

С.М. Стадник, к.м.н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Особливості когнітивних розладів в учасників бойових дій

Продовження. Початок на стор. 37.

Наявність сукупності вищевказаних факторів підвищує ризик розвитку когнітивних розладів. Що молодший вік пацієнта, то вища ступінь вираженості цих розладів. З метою визначення наявності когнітивного дефекту проведено психодіагностичне обстеження 78 пацієнтів неврологічного відділення. На рисунку 1 наведено результати обстеження військовослужбовців, які увійшли до основної групи.

Як видно з рисунка 1, в основній групі в цілому у 12 пацієнтів виявлено помірну ступінь когнітивних розладів (визначається за наявності порушень середнього ступеня тяжкості, визначених за всіма методиками), у 12 – легкий ступінь порушення, у 3 – окремі ознаки легких розладів лише за однією методикою (сумнівний результат) та у 20 – відзначено повну норму розвитку когнітивної сфери. Примітно, що з цих 20 пацієнтів 18 відносяться до пізнього зрілого віку, а 2 – до зрілого віку. Таким чином, виникла необхідність провести поділ основної групи за віковою ознакою на дві підгрупи. З 23 пацієнтів пізнього зрілого віку (41-55 років) тільки у 3 виявлений сумнівний результат (окремі ознаки легких розладів за однією з методик). Серед військовослужбовців зрілого віку (25-40 років) розподіл ознак когнітивних розладів інакший: 10 осіб мають помірну ступінь когнітивної дисфункції, 12 – легку і тільки 2 продемонстрували норму. Для оцінки статистичної достовірності відмінностей результатів отриманих даних у двох підгрупах, виділених за віковим показником, використовували критерій кутового перетворення Фішера – ϕ^* . Емпіричне значення ϕ^* становить 10,76 ($p=0,01$). Згідно з довідковими даними, критичні значення ϕ^* для рівнів статистичної значущості становлять 1,58 для $p \leq 0,05$ і 2,25 для $p \leq 0,01$ (за Е.В. Гублером) [6]. Таким чином, значення ϕ^* більше критичного, і, відповідно, перевищення частки осіб зрілого віку, у яких виявлено легку і помірну ступінь когнітивних розладів, у порівнянні з часткою осіб пізнього зрілого віку, що мають аналогічні порушення, є статистично значущим.

У контрольній групі, до якої увійшли пацієнти ($n=31$) у віці 30-50 років, отримано такі результати (рис. 2).

Як видно з рисунку 2, тільки у 3 пацієнтів мав місце легкий ступінь порушення когнітивних функцій, у 5 – окремі ознаки легких розладів лише за однією методикою і у 23 – норма розвитку. Слід зазначити, що група підбиралася ідентично за всіма параметрами, за винятком таких: відсутність ЧМТ та хронічного болювого синдрому. Ми наголошуємо, що при зменшенні кількості розглянутих нами факторів кількість когнітивних розладів у вибірці спостерігається значно менше (значимо при $p=0,01$). Це підтверджує наше припущення про те, що багатофакторний

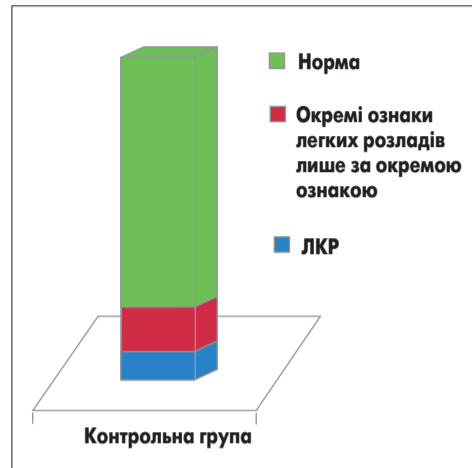


Рис. 2. Результати психодіагностичного обстеження контрольної групи військовослужбовців

підхід у визначенні генезу когнітивних розладів дозволяє на практиці окреслити коло осіб з найбільшою часткою ризику розвитку зазначених порушень.

Висновки

В умовах стаціонару, проводячи скринінгову оцінку рівня розвитку основних психічних процесів у військовослужбовців, у першу чергу доцільно обстежувати пацієнтів групи ризику на підставі даних про наявність черепно-мозкової травми, хронічних болювих синдромів, хронічних судинних захворювань головного мозку, хронічної церебральної ішемії. Ми вважали за доцільне включити в групу факторів вік пацієнта, оскільки за спостереженнями у зрілому віці (30-40 років) когнітивні розлади у військовослужбовців виявляються частіше, ніж у пізньому зрілому віці (після 40 років) при інших однакових умовах. Застосовуючи на практиці запропонований прогностичний підхід, можна значно скоротити час і зусилля, витрачені на проведення діагностичної процедури. Крім того, з'являється можливість швидше розпочати психотерапевтичну роботу з корекції виявлених порушень.

Література

- Алексеев В.В. Принципы лечения болевых синдромов / В.В. Алексеев // Трудный пациент. – 2006. – № 5. – С. 31-36.
- Доровских И.В. Боевая психическая травма: от расстройства адаптации к посттравматическому стрессовому расстройству / И.В. Доровских. – М.: Питер-пресс, 2006. – 64 с.
- Захаров В.В. Принципы ведения пациентов с когнитивными нарушениями без деменции / В.В. Захаров // Трудный пациент. – 2005. – № 6. – С. 15-18.
- Лечение черепно-мозговых травм / Под ред. С.А. Зинченко и др. – М.: Наука, 2005. – 93 с.
- Литвинцев С.В. Динамика и катамнез реакций боевого стресса / С.В. Литвинцев, Е.В. Снедков // Пробл. реабилитации. – СПб., 1999. – № 1. – С. 29-35.
- Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии / Е.В. Сидоренко. – СПб.: Речь, 2002. – 350 с.
- Снедков Е.В. Медико-психологические последствия боевой психической травмы: клинико-динамические и лечебно-реабилитационные аспекты / Е.В. Снедков // Совр. психиатр. – 1998. – № 1. – С. 21-25.
- Шамрей В.К. Теоретические и практические проблемы создания системы медико-психологической реабилитации военнослужащих / В.К. Шамрей. – М.: Феникс, 2009. – 15 с.

Синдром хронической некорректное название, реальная проблема

Случаи, когда пациенты предъявляют массу неспецифических жалоб на недомогание после физических нагрузок, постоянные гриппоподобные симптомы, неосвежающий сон и чувство разбитости утром, «туман в голове» и тому подобные, встречаются в практике врачей многих специальностей, в том числе неврологов. Некоторые пациенты действительно выглядят больными, другие – нет. При использовании рутинных методов лабораторной диагностики отклонения, как правило, не обнаруживаются. Жалобы не соответствуют критериям ни одной из нозологических форм, что ставит доктора в тупик. Часто таких больных направляют к психиатрам (с заключением «симуляция», «психосоматика», депрессия и др.). И лишь у немногих исследователей, которые прицельно занимаются проблемой так называемого синдрома хронической усталости (СХУ) и имеют большой «багаж» соответствующих клинических случаев, нет сомнений в существовании такой патологии и ее биологических, а не психических причин.

Синдром хронической усталости – настолько же реальное нарушение состояния здоровья, как атеросклероз или сахарный диабет, однако эта проблема остается недооцененной, а в арсенале врачей отсутствуют клинические инструменты, необходимые для постановки такого диагноза. Между тем, по данным Центра контроля и профилактики заболеваний США (CDC), в этой стране указанным недугом страдает около 1 млн взрослых и детей. Название синдрома, предложенное в 1988 г., вызывает существенные противоречия. Многим пациентам не по душе такое определение, поскольку представляет их истощенными инвалидами, привязанными к дому или прикованными к постели. В Великобритании, Канаде и многих других странах используется иное название – миалгический энцефаломиелит (МЭ). Однако, по мнению экспертов, термин «синдром хронической усталости», официально принятый CDC в 1994 г., охватывает более гетерогенную и относительно легкую популяцию пациентов по сравнению с термином «миалгический энцефаломиелит», который ассоциируется с тяжелыми и дезадаптирующими нарушениями здоровья. Для постановки диагноза обе дефиниции требуют наличия от 4 до 8 симптомов в дополнение к необъяснимой усталости в течение 6 мес (L.A. Jason, A. Brown et al., 2013). В настоящее время исследовательским сообществом и Департаментом здравоохранения США принят компромиссный термин «миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости» (МЭ/СХУ), а в текущем году планируется издание клинических рекомендаций с новыми диагностическими критериями данного состояния. Возможно, также будет предложено новое, более корректное название патологии.

Для клиницистов в первую очередь важно осознать, что такая проблема действительно существует. Больше всего ей уделяется внимания в США. «Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют диагностические тесты и проверенное лечение для СХУ, имеются убедительные доказательства биологического происхождения данного заболевания. Симптомы вызваны конкретными нарушениями в организме, а не фантазией пациентов», – считает профессор Гарвардской школы медицины Anthony L. Komaroff, который занимается изучением СХУ с 1980-х годов.

Не сомневается в реальности проблемы и профессор медицинского центра Стэнфордского университета Jose G. Montoya, который возглавляет Стэнфордскую инициативную группу по изучению МЭ/СХУ. К этим исследователям присоединился

профессор биохимии и генетики Стэнфордского университета Ronald W. Davis, для которого проблема СХУ стала личной трагедией. Его 31-летний сын заболел МЭ/СХУ и оказался прикован к постели. В настоящее время профессор Davis, заручившись поддержкой Нобелевских лауреатов James D. Watson, Mario R. Capecchi и других авторитетных ученых, составляет план исследований по изучению СХУ в рамках программы «Геном человека» и ищет источники финансирования.

Что такое МЭ/СХУ?

Исследователи, предложившие концепцию МЭ/СХУ, считают, что его причиной является аномальная реакция иммунной системы на любой из многочисленных инфекционных агентов или триггерных факторов внешней среды, переходящий в хронический воспалительный ответ, дисфункцию автономной нервной системы, нарушения по оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, нейроэндокринную дисрегуляцию. За сложной формулировкой скрывается, скорее, спектр иммуноопосредованных заболеваний, вызванных определенными вирусами, а возможно, и другими факторами. До сих пор ученые не достигли консенсуса в отношении того, аутоиммунное ли это заболевание или хронический малоактивный инфекционный процесс.

По определению CDC (1994), клиническими критериями МЭ/СХУ являются:

- выраженное чувство усталости (истощения) в течение последних 6 мес (3 мес у детей);
- недомогание или чувство разбитости, как его описывают сами пациенты, которое длится от нескольких дней до нескольких недель даже после умеренных физических или умственных нагрузок;
- неосвежающий сон;
- когнитивная дисфункция.

Часто встречающейся жалобой является хроническая мышечная боль, что соответствует критериям диагностики фибромиалгии. Другими частыми проявлениями являются постуральная ортостатическая тахикардия, желудочно-кишечная дисфункция, включая синдром раздраженной кишки (СРК), непереносимость жары или холода, персистирующие гриппоподобные симптомы. Кроме фибромиалгии и СРК, другими сопутствующими нарушениями могут быть гипермобильность суставов, интерстициальный цистит и мигрень.

Женщинам диагноз МЭ/СХУ устанавливается намного чаще, чем мужчинам (согласно статистическим данным США –

усталости:



около 75%). Состояние может развиваться в любом возрасте. В американском обществе существует выражение «yuppie flu» («болезнь яппи» – так называют молодых перспективных горожан с высшим образованием, престижной работой и высокими доходами), которым обозначают склонность к необъяснимому недомоганию преимущественно офисных работников, «изнеженных» высокими бытовыми стандартами. Вопреки этому стереотипу распространенность МЭ/СХУ выше среди этнических меньшинств США и населения с низким социально-экономическим статусом (L. Steele, J.G. Dobbins, K. Fukuda et al., 1998).

Данные объективного обследования и биомаркеры

В исследованиях с оценкой толерантности к нагрузкам у пациентов с МЭ/СХУ обнаружены многочисленные нарушения, что подтверждено результатами систематического обзора таких анализов (J. Nijs, A. Nees, L. Paul et al., 2014). Нагрузочные тесты позволяют разграничить истинные случаи СХУ и случаи, когда врачи имеют дело с практически здоровыми лицами, а также оценить дезадаптирующее влияние синдрома на состояние здоровья и работоспособность. У пациентов с СХУ по сравнению с группами контроля обнаружено существенное снижение потребления кислорода тканями и выполняемой рабочей нагрузки в тредмил-тестах (C.R. Snell, S.R. Stevens et al., 2013), а также усиление экспрессии некоторых хеморецепторов нервных окончаний, воспринимающих метаболиты, которые вызывают чувство усталости и мышечную боль после выполнения умеренных физических упражнений (A.R. Light, A.T. White et al., 2009).

Другими доказательствами биологической природы синдрома являются обнаружение в ходе нейровизуализационных исследований билатеральной атрофии белого вещества головного мозга у пациентов с МЭ/СХУ по сравнению с контролем (M.M. Zeineh, J. Kang, S.W. Atlas et al., 2014), а также достоверное снижение цитотоксической активности натуральных киллеров и повышение уровня многих провоспалительных цитокинов в иммунологических тестах (N.G. Klimas, G. Brodeur, M.A. Fletcher, 2012).

Высокодостоверное повышение заболеваемости неходжжинской лимфомой, которая, как и СХУ, ассоциируется с инфицированием вирусом Эпштейна-Барр, было обнаружено у пациентов с диагнозом МЭ/СХУ по данным регистров Национального института рака и медицинской программы Medicare в США. Относительный риск развития неходжжинской лимфомы у больных СХУ составил 1,29 ($p=0,0000017$) (C.M. Chang, J.L. Warren, E.A. Engels, 2012).

В исследовании с участием 165 пациентов с МЭ/СХУ при проведении эндоскопии верхних отделов желудочно-

кишечного тракта с изучением биоптатов из антрального отдела желудка у 135 (82%) были получены положительные результаты теста на наличие капсидного протеина 1 энтеровируса по сравнению с 7 из 34 (20%) в группе контроля ($p\leq 0,001$) (J.K. Chia, A.Y. Chia, 2008).

В другом исследовании у 2% пациентов с МЭ/СХУ выявлен хромосомно интегрированный вирус герпеса-6 (HHV-6) по сравнению с 0,2-0,85% в общей популяции (S.N. Pantry, M.M. Medveczky, J.H. Arbuckle et al., 2013), что указывает на возможную специфическую этиологию синдрома у определенного количества больных (E. Lum, M.M. Medveczky, 2014).

Хороший ответ на специфическую терапию в некоторых рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследованиях также свидетельствует о биологической природе СХУ. В одном из анализов у пациентов с МЭ/СХУ и высоким титром антител к HHV-6 и вирусу Эпштейна-Барр наблюдалось улучшение состояния на фоне терапии валганцикловиром (J.G. Montoya, A.M. Kogelnik, M. Bhango et al., 2013). В другом исследовании у больных МЭ/СХУ зарегистрирован хороший ответ на терапию ритуксимабом – препаратом моноклональных антител, который подавляет В-лимфоциты иммунной системы и одобрен в США для лечения неходжжинской лимфомы и других заболеваний, опосредованных активацией В-клеток (O. Fluge, O. Bruland, K. Risa et al., 2011).

На фоне применения нового иммуномодулирующего препарата дупспиральной РНК рингтолимод (Ampligen®, Hemispherx Biopharma, Inc.) отмечались повышение переносимости физических нагрузок и улучшение показателей других конечных точек в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы с участием 234 пациентов, длительно страдающих МЭ/СХУ (D.R. Strayer, W.A. Carter et al., 2012). Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) отклонило заявку компании Hemispherx Biopharma на регистрацию рингтолимод для лечения МЭ/СХУ в феврале 2013 г. из-за недостаточного количества данных о его эффективности и безопасности, однако компания продолжает открытые исследования препарата у больных с диагнозом МЭ/СХУ и низкой активностью натуральных киллеров.

Группа исследователей из Стэнфордского университета под руководством профессора J.G. Montoya при обследовании 200 пациентов с МЭ/СХУ и 400 подобранных по возрасту и полу здоровых добровольцев идентифицировала несколько провоспалительных цитокинов, активность которых коррелировала с тяжестью состояния. Сам профессор Монтоа считает, что хороший дозозависимый терапевтический ответ на противовирусные и биологические препараты (моноклональные антитела и другие иммуномодуляторы) подтверждает правильность гипотезы об иммунопосредованном патогенезе СХУ.

Аномальный воспалительный ответ на обычные инфекционные агенты, скорее всего, генетически детерминирован. Вирусы и другие микроорганизмы, которые выделяют у пациентов с СХУ, – Эпштейна-Барр, HHV-6, *Coxiella burnetii* (возбудитель Ку-лихорадки), вирус Росс-Ривера (распространен в Австралии), а также некоторые энтеровирусы – не могут быть полностью эрадицированы иммунной системой даже здорового человека, а некоторые из них способны инфицировать центральную нервную систему и вызывать хронический энцефалит низкой активности, который становится биологической основой СХУ.

Тем не менее во многих исследованиях биомаркеров СХУ до сих пор не выявлено

надежных и доступных диагностических тестов для практического применения. В статье «СХУ: настоящее и будущее биомаркеров для диагностики» (D.B. Fischer, A.H. William, A.C. Strauss et al., 2014) проанализирован диагностический потенциал некоторых биомаркеров, ассоциированных с неврологическими и иммунологическими компонентами МЭ/СХУ. Как отмечают авторы, проблема практической имплементации исследовательских данных обусловлена несколькими факторами: небольшим размером выборок пациентов, гетерогенностью критериев отбора участников исследований и схожестью нарушений, выявляемых при СХУ и других заболеваниях. Кроме того, диагностические методы, которые применялись в некоторых исследованиях, такие как функциональная МРТ и цитометрия, являются слишком дорогостоящими и трудоемкими, что затрудняет их широкое использование в клинической практике.

Клинические подходы

Даже при отсутствии специфических лабораторных тестов врачи могут оказать помощь пациентам, установив диагноз на основании данных анамнеза и симптоматики. При опросе 256 больных, проведенном инициативной группой по изучению МЭ/СХУ (Solve ME/CFS Initiative), большинство участников сообщили о том, что посетили более четырех специалистов, прежде чем им был установлен диагноз СХУ. У 36% опрошенных до момента постановки диагноза прошло 1-5 лет, у 21% – 5-10 лет, у 12% – более 10 лет.

Многие пациенты с МЭ/СХУ – до 78% по наблюдениям A.L. Komaroff и соавт. – могут точно указать момент начала заболевания, обозначив его как гриппоподобное состояние, от которого они впоследствии не могли выздороветь. Это позволяет отличить МЭ/СХУ от других хронических заболеваний, сопровождающихся патологической усталостью. Например, анергия является одним из основных симптомов депрессивных расстройств, однако больные депрессией на вопрос о том, когда началось их недомогание, обычно отвечают неопределенно. В качестве дифференциальной диагностики также можно спросить пациента, что бы он сделал, если бы вдруг выздоровел. Депрессивные пациенты, как правило, не могут ответить из-за апатии, безынициативности, растерянности, отсутствия цели в жизни. Люди, страдающие МЭ/СХУ, наоборот, стремятся улучшить свое здоровье и повысить работоспособность. Они всегда озабочены и фрустрированы своим состоянием. «Безусловно, депрессия может развиваться и в результате продолжительного течения заболевания СХУ, но, по нашим наблюдениям, это происходит достаточно редко», – комментирует профессор A.L. Komaroff.

Несмотря на то что до настоящего времени специфического лечения СХУ не разработано, существует много подходов, позволяющих облегчить отдельные симптомы, такие как мышечная боль, расстройство сна, желудочно-кишечный дискомфорт. Некоторые авторы предлагают рекомендации по самоконтролю для предотвращения состояний резкого истощения (разбитости) после нагрузок, так называемый энергосервизирующий подход, при котором используется комбинация релаксационных техник и рациональное планирование циклов работы и отдыха (L.A. Jason, M. Brown, A. Brown et al., 2013).

Данные относительно эффективности когнитивно-поведенческой психотерапии и дозированных физических упражнений противоречивы. Пациенты могут не воспринять психотерапевтический подход, поскольку уверены, что их заболевание не связано с психологическими проблемами. Широко цитируемое исследование PACE

продемонстрировало пользу обоих подходов (P.D. White, K.A. Goldsmith, A.L. Johnson et al., 2011), но впоследствии оно было раскритиковано большинством ученых, занимающихся проблемой МЭ/СХУ, из-за несовершенства дизайна и критериев отбора пациентов. Кроме того, не исключена предвзятость при оценке результатов, поскольку исследование частично финансировалось правительственным агентством Великобритании, которое распределяет компенсационные выплаты по нетрудоспособности, а некоторые исследователи имели связи со страховыми компаниями. Некоторые эксперты рекомендуют пациентам с МЭ/СХУ умеренные физические упражнения для профилактики детренированности и, возможно, повышения адаптации, но предупреждают, что на само заболевание эти меры не влияют.

Международная ассоциация изучения МЭ/СХУ (IACFSME) регулярно издает и обновляет брошюру по данной проблеме для клиницистов, которая содержит данные об этиологии, патогенезе, диагностике и лечению МЭ/СХУ, хотя не имеет статуса официального клинического руководства. Последнее издание (ME/CFS: A Primer for Clinical Practitioners) выпущено в 2014 г. и доступно на английском языке на сайте www.iacfsme.org.

Перспективы и направления исследований

СХУ все еще остается экзотическим диагнозом, и ему не уделяется достаточного внимания со стороны научного сообщества. В США насчитывается всего около двух десятков ученых, которые занимаются проблемой МЭ/СХУ, поэтому бюджетное финансирование исследований, по меркам этой страны, довольно скромное. Национальными институтами здоровья США на исследования по изучению СХУ выделено 5 млн долларов. Для сравнения, 115 млн долларов выделено в этом году на исследования по проблеме рассеянного склероза, которым болеют около 400 тыс. американцев, 3 млрд долларов – на исследования ВИЧ/СПИД с примерно такими же показателями распространенности. В то же время, по оценкам упомянутых в этом материале экспертов, МЭ/СХУ страдают около 1 млн американцев. Ряд исследований новых препаратов для лечения СХУ спонсирует FDA, но большинство научных работ по этой проблеме в последние годы выполнено за счет средств частных фондов. В генетических, протеомных и других исследованиях накоплены интересные данные, однако требуется их подтверждение на больших выборках пациентов. Не изучены подходы к оказанию помощи наиболее тяжелым и дезадаптированным больным, которые практически не выходят из дома. Большинство данных получено в исследованиях у пациентов, которые могли выполнять нагрузочные тесты. Вместе с тем, как считает профессор R.W. Davis, именно у тяжелых больных биологические причины СХУ более выражены и их легче определить и изучить. Как и при других хронических заболеваниях со сложным патогенезом, в самых тяжелых случаях врач располагает достаточно большим объемом клинической и лабораторной информации. Для обоснования актуальности проблемы и получения государственного финансирования, которое выделяется пропорционально количеству реальных исследований, члены инициативной группы по МЭ/СХУ планируют расширение исследовательских программ с привлечением большего количества заинтересованных специалистов.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Комментарий украинского специалиста по проблеме СХУ читайте на стр. 44.

