

- negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol.*, 2001, v. 107(5), p. 897-901.
18. Шабанов Д.В., Федоскова Т.Г., Мартынов А.И., и др. Диагностика аллергии на яд перепончатокрылых насекомых. *Лабораторная служба*, 2018, Т. 7(3-2), p. 164. [Shabanov D.V., Fedoskova T.G., Martynov A.I., et al. Diagnosis of Hymenoptera Venom Allergy. *Laboratory service*. 2018, v. 7(3-2), p. 164 (in Russ.)].
19. Daroca P., Crespo J., Reano M. et al. Clinical implications of co-sensitization to house dust mite, cockroach and shrimp in asthmatic patients. *J Allergy Clin. Immunol.*, 2000, v.105, p. 168-173.
20. Siles R.I., Hsien F.Y. Allergy blood testing: A practical guide for clinicians. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2011, v. 78(9), p. 585-592.

ДИНАМИЧЕСКАЯ СТАБИЛОМЕТРИЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Шагаев А.С.^{1,2,3}, Бойко А.Н.¹, Бахареv Б.В.²

¹ Кафедра неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета, Москва., Россия.

² Институт биофизики клетки РАН.

³ РАН., Больница №1 г.Пушино. Московская. обл., Россия.

DYNAMIC STABILOMETRY AND IMMUNOLOGICAL PATTERNS OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME IN PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF MULTIPLE SCLEROSIS

Shagaev A.S.^{1,2,3}, Boyko A.N.¹, Bakharev B.V.²

¹ Department of Neurology and Neurosurgery, Russian State Medical University, Moscow, Russia.

² Institute of Cell Biophysics RAS. City of Pushchino. Moscow. region, Russia.

³ Russian Academy of Sciences, Hospital №1 in Pushchino. Moscow, region, Russia

Аннотация. Хроническая усталость (ХУ) наряду с двигательными и координаторными нарушениями, является, одним из наиболее часто встречающихся синдромом при рассеянном склерозе (РС). Несмотря на определенные успехи в патогенетическом лечении РС коррекция синдрома хронической усталости (СХУ) остается полностью не решенной. В данном сообщении представлен предварительный позитивный опыт по использованию комплексной реабилитации по методу биологической обратной связи (БОС). Показана эффективность этого метода для лечения больных РС. Сформулированы рекомендации о возможности применения этого метода у больных РС с различной степенью тяжести неврологического дефицита.

Ключевые слова: рассеянный склероз, хроническая усталость, стабилметрический анализ, биологическая обратная связь, «центр давления», симптоматическое лечение, цитокины, умеренная физическая нагрузка, тренировки, реабилитация.

Summary. Chronic fatigue (XY), along with motor and coordination disorders, is one of the most common syndromes in multiple sclerosis (MS). In spite of certain successes in the pathogenetic treatment of MS, the correction of the chronic fatigue syndrome (CFS) remains completely unresolved. This report presents preliminary positive experience on the use of integrated rehabilitation using the biofeedback method (BFB). The effectiveness of this method for the treatment of patients with MS is shown. Recommendations are made about the possibility of using this method in patients with MS with varying severity of neurological deficit

Key words: multiple sclerosis, chronic fatigue stabilometric analysis, biological feedback, “center of pressure”, symptomatic treatment, cytokines, moderate exercise, training, rehabilitation.

Введение. Заболевания нервной системы занимают одно из ведущих мест по распространенности в мире и являются одной из важнейших проблем современной клинической медицины, что связано с частой инвали-

дизацией, высокой смертностью [3,4, 7,8]. Среди патологических состояний центральной нервной системы особое место занимают демиелинизирующие заболевания, и в частности РС. Особое внимание к пробле-

мам РС объясняется частой инвалидизацией молодых людей [6] ведущих активную трудовую и социальную деятельность [7]. Известно, что свыше 50% пациентов страдающих РС более 10 лет имеют затруднения при выполнении профессиональных обязанностей, при длительности РС более 20 лет наблюдаются проблемы в самообслуживании (Voiko A.N, 1999). Согласно результатам исследования проведенного Маргаритой Флориндо, на сегодняшний день в мире от этого заболевания пострадали более двух миллионов человек. Наряду с двигательными и координаторными нарушениями [6] СХУ встречается у половины больных РС на ранних стадиях заболевания и практически у всех на поздних [1,2,6]. СХУ часто является, инвалидизирующим симптомом при РС, существенно ограничивает участие в общественных мероприятиях и в повседневной жизни дома [2,6], являясь, значительной проблемой у 75-90% больных. В настоящее время нет общепризнанного определения для СХУ. В этой связи очень показательным определением «усталости», данное профессором Делюка, как длительное снижение производительности труда на обычные нагрузки. По мнению профессора Беккермана и соавторов, усталость может быть сенсорной, моторной, когнитивной. Ряд исследователей выделяют «центральную» усталость, которая определяет неспособность к концентрации внимания и быструю познавательную утомляемость. Периферическая усталость-это мышечная утомляемость вследствие нарушений в нейромышечных соединениях [9,22]. Клинически проявляется снижением работоспособности и физической активности, необходимостью частого отдыха, повышенной сонливостью. СХУ носит многофакторный характер, в котором участвуют нейрофизиологические механизмы и психогенные факторы (реакция на болезнь). Встречается в двух вариантах: в первом случае возникает в конце дня, при этом после сна наступает облегчение; при другом типе – усталость не связана с активностью, ночной сон не облегчает состояние. Кроме этого СХУ может иметь вторичный характер, не связанный с демиелинизирующим процессом, являясь следствием депрессивных состояний, нарушений сна, респираторных инфекций и.т.д. Лечение СХУ представляет собой сложный процесс, так как часто нивелируется имеющейся органической симптоматикой. Для коррекции усталости важным является адекватная физическая нагрузка, лечебная физкультура, йога и.т.д. На сегодняшний день нет единого фармакологического подхода к лечению СХУ при РС (H.Bekkerman, I.Blikman, A.Malekzadeh). В большинстве СХУ сочетается с когнитивными расстройствами (КР). При лечении СХУ и КР при РС используют метаболические препараты – ноотропы, аминокислотные и витаминные препараты и их сочетания [1]. Хорошо

зарекомендовал себя препарат амантадин (симметрел) – усиливает выброс допамина, в дозе 100 мг два раза в день [9,11]. Побочные эффекты – головная боль, головокружение, нарушение сна. Препарат снижает скорость реакций и концентрацию внимания. Препарат «семакс», обладающий нейропротективным и нейростимулирующим действием назначается в дозе 0,3 мг 3 раза в день эндоназально в течении месяца. Применяются психостимуляторы: пемолин (циперт) 20 мг 2 раза в день, сиднокарб 10-20 мг в день. Мышечная утомляемость и слабость лечится 4 – амидопириридинолом (от 5 мг до 10- 20 мг 3 раза в сутки) [11,12,13]. Однако применение ограничено побочными эффектами: судорожные состояния, атаксия. При формировании ХУ на фоне депрессии назначают антидепрессанты, не обладающие седативным эффектом (флуоксетин, дезипрамин) [9]. Недавно были получены материалы, доказывающие существенное влияние аномалий гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и иммунных маркеров в патофизиологии СХУ при РС по сравнению с пациентами без СХУ [16,19]. В других исследованиях было показано существенное повышение гамма интерферона (γ -IFN) и фактора некроза опухолей (TNF) у больных РС с СХУ [21]. Следовательно, иммунологические воспалительные механизмы играют ключевую роль в возникновении СХУ у больных РС. В ряде исследований было показано снижение активности «провоспалительных» цитокинов [18] в ответ на аэробную нагрузку у больных РС и снижение симптомов ХУ. По результатам других исследований было показано, что умеренные физические нагрузки увеличивают концентрацию нейротрофического фактора роста (BDNF) в сыворотке крови, что играет существенную роль в предотвращении нейроглиальной гибели клеток и стимулируют нейрорегенерацию [26].

В другом исследовании, в ответ на аэробную нагрузку отмечалось увеличение инсулин-подобного фактора роста (IGF 1), который оказывает существенное влияние на рост олигодендроцитов [14, 15]. Ряд независимых исследований показали сходные результаты, а именно снижение уровня инвалидизации, индекса ХУ и улучшение качества жизни у больных РС в ответ на умеренную физическую нагрузку [17, 20, 23, 28]. С другой стороны, интенсивная физическая нагрузка не рекомендована больным с РС из-за активации белков теплового шока (HSP), которые в свою очередь экспрессируясь и взаимодействуя с цитотоксическими Т-клетками негативно влияют на процессы миелинизации и нервной проводимости, могут спровоцировать не только двигательные нарушения, но и усилить симптомы ХУ. Следует напомнить, что в норме HSP обеспечивают защиту организма, например, от стресс-индуцированных физических упражнений, путем потенцирования

митохондриальной деятельности. При РС резервы митохондриальной деятельности значительно снижены и избыточные энергозатратные тренировки могут вызвать повышение температуры и нарушить нервную проводимость. Несмотря на определенные успехи патогенетической терапии РС вопросы симптоматической коррекции когнитивных расстройств и СХУ является до конца не решенными. В связи с этим было бы очень интересно оценить влияние тренировочных программ баланс-терапии по методам БОС на выраженность симптомов ХУ.

Материалы и методы исследования. Наблюдали 104 больных с достоверным диагнозом РС по критериям МакДональда [25] (48 мужчин и 56 женщин), в возрасте от 22 до 46 лет, с продолжительностью заболевания от 2 до 12 лет. Все больные были с ремиттирующим течением заболевания. Для оценки влияния тренировок по методу БОС на больных РС с различной степенью неврологического дефицита применялась шкала EDSS [24]. Шкала EDSS оценивает инвалидность пациента в зависимости от его способности самостоятельно передвигаться. По этому показателю больные были разделены на три группы: с EDSS до 2,0 баллов – 34 больных; 2,5-3,5 баллов – 26 больных; и более 4,0 – 20 больных. Группу сравнения составили 24 больных РС, совместимых по возрасту, полу, течению и тяжести заболевания. Ни один из больных не получал кортикостероиды или иммуносупрессоры, а также иммуномодулирующие препараты длительного использования (ПИТРС).

Обучение произвольному перемещению центра давления происходило при выполнении компьютерных реабилитационных тестов: «построение картинок», «три мяча», «с движущейся целью». Суть тренинга заключалась в перемещении больным центра давления в различных направлениях (в зависимости от расположения мишени), пытаясь сохранить равновесие. При выполнении игры «построение картинок» больные отклонением тела старались совмещать курсор, отображающий положение тела на стабиллоплатформе (СП) с фрагментами картинки, расположенными в верхней части экрана и укладывали их в шаблон, расположенный по центру экрана в соответствии с макетом, который отображается в правой нижней части экрана. За каждый фрагмент, правильно уложенный в шаблон, больной получал 5 баллов, а за попытку неправильной укладки фрагмента картинки увеличивалось количество ошибок. Цель теста – за определенное время набрать максимальное количество баллов, совершив при этом минимум ошибок. При выполнении теста «три мяча» мишень возникала в различных частях экрана, и ее необходимо было уложить в одну из трех корзин. За каждое правильно выполненное действие начислялся один балл, за попытку ошибки вычитался балл. При

выполнении тренажера «с движущейся целью» больные отклонением тела старались совмещать курсор, отображающий положение тела на СП с картинкой, расположенной на экране и удерживать маркер на картинке, которая постоянно изменяет свое положение на мониторе. Несколько обособлено (как наиболее сложный в плане координаторно-двигательных навыков), стоит отметить тренинг «горнолыжный спуск», при выполнении которого больные на СП, сложными двигательными актами, управляя балансом по типу-слалом, имитировали прохождение горнолыжной трасы. Цель теста – максимально быстро пройти этап, совершив при этом минимум ошибок. Каждому больному проводили 3 занятия в неделю длительностью до 15-30 минут в течение пяти недель. Выраженность СХУ оценивалась по шкале mFIS (Modified FatigueImpact Scale) с оценкой «общей усталости» у всех больных РС до обучения балансу по средствам реабилитационных тестов «построение картинок», «три мяча», «с движущейся целью» и по окончании курса реабилитации. Расширенная шкала FIS (FatigueImpactScale), состоит из 40 вопросов и включает в себя 3 независимых раздела для оценки влияния утомляемости на когнитивную, психосоциальную и физическую сферы жизни больного. По каждому пункту предлагается 5 вариантов ответа («никогда», «редко», «иногда», «часто», «всегда»), кодирующихся соответственно от 0 до 4 баллов [10]. В 1998 году совет по клинической практике (Multiple sclerosis quality of life inventory) рекомендовал сокращенную версию вышеописанной 40-пунктной шкалы (Fisk.J.Detal 1994). Опросник состоит из 21 вопроса. Сокращенная шкала оценивает пациентов от 0 до 4-х баллов, за последние 4 недели, с использованием рейтинговой модели подсчета, предложенной R.Likert (что существенно сокращает время обследования, без снижения информативности, по сравнению с расширенной шкалой FIS[27]). Статистическая обработка данных производилась параметрическими методами одно- и двухфакторного дисперсионного анализа по критериям Фишера и Стьюдента для 5% и 1% уровня значимости, с проверкой на нормальность по критерию Колмогорова. Использовалась программа «Статистика», разработанная в ИБК РАН и адаптированная к Windows [5].

Результаты исследования и обсуждение. У всех больных РС был выявлен СХУ (46,3±4,8). Степень ХУ оценивалась по шкале mFIS (общая усталость). После проведенного курса реабилитации по методу БОС «построение картинок», «три мячика», «с движущейся целью» у больных РС отмечалось уменьшение СХУ по шкале СХУ (33,2±/-3,1) по сравнению с 43,9±/-4,2 до лечения, в группе сравнения статистически значимых изменений указывающих на положительную динамику СХУ не отмечалось. Положительная статистически зна-

чимая динамика по шкале СХУ отмечалась при EDSS<4 баллов, а при EDSS>4 сохранялась в виде тенденции (диаграмма II). При успешном выполнении различных по сложности тренировок БОС у больных РС снижалась выраженность СХУ. Была проведена оценка влияния вышеуказанных тренировок на кардиореспираторную функцию по частоте сердечных сокращений, где максимальный прирост ЧСС отмечался в тесте «гигантский слалом».

Заключение. Реабилитационные курсы стабилотрических тренажеров «построение картинок», «три мячика», «с движущейся целью» способствуют снижению выраженности СХУ больных РС. Успешность выполнения тренировок и обучаемость управлению балансом способствует снижению СХУ. Назначение дифференцированных курсов тренировок адекватно возможностям их выполнения больными РС способствует максимальному снижению степени выраженности СХУ. Тренинг «горнолыжный спуск», является, наиболее энергозатратными в какой-то степени близок к аэробной нагрузке (сохраняется в виде тенденции в группах EDSS≤4 баллов, таблица III). Тренированность кардиореспираторной функции уменьшает признаки ХУ, что согласуется с результатами других исследователей [29], с другой стороны «преаэробная» нагрузка препятствует активации НСП, тем самым предотвращается срыв компенсаторных возможностей организма у больных РС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейropsychологических изменений при рассеянном склерозе. Ж. Невр. и псих., Спец. выпуск «Рассеянный склероз». 2000; 11:15-20.
2. Алексеева Т.Г., Еникополова Е.В., Сададьский Е.В., и др. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом. Ж. Невр. и псих., Спец. выпуск «Рассеянный склероз». 2002; 1:20-26.
3. Батышева Т.Т. Система медицинской реабилитации двигательных нарушений у неврологических больных в амбулаторных условиях: Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.м.н.-Москва., 2005.-64с.
4. Батышева Т.Т. Система медицинской реабилитации двигательных нарушений у неврологических больных в амбулаторных условиях: Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.м.н.-Москва., 2005.-5с.
5. Бахарев Б.В. Статистическая обработка данных. Критерии проверки данных. Пакет программ «статистика», материалы по математическому обеспечению ЭВМ. Сб. трудов, г.Пушино.,-1989.- выпуск 15,- 34 с.
6. Гехт Б.М., Меркулова Д.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. Клиника, диагностика и лечение демиелинизирующих полиневропатий. Невр. Журн. 1996; 1:12-17.
7. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза. Методические рекомендации.-Москва.- 2003. - № 2003/82:4-32.
8. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Завалишин И.А. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания: рук. для врачей – М.: «Миклош», 2004. -8с
9. Демина М.Л., Попова Н.Ф. Симптоматическая терапия рассеянного склероза. J. Consilium Medicum. 2002., т.4; 2: 6-9
10. Шмидт Т.Е., Елагина И.А., Яхно Н.Н. Синдром утомляемости при различных типах течения рассеянного склероза. Невр. Журн. 2012; 3:12-19.
11. Amato M.P., Portaccio E. Management option in multiple sclerosis-associated fatigue. Expert Opin Pharmacother. 2012; 13:207-216: doi:10.1517/14656566.2012.647767. [Pub Med].
12. Berlethmann F.W., Polman C.H., van Diemann HAM., et al, A comparison between 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine in the treatment of multiple sclerosis. Ann Neurol 1992, 32:256.
13. Bever CT., Panitch HS, Anderson PA, et al. The effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis patients : results of randomized, placebo-controlled, double-blind , concentration-controlled, crossover trial. Neurology 1994, 44: 1054-1059.
14. Carro E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin like growth factor I mediates effect of exercise on the brain. J, Neurosci. 2000; 20(8): 2926-2933.
15. Carro E, Trijo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. J. Neurosci. 2001; 21(15): 5678-5684.
16. Castellano V, Patel D.I, White L I. Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis . J. Appl Physiol. 2008; 104:1697-1702. Doi: 10.1152/jappphysiol.00954.2007 [Pab. Med]
17. Castellano, V. Patel, DI, White, LJ. Cytokine responses and PGC1 in inflammation and chronic disease. Nature. 2008; 454 (24); 463-469.
18. Flacheneker P, Bihler I. Cytocine mRNA ex-pression in patients with MS and fatigue. Mult. Scler. 2004; 10:165-169. Doi: 10.1191/1352458504ms 991oa. [Pab. Med].
19. Gold SM, Kruger S, Ziegler KJ, Krieger T, Schulz KH, Otte C, Heesen C. Endocrine and Immune substrates of depressive symptoms and fatigue in multiple sclerosis patients with comorbid major depression. J. Neurol-Neurosurg Psychiatr. 2011; 82:814-818. Doi: 10.1136/jnnp.2010.2300.29. [Pub Med].

20. Golzari, Z, Shadkhis, F, Soudi, S, Kordi, MR, Hasmeri, SM. Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels plasma and the peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *International Immunopharmacology*. 2010; 10:1415-1419.
21. Gottschalk M, Kumpfel T, Flachenecker P, Uhr M, Trenkwalder C, Holsboer F, Weber F. Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005; 62:277-280. Doi: 10.1001/archneur.62.2.277.[Pab. Med]
22. Hessen C, Nawrath L, Reich N, Schulz KH, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour. *J. NeurolNeurosurgPsychiatr*. 2006; 77:34-39. Doi: 10.1136/jnnp.2005.065805. [Pab Med].
23. Hessen, C, Gold. SM, Hartmann, S, Mladek, M, Reer, R, Braumann, KM, Wiedemann. K, Schulz, KH. Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. *Brain. Behavior and Immunity*. 2003; 17:473-481.
24. Kurtzke J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis and expanded disability status scale (EDSS), *Neurology* 1983; 33, 1444-52.
25. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–127
26. Schulz KN, Gold SM, Witte et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J. Neurol Sci*. 2004; 225(1-2): 11-18
27. The multiple sclerosis quality of life inventory: A Users Manual. National Multiple Sclerosis., 1999; p.3.
28. White, LJ, Castellano, V, McCoy. SC. Cytokine responses to resistancetraining in people with multiple sclerosis. *Journal of Sports Sciences*. 2006; 24(8): 911-914.
29. Zwarts MJ, Bleijenberg G, van Engelen BG. « Clinical neurophysiology of fatigue», *Clinical neurophysiology*, vol .119.no. I .pp.2-10. 2008. View at Publisher.

СЫВОРОТОЧНЫЙ ПЕРИОСТИН КАК БИОМАРКЕР БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Шахова Н.В.¹, Камалтынова Е.М.², Кашинская Т.С.¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Адрес для корреспонденции:
656043, Барнаул, пр. Ленина, д. 40
E-mail: Natalia.shakhova@mail.ru

PERIOSTIN AS A BIOMARKER FOR THE DIAGNOSIS OF ASTHMA IN PRESCHOOL CHILDREN

Shakhova N.V.¹, Kamaltynova E.M.², Kashinskay T.S.¹

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation ²

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Бронхиальная астма (БА) – распространенное заболевание, которое нередко начинается в детском возрасте и сохраняется на протяжении всей жизни [1], при этом диагностика заболевания часто происходит с задержкой [2]. Особые трудности возникают при установлении БА у детей в возрасте до 6 лет, что связано с вариабельной клинической картиной и ограничениями исследования функции внешнего дыхания [3]. В связи с этим диагноз БА у детей в дошкольном возрасте часто может быть установлен только на основании клинико-anamnestических данных [3]. В этих условиях актуален поиск диагностических маркеров, проведение которых не

требует активного участия ребенка. Поиску маркеров БА в образцах крови в настоящее время уделяется большое внимание [4]. В числе потенциальных диагностических маркеров рассматривается периостин – протеин, экспрессируемый эпителиальными клетками, фибробластами и гладкомышечными клетками бронхов [4,5,6]. Экспрессия периостина индуцируется Th2-опосредованными цитокинами (интерлейкинами 4, 13), непосредственно участвующими в развитии аллергического воспаления [7]. Уровень периостина в сыворотке крови положительно коррелирует с маркерами эозинофильного воспаления бронхов при БА – количеством эозинофилов крови,