НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ФАЙЗУЛИНА Д.Л., ШПРАХ В. В. — 2009

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Д.Л. Файзулина^{1,2}, В. В. Шпрах¹

(¹Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Шпрах; ²МУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска», гл. врач — Л. А. Павлюк)

Резюме. В статье обсуждаются вопросы поражения нервной системы у больных системной красной волчанкой по данным современной литературы.

Ключевые слова: системная красная волчанка, поражение нервной системы.

THE DAMAGE OF NERVOUS SYSTEM IN LUPUS ERYTHEMATOSUS

D.L. Faizulina^{1,2}, V.V. Shprah¹

(¹Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education; ²Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1)

Summary. The problems of the damage of nervous system in patients with lupus erythematosus are discussed in this article on the data of modern literature.

Key words: systemic lupus erythematosus, damage of nervous system.

Системная красная волчанка (СКВ) — это системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с нарушениями иммунорегуляции, являющимися причиной гиперпродукции широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и нарушения функции внутренних органов [16]. Заболевание характеризуется мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, наличием обострений и ремиссий.

Под аутоиммунными заболеваниями понимают такие патологические состояния, развитие которых связано с клеточными и/или гуморальными иммунными реакциями против компонентов собственных тканей, вызывающих структурные или функциональные нарушения в органах-мишенях. Эти заболевания поражают 5-7% населения Земли, чаще развиваются у женщин и рассматриваются как наиболее частая причина хронической патологии человека.

Потенциальными мишенями для иммунной агрессии могут быть самые разные антигены нервной ткани [14, 17]. Проведенные в последние годы исследования доказали общность и взаимосвязь нервной и иммунной систем, а результаты экспериментальных работ подтвердили сходство между их структурами и функциями, что способствовало развитию нового направления — нейроиммунологии [1, 4, 21]. Существует определенный параллелизм в деятельности этих двух систем: распознавание образов, хранение информации, извлечение ее из памяти, а также общность лигандов и рецепторов. Так, установлено, что на иммунокомпетентных клетках находятся рецепторы к регуляторным пептидам (субстанции P, энкефалинам, эндорфинам, пролактину, АКТГ, соматостатину) и к нейротрансмиттерам (норадреналину, ацетилхолину, дофамину, серотонину, гистамину). Продемонстрирован синтез нейропептидов в иммунокомпетентных клетках, а в клетках нейроэндокринной системы показана возможность синтеза лимфокинов и монокинов. [4, 20, 60]. Имеются факты, свидетельствующие о способности нейропептидов выполнять функции нейромедиаторов [2].

Нервная и иммунная системы, помимо своих специфических функций, выполняют в комплексе с эндокринной системой общую функцию обеспечения гомеостаза организма. В реализации этой функции системы действуют как единая нейроиммуноэндокринная суперсистема, регулируемая нейромедиаторами, нейро-

пептидами, гормонами, лимфокинами, по отношению к которым клетки этих систем имеют соответствующий рецепторный аппарат [11, 21]. Получены данные о нейрогенной регуляции функций иммунитета и их нарушений. В то же время иммунокомпетентные клетки и их медиаторы могут влиять на функцию центральной нервной системы (ЦНС) по принципу нейроиммуномодуляции [1, 4]. При аутоиммунных поражениях имеет место дисрегуляция иммунной системы и дефект иммунорегуляции [71].

Из выше сказанного следует, что изучение поражения нервной системы у больных с СКВ очевидно потому, что представляет не только практический клинический интерес, но и научный академический, так как еще раз подчеркивает важность исследования аутоиммунных состояний, при которых страдает важнейшая саморегулирующая суперсистема (психонейроиммуноэндокринная), в которой все взаимосвязано и взаимозависимо.

СКВ относится к числу аутоиммунных заболеваний, в основе развития которых лежит иммуногенетическая предрасположенность. Разнообразие неврологических и психических симптомов обусловлено различиями иммунных расстройств. Исходя из самых современных данных, большое значение в развитии неврологических нарушений придает поликлональной В-клеточной активации, специфической стимуляции «иммуногенными частицами», активации идиотипической сети, молекулярной мимикрии, дефектам генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов лимфоцитов [18].

Прогрессирующее поражение жизненно важных органов и систем при СКВ существенно снижает продолжительность жизни, а также значительно ограничивает социальную и профессиональную активность пациентов.

Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения (около полумиллиона человек в Европе и четверти миллиона — в США) [52]. Пик заболеваемости приходится на 15-25 лет. Женщины страдают в 8-10 раз чаще мужчин. У детей соотношение девочек к мальчикам меньше — 3:1. В препубертатном возрасте частота заболевших мальчиков и девочек примерно одинакова. СКВ наиболее часто развивается в репродуктивном возрасте, во время беременности и в послеродовом периоде. Отмечено увеличение частоты и тяжести течения болезни среди лиц черной расы, пуэрториканцев, китайцев. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции.

Этиология СКВ неизвестна, в связи с чем первичная профилактика заболевания не проводится.

Профилактические мероприятия сводятся к предотвращению обострений заболевания и развития побочных эффектов лекарственной терапии.

Благодаря системности поражения, в курации подобных пациентов участвуют врачи многих специальностей: ревматологи, неврологи, нефрологи и т.д. [31, 32].

Риск смерти у пациентов с СКВ в 5 раз выше, чем в здоровой популяции [26]. Причинами осложненного течения и летальности при СКВ являются инфекции [37, 59], артериальная гипертензия [34], дислипидемия [34, 27], сахарный диабет [34], атеросклероз [27, 51], ишемическая болезнь сердца [30], остеопороз [43], асептические некрозы костей [45] и определенные виды рака (не-Ходжинская лимфома, рак легкого и гепатобилиарной системы) [28]. Лечащий врач должен быть всегда «настороже» в отношении возможной сопутствующей патологии, быстро оценить ситуацию и дать рекомендации для ее уточнения, профилактики или лечения [30].

По результатам исследований, с 1955 года выживаемость больных СКВ значительно увеличилась [16, 44, 65, 68]. Кроме того, отмечены изменения характера течения болезни. Если раньше наблюдалось упорное течение болезни, заканчивающееся смертью через несколько лет, то в настоящее время у большинства больных достигается значительное увеличение продолжительности жизни, а у части пациентов отмечается длительная ремиссия [66].

Ранняя смертность при СКВ, по данным литературы, связана с активностью заболевания и на сегодняшний день является не столь высокой. Как уже было отмечено, основной причиной смерти в более поздние сроки болезни считаются инфекционные осложнения и сердечно-сосудистая патология. Механизмы возникновения последней при СКВ различные. Одной из причин, по мнению многих авторов, служит развитие раннего атеросклероза, являющегося следствием, с одной стороны, иммунопатологических нарушений, а с другой — лечения высокими дозами глюкокортикоидов. Следующая причина — это васкулит, поражающий коронарные и церебральные сосуды и приводящий к таким сосудистым катастрофам, как инфаркт миокарда и инсульт. В последнее время также показано, что еще одной причиной смерти у пациентов с СКВ являются тромбозы сосудов различных органов, часто приводящие к внезапной смерти. Причиной тромбозов считается развитие антифосфолипидного синдрома АФС [19, 67].

Поражение ЦНС в период высокой активности СКВ является прогностически неблагоприятным и по частоте смертельных исходов сопоставимо с поражением почек [7]. Оработка методов лечения глюкокортикоидами позволила спасти больных от «мозговой» смерти, и острое поражение ЦНС стало не столь частым явлением в последние годы.

Поражение нервной системы при СКВ всегда представляло большую проблему для клиницистов. История изучения этого вопроса началась с исследований W. Osler и M. K. Karosi [7], которые описали у больных СКВ делирий, гемиплегию. В последующем достаточно подробно неврологические и психиатрические проявления СКВ для того времени изучены D. Daly [9]. Важным также было определить, действительно ли поражение ЦНС обусловлено самой болезнью или есть другие причины, его вызывающие, например, действие различных лекарств, особенно кортикостероидов. Еще в 60-е годы прошлого века В. В. Михеев [8] установил, что поражение нервной системы, в той или иной степени выраженное, имеется у всех больных СКВ.

Таким образом, актуальность изучения поражений нервной системы при СКВ определяется тем, что данное проявление системности заболевания встречается часто и нередко определяет прогноз и исход заболевания, от неврологических проявлений также зависит качество жизни больных, степень нарушения их жизнедеятельности и трудовой прогноз.

Важно вовремя заподозрить наличие нейролюпуса, так как это позволит значительно улучшить качество лечения и замедлить прогрессирование неврологических симптомов. В ряде случаев неврологическая симптоматика является началом СКВ и выявляется задолго до полисиндромной картины болезни. В. А. Насонова [16] показала, что при СКВ хронического течения единственным признаком болезни на протяжении многих лет могут быть эпилептиформные припадки или частые приступы мигрени, а затем развивается полисиндромная картина.

По данным различных авторов, поражения нервной системы у больных СКВ выявляются в 25-75% случаев. Клинические проявления могут быть едва заметными и расцениваться как невротические реакции или резко выраженными, вплоть до тяжелого синдрома энцефаломиелополирадикулоневропатии [8, 9].

Одной из главных причин поражения ЦНС является сосудистая патология, которая включает: 1) васкулопатию у 65% больных с гиалинизацией сосудов, периваскулярным лимфоцитозом и эндотелиальной пролиферацией; 2) тромбозы и преимущественно васкулиты — до 15% случаев; 3) инфаркты и геморрагии, преимущественно в поверхностных слоях коры головного мозга. Возможно непосредственное поражение мозгового вещества антителами, доказано также отложение иммунных комплексов в хориоидальном сплетении.

При морфологических исследованиях мозга у 54% больных СКВ обнаруживали гиалиновую дегенерацию менингеальных, субкортикальных, кортикальных артериол, у 28% — периваскулярную инфильтрацию лимфоцитами, у 21% — эндотелиальную пролиферацию; истинный же васкулит наблюдался редко. В коре головного мозга выявлялись множественные микроинфаркты. В целом наблюдавшиеся изменения в сосудах головного мозга при СКВ напоминали таковые при гипертонической энцефалопатии [40]. По данным других авторов, в соединительной ткани центральной и периферической нервной системы выявлялись все стадии ее дезорганизации, в клетках — ядерная патология, в стенках артериол, прекапилляров и венул — экссудативно-продуктивный воспалительный процесс в виде эндопанваскулита, а также крупные и мелкие очаги некрозов и геморрагий, микрогранулемы в виде розеток с периваскулярной локализацией. К специфическим изменениям в нервной системе отнесены фибриноидный некроз и ядерная патология [3]. Выраженность микроваскулярных повреждений не всегда коррелировала с клиническими проявлениями поражения ЦНС [35].

Диагностика неврологических нарушений очень трудна, особенно при маскировке этих проявлений другими признаками волчанки, а также из-за широкого спектра нейропсихических расстройств, отсутствия диагностических критериев, специфических лабораторных тестов и отсутствия возможности исследовать ткань мозга при жизни [10].

Диагностические критерии, предложенные Американской ревматологической ассоциацией (АРА), мало помогают в диагностике, но демонстрируют разнообразие симптоматики. Предложены большие критерии 1) неврологические: а) судорожные приступы; б) очаговые двигательные или чувствительные нарушения (гемипарез, паралич черепных нервов, нарушение походки, поперечный миелит, нейропатия); в) генерализованные расстройства (нарушение сознания, энцефалит, органические мозговые синдромы); 2) психические: а) психоз (эндогенная депрессия, циклические аффективные нарушения, шизофреноподобные нарушения); б) психорганические синдромы и малые критерии: 1) неврологические: а) парестезии без объективных расстройств чувствительности; б) головная боль; в) псевдоотек диска зрительно нерва и доброкачественная внутричерепная гипертензия; 2) психические: а) реактивная депрессия; б) перепады настроения; в) нарушение умственных способностей; г) беспокойство; д) нарушение поведения.

Считается, что для диагностики вовлечения ЦНС достаточно одного большого и одного малого критерия в сочетании с патологически измененными данными электроэнцефалографии (ЭЭГ), церебральной ангиографии или других методов исследования головного мозга или данными цереброспинальной жидкости; последняя может содержать антинуклеарный фактор (АНФ), анти-тела к ДНК, a-Sm, a-La, A-RNP, антинейрональные анти-тела, лимфоцитотоксические. Характерно снижение уровня С4, повышение уровня Ig G, интерлейкина-6.

К сожалению, исследование ЦНС бывает информативным не более чем в 30% случаев [7].

Клиника поражений нервной системы при СКВ включает поражение ЦНС, периферической нервной системы, вегетативную дисфункцию (синдром вегетативной дистонии, гипоталамический синдром) и расстройства высшей нервной деятельности. Таким образом, расстройства нервной системы представлены в виде церебрального (менингоэнцефалит), церебрально-спинально-корешково-периферического (энцефаломиелополирадикулоневрит), церебрально-периферического (энцефалополиневрит), периферического (полиневрит) синдромов [16]. Столь разнообразная симптоматика отражает полиочаговость поражения, обусловленную множественными и в разной степени выраженными васкулитами. Диагностика острых проявлений поражения ЦНС на фоне высокой воспалительной активности менее трудна, чем диагностика вялого течения церебрального васкулита, когда имеется лишь субъективная симптоматика, а неврологическая микросимптоматика выявляется при специальном осмотре высококвалифицированным неврологом. Практически нет специфических инструментальных данных, характеризующих поражение ЦНС при СКВ.

По мере увеличения длительности патологического процесса, а также ввиду его активности и наличия у больных артериальной гипертензии происходит переход от пирамидной недостаточности к развернутой картине дисциркуляторной энцефалопатии с появлением эпизодов нарушений мозгового кровообращения [22].

Удельный вес неврологических расстройств, связанных с поражением ЦНС, достаточно высок — 58%. Однако диагностика проявлений нейролюпуса, особенно его хронических форм затруднена. В последние годы широкое распространение в диагностике поражения ЦНС при СКВ приобрели компьютерная (КТ), магнитно-резонансная (МРТ) и позитронно-эмиссионная компьютерная томография головного мозга [10, 42]. Согласно данным нейрорентгенологических методов, патология ЦНС при СКВ отмечается не только у больных с поражением головного мозга, но и у пациентов без явных клинических симптомов, что может свидетельствовать о субклиническом течении церебрального патологического процесса [49, 53, 55].

Наиболее часто при КТ, МРТ головного мозга выявляется следующая картина: умеренная атрофия коры головного мозга, наличие кист с наиболее частой локализацией в медиальных отделах височных долей, ряд клинических симптомов коррелируют с очаговым поражением головного мозга, а расширение субарахноидальных пространств с расширением желудочковой системы и базальных цистерн у больных с СКВ без явной клинической неврологической симптоматики может свидетельствовать о субклинической церебральной патологии.

При таких методах исследования, как ЭЭГ, реоэнцефалография (РЭГ) выявляются неспецифические изменения, которые мало информативны в диагностике нейролюпуса. По данным М.М. Ивановой [7] на ЭЭГ наиболее характерным для ЦНС-люпуса являются неспецифические диффузные изменения умеренной выраженности, пароксизмальная активность, межполушарная асимметрия альфа-ритма, очаговое преобладание медленных волн активности, стволовые, срединные базально-диэнцефальные расстройства. РЭГ косвенно помогает подтвердить наличие церебрального васку-

лита: выявляется повышение тонуса сосудов, гипертонический и дисциркуляторный тип кровообращения, увеличение линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии.

При исследовании органа зрения (чаще глазного дна) выявляются вазоокклюзионная болезнь (окклюзия центральной артерии или вен сетчатки), ретинопатия, неврит зрительного нерва, а также ишемия зрительных проводящих путей позади зрительного перекреста коры затылочной доли, что подтверждает наличие васкулопатии, васкулита и других морфологических проявлений, характерных для нейролюпуса [47].

Из данных иммунологического обследования большое значение имеет определение антител к кардиолипину, к гликофинголипидам (ГСЛ) — гликозидам Gml и Gdl и цереброзиду. В разных исследованиях показано, что именно с наличием антител к кардиолипину (а-КЛ) связаны такие неврологические проявления, как нарушение мозгового кровообращения, хорея, судорожный синдром, мультиинфарктная деменция, менингоэнцефалит, поражение ЧМН, мигрень [24, 25]. В поисках серологических маркеров поражения ЦНС при СКВ были исследованы антитела к ГСЛ — ганглиозидам и цереброзиду, которые являются основными структурными компонентами клеточных мембран и в наибольшем количестве обнаруживаются в ЦНС.

Оказалось, что суммарная частота выявления антител к ганглиозидам и цереброзиду у больных СКВ с текущей психоневрологической симптоматикой составила 87%, тогда как у больных с резидуальной церебральной симптоматикой — у 37,5%. Эти антитела не были обнаружены у больных без церебральной патологии, в связи с чем, было высказано предположение, что ганглиозиды (Gml) и цереброзид являются маркерами поражения ЦНС, в частности расстройств диффузного характера (психические расстройства, мигрень, невротические реакции и другие) [7].

При исследовании цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) также выявляются неспецифические маркеры: антинейрональные антитела, аутоантитела: a-La, a-Ro, a-RNP, a-Sm, анти-Р. Частота выявления a-Sm в ЦСЖ при поражении ЦНС не превышает таковую вообще при СКВ [46]. По другим данным, антитела a-Sm являются маркером поражения ЦНС при СКВ, поскольку они определяются в сыворотке у 64% больных с поражением ЦНС по сравнению с 39% больных, у которых не выявлены неврологические расстройства [70].

Неврологическая симптоматика при ЦНС-люпусе очень разнообразна и включает головную боль разного характера и локализации, наиболее часто проявляющаяся как мигрень, устойчивая к анальгетикам, но отвечающая на лечение кортикостероидами. Частыми проявлениями также являются общая слабость, головокружение, носящее преимущественно несистемный характер, шум в голове, вестибуло-координаторные нарушения, гиперкинезы, судорожный синдром (эпиприступы), цереброваскулярные расстройства — инфаркты, субарахноидальные геморрагии, поражения черепно-мозговых нервов, включающие зрительные расстройства, вплоть до слепоты, птоз, паралич мимических мышц [7].

При СКВ описаны разные виды судорожных припадков: большие, малые, по типу височной эпилепсии, а также гиперкинезы (хорея) и другие. Связи судорог с приемом больших доз кортикостероидов не установлено; назначение противосудорожных препаратов не ухудшает течение СКВ [64].

Поперечный миелит — редкое, обычно фатальное осложнение СКВ. Острый поперечный миелит влияет на выживаемость больных СКВ, поэтому его следует распознавать и лечить как можно раньше [6]. Начальными симптомами поперечного миелита являются: онемение и парезы нижних конечностей, повышение температуры, боли в животе, пояснице. У женщин репродуктивного возраста при развитии идиопатического поперечного миелита следует иметь ввиду СКВ, так как поперечный

миелит может предшествовать яркой клинической картине этого заболевания [38].

В рамках СКВ также рассматривается антифосфолипидный синдром. Последний включает рецидивирующие артериальные или венозные тромбозы, привычное невынашивание беременности, тромбоцитопению и дополнительные признаки: сетчатое ливедо, хорею, эпилепсию, мигреноподобную головную боль, нарушения мозгового кровообращения и деменцию вследствие множественных инфарктов, хронические язвы голеней, Кумбс-положительную гемолитическую анемию, клапанные поражения сердца и серологические маркеры — антифосфолипидные антитела, к которым относятся антикардиолипидные антитела IgG и IgM и волчаночный антикоагулянт [15].

Частота поражения периферической нервной системы при СКВ колеблется, по данным разных авторов, от 7,4 до 91,0% [5, 13, 50]. В этих случаях описаны хроническая или подострая симметричная дистальная сенсорная (40,3%), сенсорно-моторная (34,3%) полиневропатия или полирадикулоневропатия, синдром Гийена-Барре (2,7%), острая или подострая мононевропатия (3%), туннельные синдромы (23-30%), множественная мононевропатия, плексопатия (отдельные наблюдения), поражения черепных нервов (61%), в том числе бульбарный парез (4%) [12, 22, 61].

Нервно-мышечные нарушения вносят существенный вклад в полисиндромную клиническую картину СКВ, однако выделение «невропатической» составляющей в комплексе сенсорных и моторных дисфункций, характерных для этих заболеваний, нередко затруднено в связи с выраженностью суставного и васоспастического синдромов [23].

Психические расстройства, включающие аффективные (тревожно-депрессивного спектра) и психотические нарушения встречаются более чем у половины больных, страдающих СКВ [48, 63].

В 1999 году Американский Колледж Ревматологов (АКР) выделил 19 нейропсихических синдромов, наиболее полно характеризующих проявления поражения ЦНС при СКВ [62].

Для характеристики психических проявлений выделены психозы, тревожные расстройства, снижение познавательной способности (когнитивные нарушения), расстройства настроения, в том числе депрессии, и состояние внезапной потери сознания (делириозный синдром).

При СКВ психические расстройства могут быть связаны с непосредственным поражением ЦНС, вторичной инфекцией, другими коморбидными заболеваниями или приемом некоторых лекарственных препаратов, а также являться психогенными реакциями на стрессоры, связанными с бременем хронического заболевания и, что бывает крайне редко, могут быть проявлением первичного психического заболевания [54]. В большинстве случаев можно говорить о многофакторном генезе

психических расстройств, развивающихся при системном заболевании.

Исходя из данных современной литературы, от 17 до 75% всех пациентов СКВ имеют психические нарушения [48, 54, 63]. Наиболее часто встречающимися психическими расстройствами являются тревожно-депрессивные, включающие эпизоды так называемой большой депрессии (28-40% больных), тревожные расстройства (24-70%); расстройства адаптации с тревожной и депрессивной симптоматикой (19-46% пациентов) [48, 63].

Вторым наиболее часто встречающимся психическим расстройством у больных СКВ являются когнитивные нарушения (у 75-80%) [39], к которым относят, прежде всего, нарушения памяти и внимания. Часто они обусловлены наличием депрессии [33], адекватная терапия которой приводит к восстановлению когнитивных функций. Однако в случаях очагового поражения и/или атрофии головного мозга когнитивные нарушения необратимы и неуклонно прогрессируют. Наличие когнитивных нарушений ассоциируется со стойко высоким уровнем антифосфолипидных антител (АКЛ, ВА) и наличием ОНМК в анамнезе [59, 69, 57].

Психоз встречается примерно у 5% больных СКВ и может быть как проявлением основного заболевания, часто ассоциируясь с повышением титра антител к рибосомальному протеину II, так и связанным с лечением высокими дозами глюкокортикоидов [41].

Делирий, или состояние внезапного помрачения сознания, чаще является следствием активности СКВ, либо может быть обусловлен интоксикационным синдромом в рамках септического состояния или приема ряда медикаментов. Делирий относится к редким проявлениям СКВ.

Тактика ведения пациентов с нейролюпусом такова: 1) при поражении ЦНС больные СКВ должны получать тот же диагностический комплекс исследований, что и неревматические пациенты с подобной симптоматикой; [58, 36]; 2) согласно рекомендациям EULAR, разработавшей международные рекомендации по терапии СКВ, при подозрении на воспалительный генез поражения ЦНС в рамках СКВ к терапии глюкокортикоидами необходимо подключить цитостатики [30].

Как правило, при острых церебральных расстройствах, речь идет о комбинированной внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном. При хроническом поражении ЦНС и отсутствии явных экстрацеребральных симптомов, высокой лабораторной активности болезни суточная доза преднизолона составляет 15-20 мг, а циклофосфан вводят по 400 мг в неделю до 1600-2000 мг на курс, затем по 200 мг в неделю в течение года, а иногда нескольких лет.

В заключение следует сказать, что проблема диагностики и лечения поражений нервной системы при СКВ остается крайне актуальной и нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. О взаимоотношениях нервной и иммунокомпетентных систем (к механизму влияния нервной системы на лимфоциты) // Вестник РАМН. — 1993. — №7. — С. 48-51.
2. Акимов И.Г. Нейроэндокринология: ее место в системе нейронаук // Вестник РАМН. — 1993. — №7. — С. 55-59.
3. Беккер Г.Т. Нейролюпус. Морфологические изменения в мозге // Журн. невропатол. и психиатр. имени С. С. Корсакова. — 1980. — № 12. — С. 1770-1774.
4. Вартамян М.Е. Нейронауки. Их место в современной медицине // Вестник РАМН. — 1993. — №7. — С. 3-6.
5. Гиткина Л.С., Северин Г.С., Шатыко О.П. К вопросу о поражении периферической нервной системы у больных системной красной волчанкой // Периферическая нервная система: Сборник. — Минск, 1987. — Вып. 10. — С. 64-69.
6. Гусева Л.Л., Коломеер Э.К. Поперечный миелит при СКВ. // Сов. мед. — 1983. — № 11. — С. 101-103.
7. Иванова М.М. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования) // Терапевтический архив. — 2001. — № 5. — С. 25-29.
8. Иванова М.М., Близнюк О.И. Системная красная волчанка с поражением центральной нервной системы // Клиническая медицина. — 1989. — №6. — С. 15-20.
9. Иванова М.М., Близнюк О.И., Тодуа Ф.И., Туманова А.А. Поражения центральной нервной системы при системной красной волчанке // Клиническая медицина. — 1989. — №12. — С. 93-97.
10. Иванова М.М., Близнюк О.И., Щекутьев Г.А., Пушкинова О.В. Диагностика поражения центральной нервной системы у больных системной красной волчанкой // Клин. ревматол. — 1991. — №4. — С. 6-8.
11. Крыжановский Л.А., Магаева С.В. Патология нервной регуляции в генезе иммунных расстройств при заболеваниях центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии. — 1998. — Т. 98. №5. — С. 60-64.

12. Лайсэк Р.П., Левинсон А.И. Невропатии при заболеваниях соединительной ткани. Заболевания периферической нервной системы: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1987. — 280 с.
13. Манелис З.С., Спириин Н.Н., Курапин Е.В., Буланов А.В. Неврологические нарушения при системной красной волчанке // Вопросы клиники, лечения и реабилитации больных ревматоидическими заболеваниями: сборник. — Ярославль, 1989. — С. 89-91.
14. Мотовилов А.А., Травина И.В., Проказова Н.В. и др. Антитела к нейтральным гликофинголипидам и ганглиозидам у больных системной красной волчанкой с поражением центральной нервной системы // Клин. ревматол. — 1995. — №1. — С. 36-38.
15. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтерра, 2004. — 140 с.
16. Насонова В.А. Системная красная волчанка. — М.: Медицина, 1972. — 230 с.
17. Насонова В.А., Сперанский А.И. Клинико-иммунологические субтипы системной красной волчанки // Современные проблемы ревматологии. Съезд ревматологов России, 1-й: Тезисы докладов. — Оренбург, 1993. — С. 121-122.
18. Пизова Н.В., Шилкина Н.П., Спириин Н.Н. Иммунные повреждения нервной системы при некоторых формах ревматических заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — №2. — С. 73-78.
19. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Котельникова Г.П. и др. Выживаемость и прогностические факторы риска смерти при антифосфолипидном синдроме: результаты 8-летнего наблюдения // Тер. арх. — 2003. — №5. — С. 46-51.
20. Серов В.В., Зайратьянц О.В. Аутоиммунизация: новые факты, спорные вопросы и перспективы изучения // Тер. арх. — 1991. — №6. — С. 4-12.
21. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Новые направления в иммунотропной терапии ревматоидного артрита // Клин. ревматол. — 1994. — №4. — С. 2-8.
22. Спириин Н.Н. Нейромоторный аппарат, вегетативная нервная система и неспецифические структуры головного мозга при системных васкулитах: Дисерт. ... д-ра мед. наук. — Ярославль, 1994. — 280 с.
23. Спириин Н.Н., Буланова В.А., Пизова Н.В., Шилкина Н.П. Синдромы поражения периферической нервной системы и механизмы их формирования при болезнях соединительной ткани // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — Т. 105. №12. — С. 4-8.
24. Травкина И.В., Иванова М.М., Насонов Е.Л., Шмидт Т.Е. и др. Клинико-иммунологическая характеристика поражения ЦНС при системной красной волчанке, связь с антителами к кардиолипину // Тер. арх. — 1992. — №5. — С. 10-13.
25. Травкина И.В., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Антитела к фосфолипидам при системной красной волчанке // Вестн. дерматол. — 1992. — №11-12. — С. 19-24.
26. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 1595-1599.
27. Asanuma Y., Oeser A., Shintani A.K., et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 2407-2415.
28. Bernatsky S., Boivin J. F., Joseph L., et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 1481-1490.
29. Bertsias G., Ioannidis P. A., Boletis J., et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — Vol. 67. — P. 195-205.
30. Bjornadal L., Yin L., Granath F., et al. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95 // J. Rheumatol. — 2004. — Vol. 31. — P. 713-719.
31. Boumpas D.T., Austin H.A. 3rd, Fessler B.J., et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P. 940-950.
32. Boumpas D.T., Fessler B.J., Austin H.A. 3rd et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 123. — P. 42-53.
33. Brey R.L., Holliday S.L., Saklad A.R., et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus // Neurology. — 2002. — Vol. 58. — P. 1214-1220.
34. Bruce I.N., Urowitz M.B., Gladman D.D., et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study // Arthritis Rheum. — 2003. — Vol. 48. — P. 3159-3167.
35. Bunning R.D., Laurenco R., Barth W.P. // J. Rheum. — 1982. — Vol. 9. — P. 735-738.
36. Carlomagno S., Migliaresi S., Ambrosone L., et al. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study // J. Neurol. — 2000. — Vol. 247. — P. 273-279.
37. Cervera R., Khamashta M. A., Font J., et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients // Medicine (Baltimore). — 2003. — Vol. 82. — P. 299-308.
38. De Brum-Fernandes A.J., de Lucena-Fernandes M., Neto M.L., Cossermelli W. // Arthr. A. Rheum. — 1987. — Vol. 30. — P. 238-239.
39. Denton F., Sharpe L., Schrieber L. Cognitive bias in systemic lupus erythematosus // Eur. J. Pain. — 2005. — Vol. 9 (1). — P. 5-14.
40. Ellis S.G., Verity M.A.M. // Semin. Arthr. Rheum. — 1979. — Vol. 30. — P. 238-239.
41. Gerli R., Caponi L., Tincani A., et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: PROSPECTIVE evaluation in a large cohort of Italian patients // Rheumatol. — 2002. — Vol. 41. — P. 1357-1366.
42. Gharavi A.E. Antiphospholipid cofactor // Stroke. — 1992. — Vol. 23 (suppl. 1). — P. 7-10.
43. Gilboe I.M., Kvien T.K., Haugeberg G., et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls // Ann. Rheum. Dis. — 2000. — Vol. 59. — P. 110-115.
44. Gladman D.D. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus // Curr. Opin. Rheumatol. — 1996. — Vol. 8(5). — P. 430-437.
45. Gladman D.D., Urowitz M.B., Chaudhry-Ahluwalia V., et al. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. — 2001. — Vol. 28. — P. 761-765.
46. Golombe S.J., Graus F., Elkon K. // Arthr. Rheum. — 1986. — Vol. 29. — P. 1090 — 1097.
47. Harris E.N., Huges G.R.W. // Springer Semin. Immunopath. — 1985. — Vol. 8. — P. 251-266.
48. Hermosillo-Romo D., Brey R.L. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) // Best Pract. & Res. Clin. Rheumatol. — 2002. — Vol. 16(2). — P. 229-244.
49. Horsch A.K., Horsch S., Morl H. Beitrag zur Diagnose der Thrombangiitis Obliterans (Morbus v. Winiwarter-Buerger) durch den Nachweis von Anti-Elastinanti Korpern // Vasa. — 1985. — Vol. 14 (1). — P. 5-9.
50. Huynh C., Ho S.L., Fong K.Y., et al. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus // J. Clin. Neurophysiol. — 1999. — Vol. 16 (2). — P. 164-168.
51. Jimenez S., Garcia-Criado M.A., Tassies D., et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome // Rheumatology (Oxford). — 2005. — Vol. 44. — P. 756-761.
52. Jonsson H., Nived O., Sturfelt G., et al. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval // Br. J. Rheumatol. — 1990. — Vol. 29. — P. 185-188.
53. Kodama K., Okada S., Hino T., et al. Single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with psychiatric symptoms // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1995. — Vol. 58 (suppl. 3). — P. 307-311.
54. Levenson J.L. Psychiatric issues in rheumatology // Primary Psychiatry. — 2006. — Vol. 13 (11). — P. 23-27.
55. Matsukawa Y., Nishinarita S., Hayama T., et al. Clinical significance of electroencephalography in patients with systemic lupus erythematosus // Ryumachi. — 1993. — Vol. 33 (suppl. 1). — P. 20-28.
56. McLaurin E.Y., Holliday S.L., Williams P., Brey R.L. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus // Neurology. — 2005. — Vol. 64 (2). — P. 297-303.
57. Mikdashi J., Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort // Rheumatol. — 2004. — Vol. 43. — P. 1555-1560.
58. Mitsikostas D.D., Sfrikakis P.P., Goadsby P.J. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth // Brain. — 2004. — Vol. 127. — P. 1200-1209.
59. Mok C.C., Mak A., Chu W.P., et al. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups // Medicine (Baltimore). — 2005. — Vol. 84. — P. 218-224.

60. Moore P.M. Diagnosis and management of isolated angitis of the central nervous system // *Neurology*. — 1989. — Vol. 39. — P. 167-173.
61. Mondelli M., Romano C., Della Porta P., Rossi A. Electrophysiological evidence of «nerve entrapment syndromes» and subclinical peripheral neuropathy in progressive systemic sclerosis (scleroderma) // *J. Neurol.* — 1995. — Vol. 242. — P. 185-194.
62. Nived O., Sturfelt G., Liang M. H., De Pablo P. The ACR nomenclature for CNS lupus revisited // *Lupus*. — 2003. — Vol. 12. — P. 872-876.
63. Purandare K.N., Wagle A.C., Parker S.R. Psychiatric morbidity in patients with systemic lupus erythematosus // *Q. J. Med.* — 1999. — Vol. 92. — P. 283-286.
64. Snelick R. C. *Texas Med.* — 1977. — Vol. 73. — P. 44-52.
65. Swaak A.J., Brink H.G., Smeenk R.T., et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with disease duration of over 10 years, first evaluation // *Ibid.* — 1999. — Vol. 38. — P. 953-958.
66. Значение индекса повреждения. Swaak A. J., Nossent J. C., Bronsveld W. et al. Systemic lupus erythematosus: I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively // *Ann. Dis.* — 1989. — Vol. 48. — P. 447-454.
67. Symmons D.P.M., Brennan P., Clavlic A.G., et al. Symposium: Mortality in rheumatic diseases // *Rheumatol. in Europe.* — 1996. — Vol. 25. — P. 2-4.
68. Urowitz M.B., Gladman D.D. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus // *Rheumatology*. — 2000. — Vol. 39. — P. 228-244.
69. Whitelaw D.A., Spangenberg J.J., Rickman R., et al. Association between the antiphospholipid antibody syndrome and neuropsychological impairment in SLE // *Lupus*. — 1999. — Vol. 8. — P. 444-448.
70. Winfield J. B., Brunner C. M., Koffler D. *Ibid.* — 1978. — Vol. — 21. — P. 289-294.
71. Zhang X. A study of effects of estrogen receptor and contrasuppressor T cell subtype in pathogenesis of SLE. // *Rev. Esp. Rheum.* — 1993. — Vol. 20. — P. 420.

Адрес для переписки: 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118,
МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска»,
Файзулина Дина Леонидовна врач невролог, аспирант кафедры;
Шпрах Владимир Викторович — д.м.н., профессор, зав. кафедры.
Тел.: (3952) 22-88-74.

© ТРОФИМОВ В.В., ФЕДЧИШИН О.В., КЛИМЕНОВ В.А. — 2009

ТИТАН, СПЛАВЫ ТИТАНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В СТОМАТОЛОГИИ

В.В. Трофимов¹, О.В. Федчишин¹, В.А. Клименов²

(¹Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра ортопедической стоматологии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Трофимов;
²Томский политехнический университет, ректор — д.т.н., проф. П.С. Чубик,
Научно-исследовательский институт интроскопии, директор — д.т.н. В.А. Клименов)

Резюме. В статье приводятся литературные данные о физико-механических, химических и биологических свойствах титана. Рассматриваются перспективы применения различных соединений титана в стоматологии.

Ключевые слова: титан, сплав титана, имплантат.

THE TITAN, ALLOYS OF THE TITAN AND THEIR APPLICATION IN STOMATOLOGY

O.V. Fedchishin¹, V.V. Trofimov¹, V.A. Klimenov²

(¹Irkutsk State Institute of Continuing Medical Education; ²Tomsk Polytechnical University)

Summary. In the article are presented the literary data about physicomachanical, chemical and biological properties of the titan. Prospects of application of various compounds of the titan in stomatology are considered.

Key words: the titan, an alloy of the titan, implant.

Титан был открыт в 1794 году и относится к группе физиологически индифферентных металлов (Al, Ti, Zr, Nb, Ta). Металлы этой группы являются наиболее приемлемыми материалами для изготовления имплантатов с позиции биосовместимости [28], они, как правило, даже при высоком содержании в пище, воде и окружающей среде длительное время могут не вызывать негативных явлений в тканях и органах. Однако мировые запасы Ta, Zr, Nb во много раз уступают Ti и, следовательно, себестоимость изделий из них чрезвычайно высока. Природные ресурсы титана в несколько раз превышают природные ресурсы меди, никеля, олова, свинца, хрома, марганца, молибдена, вольфрама, ртути, висмута, золота и платины вместе взятых. Среди конструкционных материалов титан по наличию природных ресурсов занимает четвертое место, уступая только алюминию, железу и магнию. А среди элементов земной коры он занимает девятое место [19,21,27]. В свободном виде титан в природе не встречается, а обычно находится в форме устойчивых оксидных соединений. Основные титановые минералы — рутил, анатаз, брукит, которые содержат титан в форме диоксида титана, а также ильменит (FeTiO₃), перовскит (CaTiO₃), лопарит ((Na,Cl,Ca)(Nb,Ti)O₃), сфен (титанит) (CaTi(SiO₄)O) [19,21,27].

Титан не является необходимым элементом для жизни человека или животных и плохо поглощается расте-

ниями. Нет никаких данных о том, что титан является канцерогенным или мутагенным веществом для человека. Различные соединения титана широко используются в косметике, лекарствах, медицине и продуктах питания без каких-либо известных неблагоприятных влияний [19,25,26].

Перспективность титана и его сплавов для изготовления имплантатов объясняется физико-механическими, химическими и биологическими свойствами. Эти свойства соответствуют требованиям к внутрикостным имплантатам, работающим в сложных условиях циклического нагружения, в контакте с мягкими тканями и ферментами полости рта [1,3,18,19,20].

Титан — отличается легкостью, устойчивостью к коррозии, хорошо поддается обработке, не теряя высокую прочность. По отношению к другим металлам, используемым в качестве имплантатов, титан имеет ряд преимуществ, таких как, высокая биосовместимость; биоинертность; хорошая коррозионная стойкость, благодаря образованию на поверхности пассивирующего оксидного слоя; немагнитность; низкая теплопроводность; малый коэффициент линейного расширения; практически отсутствие токсичности; относительно меньший по сравнению со сталью удельный вес. Титан отличает также постоянство физико-химических свойств в широком интервале температур. В сравнении