9\pm 5,55$ нмоль/сут) в крови ($n=8$). У большинства этих больных ($n=14$) при повторных записях ЭЭГ отмечено эпизодическое появление высокоамплитудной (120-150 Гц и выше) пароксизмальной генерализованной активности тетта – дельта диапазона на фоне дезорганизованной основной ритмики и сниженной реакции на функциональные пробы ($n=7$).

Таким образом, возникновение симптомов выраженной церебральной дисфункции у больных СД-1 с явлениями неэффективного МК должны настораживать в отношении ГГС, лежащих в основе как лабильного течения СД, так и проявлений ДЭ. В этом случае необходим почасовой контроль ночной и утренней гликемии, вспомогательное значение имеют обнаружение повышенных уровней суточной экскреции катехоламинов с мочой, адреналина и норадреналина в крови, появление пароксизмальной генерализованной медленноволновой активности тетта – дельта диапазона на ЭЭГ.

Оценена эффективность сосудисто-метаболической терапии МДЭ в трех группах больных: 1-я – с неудовлетворительным МК ($n=35$), 2-я – с удов-

летворительным МК (n=18), 3-я – группа контроля – больные после нормализации МК, не получавшие терапии ДЭ (n=11). Достоверный регресс проявлений ДЭ отмечен только во 2-й группе. В 1-й группе терапия была неэффективна. Тенденция к улучшению состояния церебральных функций в 3-й группе свидетельствовала о саногенетическом влиянии нормализации МК в отношении МДЭ. На основании этого сделан вывод о том, что в основу стратегии терапии МДЭ следует ставить нормализацию МК. Аналогичные результаты были получены в ходе предыдущих исследований у больных органическим гиперинсулинизмом с гипогликемической энцефалопатией.

ДМЭ диагностирована у 82,7% (n=229) больных с СД-2 и у 6,7% (n=11) СД-1, в том числе ДМЭосл – у 19,7% (n=58) и 1,2% (n=2) соответственно. Частота выявления симптомов ДМЭ была значительной, уже к моменту диагностики СД-2 составляя более 50%, с каждым пятилетием увеличиваясь более чем на 20% (через 5 лет – 72,8%, через 10 лет – 93,2%) и превышая аналогичные показатели в сопоставимой по возрасту группе без СД втрое. Критерии диагностики ДМЭ: сочетание симптомов ДЭ с АГ и (или) признаками атеросклеротической и гипертонической ЦМАП, атерогенной дислипидемии, коагулопатии.

Очаговая симптоматика ДМЭ отличалась высокой частотой выявления умеренного (n=112) и выраженного (n=32) неврологического дефицита диффузного (n=122) и локального характера (28), проявляющегося когнитивной (85%), пирамидной (48,4%), мозжечковой (35,7%), экстрапиримидной (11,5%) и псевдобульбарной (54,2%) недостаточностью. Расстройства памяти у 14% больных достигали степени деменции. ПЭН диагностированы у 54% из общего числа больных с ДМЭ. Структура ПЭН отличалась более высокой (по сравнению с МДЭ) частотой умеренных и выраженных невротических расстройств непсихотического уровня (более 2/3 всех наблюдений), а также устойчивой тенденцией к росту по мере увеличения продолжительности заболевания числа больных с явлениями ипохондрической депрессии (в среднем – на 9-11% за каждые 5 лет), достигающему к исходу первого десятилетия 37,8%. Неуверенность в себе, апатия и пессимизм зачастую препятствовали построению системы рационального контроля и лечения заболевания, в которой сам больной, как известно, играет очень важную роль.

Постоянными спутниками ДМЭ были коагулопатия и микроциркуляторные расстройства, дислипидемия. Состояние коагуляционных свойств крови существенно влияет на эффективность микроциркуляции, особенно у больных с хронической ишемией мозга. Исследование биохимической коагулограммы у больных с ДМЭ выявило гиперфибриногемию у 79,5%, снижение фибринолитической активности крови у 67%, положительные этаноловые и бета-нафтоловые пробы у 43,6% больных.

Практически у всех больных СД-2 с ДМЭ имели место проявления дислипидемии: повышение содержания в сыворотке крови холестерина (ХС) ($M \pm m$ – $6,05 \pm 0,26$; у ЗИ – $4,96 \pm 0,05$ ммоль/л) и триглицеридов ($1,87 \pm 0,19$; у ЗИ – $1,15 \pm 0,04$ ммоль/л), снижение фракции ХС антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($1,08 \pm 0,065$; у – ЗИ $1,15 \pm 1,012$ ммоль/л) при одновременном повышении фракции ХС атеро-

генных липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($4,16 \pm 0,17$; у ЗИ — $3,16 \pm 0,07$ ммоль/л).

С высокой частотой (67%) встречались верифицированные при ДС БЦА проявления церебральной макроангиопатии атеросклеротической, гипертензивной, или смешанной этиологии: признаки диффузного атеросклероза (46%), единичные (32%) и множественные (18%) атеросклеротические бляшки, атеросклеротические, в том числе гемодинамически значимые, стенозы (46%), патологическая извитость МАГ (24%). Различия между группами больных МДЭ и МДЭ-осл заключалось лишь в некотором преобладании частоты более грубых изменений у больных, перенесших инсульт.

У большинства пациентов при МРТ-исследовании выявлены нейрорадиологические признаки энцефалопатии: диффузный атрофический процесс корково-подкорковой локализации, проявляющийся расширением субарахноидальных борозд и желудочковой системы (67%), единичные или множественные очаги пониженной плотности (38%), зоны с размытыми контурами и повышением интенсивности сигнала в Т2 режиме (лейкоарезоз), расположенные перивентрикулярно (29%). У больных с ДМЭ, осложненной инсультом, отмечались очаги ишемии различной локализации и давности возникновения (20,4%).

Таким образом, ДЭ у больных СД-2 носит черты, присущие прогрессирующей ангиоэнцефалопатии, которая зачастую достаточно четко очерчена уже к моменту диагностики СД. Чрезвычайно высокая частота развития у больных СД-2 ДМЭ, в том числе — ДМЭосл, диктует необходимость как можно более раннего начала профилактики и лечения. Патогенное влияние ятрогенной гипогликемии, не только выраженной, но и невысокой модальности, на проявления ДМЭ убедительно показано в ходе настоящего исследования. Сущность его заключалась в дестабилизации общей и церебральной гемодинамики (повышении систолического и диастолического АД, ЧСС, увеличении показателей МОК, СИ и ОПСС) на фоне индуцированного повышения суточной экскреции катехоламинов с мочой.

Научно-практическим результатом проведенного исследования стала формулировка следующих положений:

1. Неврологические расстройства при СД многофакторны: у больных СД-1 они являются осложнением основного заболевания и связаны, преимущественно, с неэффективным метаболическим контролем, у больных СД-2 выступают в качестве облигатной составляющей заболевания, метаболические факторы при этом играют роль декомпенсирующих.

2. ДЭ клинически и патогенетически неоднородна: у большинства больных СД-1 — метаболическая, поскольку ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным МК, у больных СД-2 — дисциркуляторно-метаболическая, в связи с преобладающим патогенным влиянием дисгемических факторов.

3. ДМЭ — значимый фактор риска развития инсульта.

4. Выявленные различия в этиологии, патогенезе и клинических проявлениях определяют дифференцированный подход к профилактике прогрессирования и терапии различных форм ДЭ.

5. Основопологающими в терапии ДЭ при СД-1 являются оптимизация

метаболического контроля заболевания и применение нейрометаболических средств. При СД-2, наряду с метаболическим контролем, основополагающими в лечении должны быть – строгий контроль АД, коррекция дислипидемии, коагулопатии и профилактика инсульта. Базовые средства лечения ДЭ – гипотензивные, антиагрегантные и антиатерогенные препараты. Учитывая высокий риск развития ОНМК, обоснована профилактика инсульта на протяжении всего заболевания с момента диагностики СД-2.

6. Ятрогенные гипогликемии различной выраженности у больных СД-1 и СД-2 являются одним из важных патогенетических факторов развития и прогрессирования ДЭ.

ТРАДИЦИИ И НОВАТОРСТВО

35-летний путь развития кардиопульмонологии в МОНИКИ

Н.Р. Палеев

Наряду с бережным сохранением традиций, терапии МОНИКИ свойственно новаторство, постоянный поиск новых, более эффективных методов диагностики и лечения. Лучшие традиции терапевтических школ МОНИКИ были заложены в стенах Старо-Екатерининской больницы выдающимися терапевтами Москвы, среди них – главный врач В.Н. Шнауберт, видный ученый и клиницист, разработавший научный метод борьбы с туберкулезом, автор монографии “Легочная чахотка в Москве”. По отзывам современников, В.Н. Шнауберт являл собою “прекрасное сочетание воспитания, ума, знания, доброты и благородства”.

После Октябрьской революции на базе Старо-Екатерининской больницы, которой было присвоено имя отца русской гистологии профессора А.И. Бабухина, был образован Московский областной клинический институт – МОКИ (1927). С этого момента начинается расцвет лечебной, научно-исследовательской и педагогической деятельности института. Терапевтические клиники МОКИ (затем МОНИКИ) возглавляли виднейшие ученые страны: Д.Д. Плетнев (1919-1923, 1929-1937), А.И. Яроцкий (1919-1943), Н.А. Куршаков (1935-1942), Е.М. Тареев (1943-1950), Н.А. Альбов (1935-1958), Б.А. Черногубов (1943-1956), Н.С. Молчанов (1956-1958), Л.П. Прессман (1958-1966), М.Г. Малкина (1966-1969). С 1969 г. 2-ю терапевтическую (кардиопульмонологическую) клинику (ныне – 1-я терапевтическая клиника) возглавляет академик РАМН, Заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии СССР, почетный член и почетный профессор ряда зарубежных академий и университетов, доктор медицинских наук, почетный профессор МОНИКИ Н.Р. Палеев.

Клиника лицензирована по кардиологии, пульмонологии, нефрологии и ревматологии. На базе клиники – 2 кафедры: кафедра терапии ФУВ МОНИКИ и кафедра пульмонологии ММА им. И.М. Сеченова. За долгие годы совместной работы в клинике и на кафедрах сложился коллектив высококвалифицированных клиницистов, опытных преподавателей, активных научных сотрудников. В составе коллектива клиники – 1 академик РАМН, 2 профессора (главные научные сотрудники Н.К. Черейская и Н.П. Сани-