

Український неврологічний журнал

№ 1
2006

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Засновники

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця
Центр науково-медичної інформації
та спеціалізованих видань «ВІТ-А-ПОЛ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 11357-230Р від 19.06.2006 р.
Рекомендовано Вченою Радою НМУ
ім. О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 3-ВР від 17.11.2006 р.

Видавець

Центр науково-медичної інформації та
спеціалізованих видань «ВІТ-А-ПОЛ»

Періодичність 4 рази на рік

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Ум. друк. арк. 13,02
Замовлення № 0106N

Редакція

01030 Київ, вул. М. Коцюбинського, 8А.
Тел.: (044) 465-30-83, 278-46-69, 406-29-13
E-mail vitapol@i.com.ua

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Коректор

Н. А. Бучель

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ) П. Г. Костюк (Київ)
Ю. І. Головченко (Київ) В. П. Лисенюк (Київ)
Г. М. Драннік (Київ) О. К. Напрєєнко (Київ)
В. Г. Коляденко (Київ) В. З. Нетяженко (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ) С. П. Московко (Вінниця)
В. І. Боброва (Київ) Т. І. Негрич (Львів)
І. А. Григорова (Харків) С. С. Пшик (Львів)
Н. М. Грицай (Полтава) І. З. Самосюк (Київ)
В. М. Єфіменко (Донецьк) Г. Г. Скибо (Київ)
І. М. Карабань (Київ) О. В. Ткаченко (Київ)
О. А. Козьолкін (Запоріжжя) В. І. Цимбалюк (Київ)
М. І. Лісяний (Київ) С. І. Шкробот (Київ)

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори,
за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці

Передрук опублікованих статей можливий
за згоди редакції та з посиланням на джерело



Шановні читачі!

Радий вітати вас на сторінках нового науково-практичного видання — «Українського неврологічного журналу». Його засновником виступив Національний медичний університет імені академіка О.О.Богомольця — один з найстаріших медичних вузів країни, який восени цього року відзначив своє 165-річчя. Наш навчальний заклад не лише готує кваліфікованих лікарів, він потужно розвивається як багатопрофільний науково-дослідницький центр вітчизняної медичної галузі. Адже якість підготовки фахівців багато в чому залежить від рівня саме науково-дослідної роботи, запровадження її результатів у процес викладання та лікувально-профілактичну практику.

Перспективні наукові школи результативно працюють сьогодні у багатьох напрямках фундаментальної та клінічної медицини. До таких пріоритетів належить і неврологія. Враховуючи загальновідому статистику захворювань нервової системи серед населення України, ми й надалі приділятимемо особливу увагу розвитку неврології як науки, удосконаленню її викладання, впровадженню найновіших досягнень у цій галузі.

Сподіваюсь, що новий фаховий журнал стане справжнім інформаційним джерелом для науковців, лікарів-практиків, студентів, сприятиме активізації наукових досліджень і водночас якнайповніше висвітлюватиме здобутки вітчизняної та світової медичної науки в галузі неврології.

*З побажанням творчих успіхів
Ректор Національного медичного університету
імені академіка О.О.Богомольця,
член-кореспондент АМН України, професор*

В.Ф. Москаленко



Шановні колеги!

Вітаю вас з виходом «Українського неврологічного журналу»!

Поява такого видання засвідчує зростаючу потребу української медичної спільноти в інтенсивному обміні інформацією як національного, так і міжнародного рівня.

Сподіваюся, що даний журнал сприятиме об'єднанню наукового потенціалу регіональних неврологічних шкіл України з метою вироблення і утвердження єдиних підходів у діагностиці, лікуванні та профілактиці неврологічних хвороб.

Щиро бажаю редакційному колективу «Українського неврологічного журналу» успішного виконання поставлених завдань!

*Головний позаштатний невролог
МОЗ України,
доктор медичних наук, професор*

Т.С. Міщенко



Шановні колеги!

Хочу представити вам перший номер «Українського неврологічного журналу». Ми пишаємося, що засновником його виступив Національний медичний університет — один з найстаріших вищих учбових закладів України, який у цьому році відсвяткував свій 165-річний ювілей. Створений як медичний факультет Імператорського університету Святого Володимира з 10 кафедр, на яких у 1841 році навчалися 29 студентів, пройшовши етап з'єднання з жіночим медичним інститутом і медичним факультетом Українського державного університету з утворенням Київського медичного інституту у 20-х роках минулого сторіччя, сьогодні Національний медичний університет — провідний навчальний, науко-

вий та лікувально-профілактичний центр України, в якому на 80 кафедрах навчаються більше 7 тисяч студентів з різних країн світу.

Саме в стінах цього університету О.П. Вальтер вперше довів участь симпатичної нервової системи у регуляції тонуусу кровоносних судин, В.О. Бец відкрив і описав гігантські пірамідні клітини п'ятого шару кори головного мозку. Після тривалого періоду викладання неврології у вигляді окремих лекцій, у 1884 році була заснована кафедра нервових і душевних хвороб, а у 1903 році з неї виділена самостійна кафедра неврології, яку очолив відомий фахівець професор М.М. Лапінський і яка в наш час посідає гідне місце серед неврологічних кафедр України. Чимало видатних неврологів працювали або починали свій шлях на цій кафедрі. Один із засновників Київської школи неврологів, академік Б.М. Маньківський, працюючи на кафедрі, вивчав найрізноманітнішу неврологічну патологію і на багато років наперед визначив головні напрямки наукових розробок.

Потрібно зауважити, що розвиток Київської неврологічної школи відбувався у тісному зв'язку з іншими школами провідних медичних університетських центрів України — Харкова, Одеси, Дніпропетровська, Львова, Донецька. Спільна робота з надання допомоги неврологічним хворим, створення підручників і програм викладання неврології, робочі зустрічі на науково-практичних семінарах і конгресах — це та багато інших видів спільної роботи давно поєднали неврологів різних регіонів України. «Український неврологічний журнал» — ще одна можливість працювати разом.

Невропатологи давно очікували журнал, який став би місцем дискусій, обміну досвідом, подання власних спостережень і розробок. Разом з тим ми прагнемо, щоб в майбутньому журнал став неврологічним альманахом, поєднавши різні аспекти неврології та невропатології: фундаментальні експериментальні дослідження в галузі нейронаук, висвітлення перспективних напрямків діагностики та лікування неврологічних захворювань — як медикаментозних, так і нейрохірургічних або нетрадиційних, лекції з різних проблем неврології, описання клінічних спостережень тощо.

Дякуємо всім, хто підтримав вихід нового видання, і запрошуємо неврологів, практичних лікарів, науковців, які працюють у галузі нейронаук, до плідної співпраці, щирого спілкування і нових відкриттів на сторінках «Українського неврологічного журналу».

Л.І. Соколова,
Головний редактор
доктор медичних наук, професор кафедри нервових хвороб
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Привітання

Вступне слово редактора

ДО ПРОБЛЕМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

7 Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в невропатології

I.C. ЗОЗУЛЯ, В.I. БОБРОВА

Acute disorders of cerebral circulation as a critical condition in neurology
I.S. ZOZULIA, V.I. BOBROVA

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

13 Клініко-нейровізуальні особливості та їхні патоморфологічні еквіваленти при повторних гострих порушеннях мозкового кровообігу за ішемічним типом

О.В. ТКАЧЕНКО, Л.М. ДУПЛЯК, С.Г. ГИЧКА

Clinico-neurovisual peculiarities and their pathomorphological equivalents in repeated acute ischemic cerebral circulation impairments
O.V. TKACHENKO, L.M. DUPLYAK, S.G. GICHKA

19 Особенности биоэлектрической активности головного мозга у больных с внутримозговыми геморрагиями подкорковой локализации в острый период заболевания

A.A. КОЗЕЛКИН, С.А. КОЗЕЛКИНА

Peculiarities of bioelectrical cerebrum activity in patients with intracerebral hemorrhages of subcortical location at acute period of disease
A.A. KOZELKIN, S.A. KOZELKINA

27 Вплив різних способів лікування на клінічний перебіг захворювання та ендотелійзалежний фактор оксид азоту у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією II ст. на тлі гіпертонічної хвороби II ст.

К.А. ТАРЯНИК, Н.М. ГРИЦАЙ, В.П. МИЩЕНКО, І.В. МИЩЕНКО

Influence of different treatment methods on clinical course and endothelium dependent nitric oxide factor in patients with dyscirculative encephalopathy of the first stage against the background of the hypertension of the second stage
K.A. TARYANYK, N.M. GRYTCAI, V.P. MISTCHENKO, I.V. MISTCHENKO

32 Стан оксидантно-антиоксидантної системи в осіб молодого віку залежно від давності й характеру перенесеної черепно-мозкової травми

I.A. ГРИГОРОВА, Н.О. НЕКРАСОВА, С.М. ГРИГОРОВ

The free-radical processes and antioxidant protection in young patients depending on remoteness and character of traumatic brain injury
I.A. GRYGOROVA, N.O. NEKRASOVA, S.M. GRYGOROV

36 Погляд на проблему неврологічних проявів при хронічній алкогольній інтоксикації

С.І. ШКРОБОТ, Л.С. МІЛЕВСЬКА-ВОВЧУК

The problem of neurological signs at chronic alcoholic intoxication
S.I. SHKROBOT, L.S. MILEVSKA-VOVCHUK

39 Использование магнитнорезонансной спектроскопии (*in vivo* ¹H MRS) в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма

Н.В. КАРАБАНЬ, З.З. РОЖКОВА

*MRI spectroscopy (*in vivo* ¹H MRS) when differentiating Parkinson's disease and parkinsonian syndromes*
N.V. KARABAN, Z.Z. ROSHKOVA

47 Синдром умеренных когнитивных нарушений (mild cognitive impairment) у лиц старшего возраста

Н.Б. МАНЬКОВСКИЙ, Н.Ю. БАЧИНСКАЯ, В.А. ХОЛИН, К.Н. ПОЛЕТАЕВА

Mild cognitive impairment in elderly patients
N.B. MANKOVSKY, N.YU. BACHYNSKAYA, V.A. HOLIN, K.N. POLETAEVA

54 Особенности вызванной биоэлектрической активности головного мозга у больных гипотиреозом

Т.М. МЕЛЬНИК

Features of the evoked bioelectrical activity of the brain in patients with hypothyroidism
T.M. MELNYK**59 Динамика цитокинов и других показателей иммунитета у больных с острыми воспалительными демиелинизирующими полиневропатиями**

В.Н. ЕФИМЕНКО, С.К. ЕВТУШЕНКО, М.В. ЕФИМЕНКО, С.В. ЗЯБЛИЦЕВ

Dynamics of cytokines and other indicators of immunity in acute inflammatory demyelinating polyneuropathies
V.N. YEFIMENKO, S.K. YEVTUSHENKO, M.V. YEFIMENKO, S.V. ZYABLITSEV**64 Некоторые клинико-хирургические сопоставления при травматических повреждениях локтевого нерва на разных уровнях**

В.И. ЦЫМБАЛУК, Л.А. ДУНАЕВСКАЯ, М.А. ЕНИКЕЕВ

Clinical-surgical comparisons under ulnar nerve traumatic injuries of different levels
V.I. TSIMBALUK, L.A. DUNAEVSKAYA, M.A. ANIKEEV**68 Дослідження здатності до руйнування основного білка мієліну та ДНК в імуноглобулінів G із плазми крові хворих на розсіяний склероз**

Т.І. НЕГРИЧ, М.Я. ХАВУНКА, М.О. СТАРИКОВИЧ, Ю.Я. КИТ, Р.С. СТОЙКА

Study of ability to destroy DNA and myelin basic protein in immunoglobulin G of blood plasma of multiple sclerosis patients
T.I. NEGRYCH, M.Ya. KHAVUNKA, M.O. STARYKOVYCH, Yu.Ya. KIT, R.S. STOIKA**ЛЕКЦІЇ****76 Неврологические аспекты закрытой черепно-мозговой травмы**

Л.И. СОКОЛОВА, А.Н. ХОНДА

Neurological aspects of a closed craniocerebral injury
L.I. SOKOLOVA, A.N. HONDA**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ****86 Структурні зміни в гіпокампі при експериментальній ішемії мозку**

Г.Г. СКИБО, Т.М. КОВАЛЕНКО, І.О. ОСАДЧЕНКО, О.М. ЦУПИКОВ, Т.А. ПІВНЕВА

Structural changes of hippocampus area after experimental ischemia of the brain
G.G. SKIBO, T.M. KOVALENKO, I.O. OSADCHENKO, O.M. TSUPYKOV, T.A. PIVNEVA**93 Функциональная активность фагоцитирующих клеток мозга при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите и его терапии клетками аллогенного головного мозга**

Н.И. ЛИСЯНЫЙ, Л.Н. БЕЛЬСКАЯ, О.В. МАРКОВА

Functional phagocyte cerebrum cells activity under experimental allergic encephalomyelitis and its therapy by means of allogenic cerebrum cells
N.I. LISYANYI, L.N. BELSKAJA, O.V. MARKOVA**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ****100 Фітотерапія у комплексному лікуванні хворих з ішемією головного мозку**

Є.Л. МАЧЕРЕТ, Г.М. ЧУПРИНА, Р.В. СУЛІК, О.О. КОРКУШКО

Phytotherapy in complex treatment of patients with cerebral ischemia
E.L. MACHERET, G.M. CHUPRYNA, R.V. SULIK, O.O. KORKUSHKO**106 Застосування антигомтоксичної терапії у хворих на розсіяний склероз з герпесвірусною персистенцією**

Л.И. СОКОЛОВА, Г.О. КРУГЛЯК

Application of antihomotoxic therapy in patients with disseminated sclerosis with herpes viral persistency
L.I. SOKOLVA, G.O. KRUGLIAK**111 Оголошення****112 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



І.С. ЗОЗУЛЯ, В.І. БОБРОВА

Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, Київ

Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в невропатології

На підставі результатів обстеження та лікування 3500 хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК), з яких 48 % були у критичному стані, автори характеризують основні причини виникнення критичних станів при ГПМК, описують клінічні синдроми цих станів, стратегію інтенсивної терапії ішемічного інсульту в критичному стані, основи базисної терапії у разі ішемічного та геморагічного інсультів і тактику диференційованого лікування ішемічного інсульту.

Ключові слова: гострі порушення мозкового кровообігу, геморагічний, ішемічний інсульт, критичні стани, базисна та диференційована терапія.

Критичні стани у пацієнтів можуть виникати при різних неврологічних захворюваннях: цереброваскулярних, демієлінізуючих, запальних, токсичних ураженнях центральної нервової системи, травмах, епілепсії, міастенії, нейросніді, пухлинах головного мозку. Ці стани потребують ширшого впровадження інтенсивної терапії в клінічну неврологічну практику. Дана патологія потребує поєднання зусиль неврологів, нейрореаніматологів, реаніматологів, терапевтів, у разі необхідності — нейрохірургів. У таких випадках неприпустима втрата часу при діагностиці та наданні екстреної медичної допомоги.

До критичних станів у невропатології належать: тяжкий перебіг ішемічного і геморагічного інсультів [2, 4], ізольованої або змішаної черепно-мозкової травми, токсичних та післягіпоксичних енцефалопатій, запальних захворювань центральної нервової системи (менінгітів, енцефалітів, лейкоенцефалітів), висхідний енцефаломієлополірадикулоневрит, тяжкі неврологічні розлади при соматичних захворюваннях (цукровому діабеті, захворюваннях печінки, нирок, крові) [9]. Таким чином, будь-які захворювання нервової системи або соматичні захворювання у разі їх тяжкого перебігу можна розглядати як критичні стани неврологічного генезу.

До класифікації неспецифічних синдромів порушень гомеостазу при критичних станах неврологічного генезу включено і мозкові інсульти [3, 9].

Основними синдромами в клініці неврологічних критичних станів є такі:

- гіпоксичний;
- порушення гемодинаміки;
- порушення водно-електролітного гомеостазу;
- ендогенної інтоксикації;
- порушення кислотно-основного стану;
- больовий;
- внутрішньочерепної гіпертензії;
- порушення свідомості;
- гемостазапатичний;
- нейроендокринних порушень.

При критичних станах у невропатології головним завданням є максимально рання та ефективна корекція розладів життєво важливих функцій, таких як дихання, системна гемодинаміка, водно-електролітний баланс. Для цього використовують сучасні реанімаційні технології, апарати штучної вентиляції легень, тривалий інструментальний і біохімічний моніторинг усіх параметрів гомеостазу [1, 2, 8, 9].

Успіх лікування хворого в критичному стані можливий тільки за певних умов: високої кваліфікації лікаря, достатнього рівня технічної та медикаментозної забезпеченості, наявності вичерпної інформації про стан пацієнта [4, 6, 8]. Не можна лікувати хворого, якщо лікар не розуміє, що з ним, неможливо допомогти пацієнту, якщо немає чим його лікувати.

Ми проаналізували результати обстеження та лікування 3500 хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК), що перебували на лікуванні в нейросудинній клініці Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, яку очолює чл.-кор. АМН України, д-р мед. наук проф. М.Є. Поліщук. Обстеження проведено за допомогою всіх сучасних методів. 96 % пацієнтів госпіталізовано каретами швидкої медичної допомоги: у період терапевтичного вікна (перші 3—6 год після інсульту) — 87 %, до 10 годин — 10 %, до однієї доби — 3 %.

Сьогодні ГПМК розглядають як один з найтяжчих критичних станів. За нашими даними, 48 % пацієнтів були у критичному стані. Хворі були умовно розподілені на дві групи: ті, які вижили, і ті, які померли. За даними кореляційного аналізу встановлено, що летальні наслідки були пов'язані зі ступенем порушення свідомості, наявністю дисфагії, великого розміру інфаркту мозку, підвищеного лейкоцитозу та високої концентрації фібриногену, гіперглікемії, гіпертермії, соматичних ускладнень.

Клінічні синдроми критичних станів, що виявлялися у хворих з ГПМК, зумовлювали тяжкість перебігу захворювання, його наслідки, ступінь післяінсультної інвалідації. Це, по-перше, синдроми, пов'язані з гіпоксичними системними та церебральними розладами: синдром респіраторної та гемодинамічної гіпоксії, гіпоксії малого серцевого викиду, гіпоксії підвищеного судинного опору, капілярно-клітинної гіпоксії, оксидантного стресу.

Синдроми гіпоксії та ішемії у хворих з ГПМК є одними із найтяжчих, вони зумовлюють появу і прогресування як первинних функціонально-морфологічних церебральних порушень, так і вторинних постгіпоксичних і постішемічних порушень, насамперед набряку мозку, порушень церебральної ауторегуляції. Гіпоксичні синдроми мали місце у 45 % хворих за ішемічним (II) і геморагічним (PI) інсультами. Вони виникають на тлі поглиблення порушень мікроциркуляції у разі приєднання дихальних порушень. Наприклад, гемодинамічний ішемічний інсульт у всіх випадках є результатом розвитку синдромів порушення гемодинаміки, серцево-судинної недостатності, волемічних порушень.

При тяжких мозкових інсультах у 45 % випадків виникає синдром поліорганної недостатності (СПОН) і трофічної дізрегуляції [8, 9], що є головною причиною летальних наслідків або тяжкої інвалідації.

Поліорганна недостатність — це соматоневрологічні розлади, такі як системна гіперметаболічна гіпоксія, цитотоксичний ендотоксикоз, вторинні блокади мікроциркуляції, прогресуючий синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром), серцева і судинна недостатність, гіповолемія. СПОН виникає в результаті дезадаптації та втрати мозком регуляторно-трофічних функцій, ураження підкіркових утворень, таламуса й

лімбікоретикулярних структур. Це призводить до трофогенної дизрегуляції та мультиорганичних розладів [9]. Саме цими провідними факторами патогенезу зумовлені більшість нейрональних морфологічних і функціональних церебральних та соматичних розладів при критичних станах неврологічного генезу і зокрема ГПМК.

Приєднання до інсульту СПОН проявляється раннім або відстроченим комплексом соматичних розладів: системною запальною реакцією, гнійно-запальними процесами, трофічними розладами, респіраторним дистрес-синдромом, шлунково-кишковими розладами (стресова виразка, геморагічний синдром), ендотеліальною й печінково-нирковою недостатністю.

Порушення свідомості також є одним з провідних клінічних синдромів критичних станів при ГПМК як результат локальних та дифузних церебральних порушень і системних розладів гомеостазу. Рівень порушення свідомості є важливим показником ступеня тяжкості ГПМК і цінним прогностичним показником.

Великий об'єм ураження головного мозку спричиняє більш тяжку картину інсульту і несприятливі наслідки. У випадку локалізації ураження у стовбурі навіть невеликі ураження приводять до критичного стану й летального наслідку.

Таким чином, церебральний інсульт з цілковитою підставою можна розглядати як особливий вид критичних станів.

Стратегія інтенсивної терапії ішемічного інсульту в критичному стані

Терапія ГПМК — один з найбільших і складних аспектів терапії критичних станів. Наявність поліорганних розладів при ГПМК робить таку терапію не завжди ефективною.

Стратегія інтенсивної терапії ГПМК у критичному стані повинна передбачати:

1. Корекцію вітальних функцій.
2. Підтримку регіонарного (церебрального) гомеостазу (енергетичного, водно-електролітного, кисневого), боротьбу з набряком мозку тощо.
3. Підтримку системного та імунологічного гомеостазу.
4. Оптимізацію строків проведення патогенетичної терапії при II і PI, а саме — проведення цереброберігаючих терапевтичних заходів у період терапевтичного вікна при II або нейрохірургічних заходів — при PI.

Основна мета проведення патогенетичної терапії в оптимальний термін — це забезпечення:

- відновлення мозкового кровотоку;
- купування або компенсації генералізованих патологічних процесів, що призвели до розвитку інсульту;
- зменшення морфофункціональних порушень, зумовлених ураженням церебральних структур, тобто зменшення нейронального ураження.

Адекватний об'єм допомоги можна забезпечити тільки при поєднаній і диференційованій терапії, що охоплює кілька рівнів: нейрональний, органний, організмовий.

Базисна терапія

Базисна терапія інсультів спрямована на купування розладів або повне протезування життєво - важливих функцій: дихання, системної гемодинаміки, підтримку буферних і детоксикуючих систем, системного й регіонарного гомео- і гемостаза, адекватного водно-електролітного та білкового балансів.

Базисну терапію II потрібно розпочинати відразу після встановлення діагнозу ГПМК, а також у тому випадку, коли діагноз не встановлений, відсутнє нейровізуалізаційне підтвердження. Базисна терапія ГІ проводиться при максимально точному діагнозі (на основі даних комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, LP), ранній консультації нейрохірурга та повторній — у динаміці.

У разі наростання церебральної компресії та вогнищевої симптоматики необхідно ставити питання про термінове або відстрочене нейрохірургічне лікування.

Основні засоби та методи інтенсивної терапії мозкового інсульту

1. Стабілізація перфузії тканин організму та церебральної перфузії.

1.1. Методи корекції:

- стабілізація показників артеріального тиску до величини, яка на 10 мм рт. ст. вища за робочі для конкретного пацієнта, але ніколи не нижча за 100 мм рт. ст.;
- активація транскапілярного обміну шляхом стабілізації гідродинамічного тиску та підвищення онкотичного тиску в плазмі крові з використанням гіповолемічної гемодилуції.

1.2. Препарати для корекції:

- ізоволемічна гемодилуція з допомогою декстранів, колоїдних і кристолоїдних розчинів із підтримкою гематокриту на рівні 30—35 %, загального білка — на рівні 65 г/л;
- при гіпердинамічному синдромі призначають німотоп 50 мл в/в, повільно;
- гіпотензивні препарати.

1.3. Відновлення кисневого балансу:

- підтримка показників газового складу крові на рівні 80 мм рт. ст. рO₂, концентрації гемоглобіну — на рівні 130—140 г/л.

1.4. Нормалізація кровообігу, в тому числі регіонарного, мікроциркуляції, реологічних властивостей крові:

- проведення гіповолемічної гемодилуції (декстрини, колоїдні розчини, альбумін — до досягнення величини гематокриту < 35 %);
- призначення низькомолекулярних гепаринів;
- антикоагулянтна терапія (гепарин 10 000—25 000 од./добу, фраксипарин, клексан);

- призначення реопротекторних препаратів (реополіглюкін, реомакродекс);
- призначення антиагрегантів (трентал 20 мл/добу, дипіридабол, актовегін 400—800 мл/добу).

1.5. Підсилення скоротливої функції міокарда:

- призначення серцевих глікозидів, альфа-адремоміметиків, допаміну (за необхідності).

1.6. Корекція порушеного кислотно-основного складу та водно-енергетичного балансу:

- застосування збалансованої інфузійної терапії при добовій потребі 30—40 мл/кг маси (тобто не менше 2,5 л в сукупності з втратою).

1.7. Протинабрякова терапія, нормалізація температури тіла, вмісту цукру в крові.

2. Профілактика порушень і корекція коагулюючих показників крові.

2.1. Профілактика та корекція порушень з боку ендотелію судин і агрегації формених елементів:

- використання ацетилсаліцилової кислоти в дозі 0,5—1 мг/кг у вигляді 0,3 % розчину, дипіридаболу в дозі 0,3 мг/кг в/в, дицинону до 1000 мг/добу, кардіомагнілу 50—150 мг/добу.

2.2. Для руйнування уже сформованих агрегатів:

- застосування реополіглюкіну в дозі 7 мг/кг на добу в/в.

2.3. Для інгібування гострого фібринолізу:

- використання інгібіторів протеолізу і фібринолізу (трасилол, контрикал у дозі 60 000 — 100 000 од в/в крапельно).

3. Профілактика й корекція вторинних гнійно-септичних ускладнень.

3.1. Застосування препаратів людського імунoglobуліну, антистафілококового імунoglobуліну.

3.2. Стимуляція імунної системи:

- застосування імунoglobулінів (продігіозану, левамізолу, декарису);
- використання сучасного імунomodулятора — циклоферону.

3.3. Рання антибіотикотерапія:

- з 1—2-ї доби у разі наявності ускладнень з урахуванням віку, супутньої легеневої патології (після посіву крові на флору й чутливість).

4. Підтримка енергетичного статусу клітин у зоні ішемії та мозку в цілому:

- застосування антиоксидантів у максимально ранні строки від початку захворювання — цитіколін 500 мг/добу в/в, цитофлавін 10—20 мл на добу впродовж 5—7 днів, реамберин 400—800 мл/добу впродовж 3 днів, мексидол 300 мг/добу; актовегін 800 мг/добу, аскорбінова кислота > 15 мл/добу, вітамін Е 4 мл/добу в/в.

5. Пряма нейропротекція:

- енергокоректори та антиоксиданти: цитіколін, цитофлавін, реамберин, актовегін, мексидол у наведених вище дозах;

- гліатилін по 2—4 г/добу в/м або в/в крапельно впродовж 5—10 діб;
- ноотропіл 12 г/добу (в найгострішому періоді інсульту);
- гліцин 1 г сублінгвально (у разі легкого перебігу інсульту без ознак пригнічення свідомості);
- семакс 6 мг двічі на добу інтраназально;
- церебралізін по 30 мл/добу в/в;
- інстенон 4 мл/добу в/в 5—10 днів.

Корекція дихальних порушень

Корекцію дихальних порушень проводять відповідно до загальних основних принципів:

- 1) постійна підтримка прохідності дихальних шляхів;
- 2) видалення сектору із дихальних шляхів;
- 3) проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ) у разі пригнічення спонтанного дихання;
- 4) боротьба з інфекцією і вжиття заходів для профілактики її виникнення;
- 5) профілактика та лікування набряку легень;
- 6) профілактика та лікування респіраторного дистрес-синдрому.

Постійна підтримка прохідності дихальних шляхів здійснюється за допомогою повітроводів або інтубації трахеї. До фізичних методів належать: дренажне положення хворого, масаж, ручне притискання грудної клітини, кашель. Додаткову оксигенацію забезпечують за допомогою носового катетера.

ШВЛ показана і повинна проводитись при фармакологічно некурабельному пригніченні спонтанного дихання. У разі наявності у пацієнта курабельної інтрацеребральної патології та при проведенні ШВЛ лікар повинен визначити параметри вентиляції, які встановлюються індивідуально для кожного пацієнта: режим вентиляції, дихальний об'єм, частота дихання, концентрація кисню. Ці заходи проводяться неврологом разом з реаніматологом.

Стабілізація розладів системної гемодинаміки у хворих з ішемічним інсультом

При ГПМК найчастіше спостерігається застійна серцева недостатність, яка характеризується підвищенням діастолічного тиску та звуженням периферичних судин. Для корекції цієї патології використовують вазодилататори (ніфедипін, коринфар, адалат, німотоп). Для зниження перенавантаження серця застосовують нітрати (іzosорбід динітрат по 20—40 мг три-чотири рази на добу). Для лікування серцевої недостатності призначають препарати групи ангіотензинперетворюючого ферменту (каптоприл, рамиприл, еналаприл, діротон).

Для купування гіпертонічного кризу використовують нітропрусид натрію 0,25 — 1,0 мг/кг на 1 хв в/в, нітрогліцерин 5—100 мкг/хв в/в, еналаприл 1,25—5 мг кожні 6 год в/в, фенталамін 5 — 15 мг/в/в, пентамін 0,2—0,75 мл в 20 мл натрію хло-

риду в/в, клонідин 0,1—0,2 мг в/в поступово або 0,15—0,30 мг перорально, ніфедипін 5—20 мг перорально сублінгвально.

Провідним засобом для лікування хронічної серцевої недостатності є серцеві глікозиди, що підвищують скоротливу функцію міокарда, ослаблюють передсердно-шлуночкову провідність, зменшують частоту серцевих скорочень (дигітоксин, целанід, дигоксин, строфантин, корглікон).

Корекція гемостазу і лікування ДВЗ-синдрому

ДВЗ-синдром є завжди вторинним і тому головним методом його профілактики або лікування є адекватна терапія ГПМК — підтримка адекватного об'єму циркулюючої крові для забезпечення церебральної перфузії та поліпшення церебральної мікроциркуляції. Цього досягають поліпшенням реологічних властивостей крові, зниженням її в'язкості та поліпшення току крові, підтриманням оптимального балансу між згортальними та протизгортальними властивостями крові.

У першій стадії ДВЗ-синдрому потрібно використовувати гепарин або низькомолекулярний гепарин (фраксипарин, клексан), декстриани (реополіглюкін, розчини амінокислот), свіжозаморожену або нативну плазму — 10 мл 20 % альбуміну. При призначенні гепарину слід пам'ятати, що пропуск навіть однієї дози гепарину може призвести до активації згортальної системи крові та рецидиву тромбоутворення. Особливістю низькомолекулярних гепаринів є нижча актикоагулянтна властивість, виражений протитромботичний ефект, відсутність необхідності частого лабораторного контролю. Середня добова доза при ГПМК становить 0,6—0,9 мл. Ефективним препаратом є варфарин — похідний кумарину. За кордоном його розглядають як «золотий стандарт». Фенілін сьогодні в світі не застосовують через токсичність його дії.

Антиагреганти

Основним препаратом із цієї групи залишається аспірин. Його недоліком є виражений негативний вплив на шлунково-кишковий тракт. Найкращим сучасним аналогом аспірину є кардімагніл, до складу якого входить і антацид, що захищає шлунково-кишковий тракт. Його доза становить від 50 до 150 мг/добу. Достатньо ефективний пентоксифілін (трентал), який запобігає агрегації тромбоцитів і призводить до дезагрегації. Дипіридамо́л також широко використовується в неврологічній практиці.

Стабілізація церебральної перфузії та водно-електролітного балансу.

Одним з ефективних методів корекції водно-електролітних зсувів у терапії критичних станів при ГПМК, в тому числі для лікування набряку мозку, є метод осмотерапії. Найкращим вважається вве-

дення гіперосмолярних розчинів манітолу. Проте такі розчини добре діють за умови цілісності ниркових каналців і відсутності гіповолемії. Для визначення стану ниркової системи проводять манітолову пробу. Якщо при введенні 10 % манітолу у дозі 200 мл за 3—5 хв діурез вище 40 мл/год, то ниркова недостатність функціональна, а якщо менше 30 мл/год — то органічна.

Для зниження внутрішньочерепного тиску манітол вводять у дозі 1,5—2 г/кг маси тіла впродовж не менше 30—40 хв. Показано його вводити кожні 6—8 год, щоб не виник «синдром віддачі».

Для нормалізації водно-електролітного і кислотно-основного балансу вводять різні розчини: полііонні — розчин Рінгера-Локка або фізіологічний, синтетичні колоїдні — розчин декстрану, желатину, інфуколу, натуральні колоїдні плазмозамінні — розчин людського альбуміну, свіжозамороженої або нативної плазми.

Для первинної інфузії з метою терапевтичної гемодилуції вводять сольові розчини натрію, натрій-вмісні кристалоїди, 0,9 % розчин хлориду натрію, розчин «нормосіль», іоностерил, лактосол, ацесоль, трисоль. Сьогодні в неврологічній практиці також використовують розчин гідроксиетилкрохмалю 6 % — інфузол, інфукол. Адекватна гемодилуція поліпшує як макро-, так і мікроциркуляцію.

Корекція оксидантного стресу при ГПМК в критичному стані

При ГПМК розвиваються комплексні функціонально-метаболічні порушення, в яких провідну роль відіграє зниження рівня макроергічних сполук — аденозинтрифосфату і креатинфосфату.

Головний мозок особливо чутливий до гіперпродукції вільних радикалів, особливо фосфоліпідів — головного субстрату перекисного окислення, а також олеїнової кислоти і заліза. Оксидантний стрес, що призводить до продукції вільних радикалів і деструкції мембран унаслідок активації фосфоліпідного гідролізу, має особливе значення для генезу ішемії, оскільки спричиняє спазм мозкових судин, порушення церебральної гемодинаміки (ауторегуляції) та прогресування постішемичного набряку.

Принципи антиоксидантної терапії

Фізіологічна антиоксидантна система включає систему внутріклітинних антиоксидантних ферментів, що протидіють оксидантному стресу. Детоксикація в цих структурах здійснюється глутатіонредуктазою, глутатінпероксидазою, глутатінтрансферазою.

Біологічні та хімічносинтезовані антиоксиданти поділяють на жиро- і водорозчинні. До антиоксидантів належать: аскорбінова кислота, церулоплазмін, вітамін Е, каротин, убіхінон, мексідол, цитіколін, цітохром С, антоксинат, гіпоксен, лімонтар, пробукол, фітофлавін, реамберин.

Використовують антиоксиданти з метою зменшення вираженості судинних постішемичних уражень головного мозку, досі їх дія ще не доведена.

Підтримка енергетичного статусу клітин при гіпоксії має принципове значення для реалізації великої кількості життєво важливих функцій. Корекція гіпоксичних розладів повинна проводитися комплексно із застосуванням препаратів, що забезпечують антигіпоксичний вплив на різні ланки патологічного процесу і, насамперед, на початкові етапи окисного фосфорилування, в якому провідну роль відіграє АТФ.

При критичних і термінальних станах ефекти гіпоксії, ішемії, розлади мікроциркуляції або ендотоксемії розвиваються внаслідок комплексної дії на різні сфери життєзабезпечення організму. Регуляція процесів життєзабезпечення та гомеостазу здійснюється вищими вегетативними центрами, ретикулярною формацією стовбура, зоровим горбом, ядрами гіпоталамуса, гіпофізом. Ці нейрональні структури керують діяльністю «основних робочих блоків» організму, таких як системи дихання, кровообігу, органів травлення, через рецепторний синаптичний апарат. Циклічні нуклеотиди, які є високоенергетичними сполуками, підтримують рецепторну функцію клітин. В умовах гіпоксії та енергодефіциту, який при цьому виникає, такі процеси порушуються.

Сьогодні є багато фармакологічних засобів, які підтримують енергетичний обмін нейронів в умовах гіпоксії та ішемії. Це нейропротектори — речовини, які захищають нервову клітину і мозок у цілому та сприяють збереженню їхнього функціонального стану. До них належать: пірацетам, актовегін, церероблізин, цитіколін.

Застосування нейропротекторів дає змогу забезпечити більш швидку активацію стану свідомості хворих у критичному стані, зменшити ймовірність розвитку поліорганної недостатності, знизити рівень летальності.

Таким чином, перелік основних лікувальних заходів базової інтенсивної терапії порушень мозкового кровообігу як основного виду критичних станів неврологічного генезу містить:

1) заходи, спрямовані на екстрену корекцію розладів життєво важливих функцій, таких як порушення дихання, системної гемодинаміки, детоксикаційних систем, гемостазу;

2) заходи, що сприяють купуванню порушень гомеостазу, які виникають у результаті інсульту — зниження внутрішньочерепного тиску, відновлення порушеного водно-електролітного балансу та кислотно-основного стану крові, запобігання виникненню інфекції, забезпечення купування вегетативної гіперреакції, спеціальне харчування;

3) комплекс заходів, спрямованих на відновлення порушених функцій головного мозку: методи метаболічного захисту або стимуляції функціональної та структурної нейрональної активності, які доз-

воляють зберегти мозок пацієнта як функціонуючий орган з найменшими ознаками дефіциту.

Проводити наведені вище заходи слід у такому порядку:

- 1) забезпечення адекватної оксигенації;
- 2) підтримка кровообігу;
- 3) боротьба із судомоми;
- 4) зниження внутрішньочерепного тиску;
- 5) відновлення водно-електролітного і кислотно-основного стану крові та ліквору;
- 6) антибіотикотерапія;
- 7) нормалізація харчування;
- 8) купування вегетативних гіперреакцій, психомоторного збудження, блювання, ікоти;
- 9) спеціальний догляд.

Проведення адекватної терапії ГПМК у нашій країні ускладнюється через організаційні проблеми. Весь спектр комплексної базової терапії церебрального інсульту, а також здійснення спеціалізова-

ного диференційованого лікування зазначеної категорії хворих (максимально ранньої гемодилуції та нейропротекції при ішемічному інсульті, нейрохірургічної допомоги — при геморагічному) можливі тільки в умовах блоків інтенсивної терапії або нейроблоків у відділеннях реанімації в багатопрофільних стаціонарах. Таким чином, актуальним є створення профільних неврологічних, нейрохірургічних і реабілітаційних відділень для лікування хворих з ГПМК.

Особливу увагу слід приділити догоспітальному етапу — швидкій та невідкладній медичній допомозі з персоналом, який має необхідну кваліфікацію з медицини невідкладних станів. Від рівня підготовки цього персоналу залежить надання термінової допомоги людям, які перебувають у критичному стані, з метою запобігання смерті та ускладнень хвороби. Своєчасна госпіталізація в спеціалізовані відділення в період терапевтичного вікна сприятиме лікуванню хворого та його виходу з критичного стану.

Література

1. Варлоу Ч.П., Денник М.С., Нейн Дж. и др. Инсульт: Практ. руководство для ведения больных.— СПб.: Политехника, 1998.— 629 с.
2. Віничук С.М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування // Мистецтво лікування.— 2004.— № 5.— С. 8—15.
3. Волошин П.В., Мищенко Т.С. К вопросу о классификации сосудистых заболеваний головного мозга // Укр. вісн. психоневрол.— 2002.— Т. 10, вип. 2 (31).— С. 12—17.
4. Григорова І.А. Клініко-параклінічні особливості ішемічного інсульту в гострому та резидуальних періодах // Укр. Вісн. психоневрол.— 2004.— № 4.— С. 22—28.
5. Дубенко Е.Г. Перспективы лечения сосудистых заболеваний мозга в XXI столетии // Укр. вісн. психоневрол.— 2002.— Т. 10, вип. 1 (30) (дод.).— С. 47.
6. Зозуля І.С., Боброва В.І., Зозуля А.І. Надання невідкладної медичної допомоги при гострій цереброваскулярній недостатності // Міжнар. Неврол. журн.— 2005.— № 1.— С. 60—63.
7. Мищенко Т.С., Здисенко І.В., Коленко О.І. та ін. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні // Укр. вісн. психоневрол.— 2005.— Т. 13, вип. 1 (42).— С. 23—28.
8. Поліщук М.Є. Заходи щодо попередження смертності та інвалідності від серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань // Нейрон-ревію.— 2003.— № 5.— С. 1—3.
9. Федін А.І., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта.— Москва, 2004.— 281 с.

І.С. ЗОЗУЛЯ, В.І. БОБРОВА

Острые нарушения мозгового кровообращения как критические состояния в неврологии

На основании результатов обследования и лечения 3500 больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), из которых 48 % были в критическом состоянии, авторы характеризуют основные причины возникновения критических состояний при ОНМК, описывают клинические синдромы этих состояний, стратегию интенсивной терапии ишемического инсульта в критическом состоянии, основы базисной терапии при ишемическом и геморагическом инсультах и тактику дифференцированного лечения ишемического инсульта.

Ключевые слова: острые нарушения мозгового кровообращения, геморагический, ишемический инсульт, критические состояния, базисная и дифференцированная терапия.

I.S. ZOZULIA, V.I. BOBROVA

Acute disorders of cerebral circulation as a critical condition in neurology

Having examined and treated 3500 patients with acute disorders of cerebral circulation, authors give a characteristics of main causes leading to critical conditions under acute disorders of cerebral circulation, describe clinical syndromes of critical conditions, define the strategy of ischemic insult intensive therapy and essential principles of basis therapy of ischemic and hemorrhagic insults, outline tactics of ischemic insult differentiated treatment.

Key words: acute disorders of cerebral circulation, hemorrhagic, ischemic insult, critical condition, basis therapy, differentiated therapy.



О.В. ТКАЧЕНКО¹, Л.М. ДУПЛЯК², С.Г. ГИЧКА³

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

² Київська міська клінічна лікарня № 15

³ Медичний інститут Української асоціації народної медицини, Київ

Клініко-нейровізуальні особливості та їхні патоморфологічні еквіваленти при повторних гострих порушеннях мозкового кровообігу за ішемічним типом

Мета — оптимізація діагностичної тактики при повторних гострих порушеннях мозкового кровообігу (ГПМК) за допомогою уточнення патогенетичних механізмів, дослідження клінічних, нейровізуалізаційних особливостей та їх патоморфологічних еквівалентів.

Матеріали та методи. Обстежено 77 хворих з повторним ГПМК за ішемічним типом. 30 пацієнтів з одновогнищевим ураженням головного мозку ішемічного типу склали групу контролю. Проведено клініко-неврологічне обстеження, дослідження спинномозкової рідини, магнітно-резонансну (МРТ) і комп'ютерну томографію (КТ) головного мозку. Для патоморфологічного аналізу використані результати 31 аутопсії з підтвердженням на секції діагнозом повторного ГПМК і для контролю — 7 аутопсій з одновогнищевим ішемічним інфарктом головного мозку. Проведено порівняння клінічних, клініко-нейровізуальних, клініко-патоморфологічних і нейровізуально-патоморфологічних даних.

Результати. У хворих з повторним ішемічним інсультом порівняно з пацієнтами з одновогнищевим ураженням вірогідно ($p < 0,05$) частіше спостерігався розвиток менінгеального, екстрапірамідного синдромів і психічних розладів, а також тенденція до збільшення частоти бульбарного синдрому, що може бути зумовлене більш вираженим набряком головного мозку та сумациєю неврологічного дефіциту. Результати клініко-патоморфологічного порівняння при повторних інфарктах свідчать про значні зміни екстра- та інтрацеребральних судин артеріальної та венозної мережі, розширення шлуночкової системи, атрофічні зміни білої та сірої речовини з формуванням перифокальних зон набряку. Нейровізуально поширеність лейкоареозу при повторних ГПМК перевищувала розміри самих вогнищ.

Висновки. Визначено особливості клінічних проявів, перебігу та діагностики повторних ГПМК, уточнено патогенетичні механізми їхнього розвитку. Показано, що ці особливості залежать не тільки від величини та локалізації вогнищ при повторних інсультах, а й від ступеня зміни головного мозку внаслідок попередніх дифузних і вогнищевих судинних уражень.

Ключові слова: головний мозок, повторні гострі порушення мозкового кровообігу, нейровізуальні дослідження, патоморфологічні зміни.

Останнім часом у світі спостерігається зростання кількості хворих з цереброваскулярною патологією. Провідне місце серед цереброваскулярних хвороб посідають мозкові інсульти — від 5,6 до 6,6 млн випадків на рік [2]. Ця проблема є досить актуальною для України, оскільки в нашій країні щорічно виявляють 110—130 тис. інсультів [1, 3, 5].

Ризик розвитку повторного інсульту в 15 разів вищий, ніж первинного [1]. Повторні інсульти виникають у 25 % хворих, при цьому протягом першого року

повторні гострі ураження розвиваються у 15—26 % пацієнтів [4]. Принаймі в одного із шести хворих повторний інсульт виникає протягом наступних 5 років.

На сьогодні недостатньо висвітлені питання як особливостей клінічного перебігу та діагностики, так і патогенезу інсультів, які виникли на тлі вже існуючих вогнищевих та дифузних уражень головного мозку судинного генезу.

Мета дослідження — оптимізація діагностичної тактики при повторних гострих порушеннях мозко-

вого кровообігу шляхом уточнення патогенетичних механізмів, дослідження клінічних, нейровізуальних особливостей та їх патоморфологічних еквівалентів.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 77 хворих з клінікою повторних ГПМК за ішемічним типом. 30 хворих з одновогнищевим ураженням головного мозку ішемічного типу ввійшли до складу групи контролю.

Основною причиною захворювання була артеріальна гіпертензія у поєднанні з атеросклерозом, що констатовано у 74,3 % пацієнтів з повторними ГПМК проти 34,7 % в групі контролю.

Клініко-неврологічне обстеження проводили за єдиною програмою з використанням формалізованих карт. Для уточнення характеру процесу застосовували додаткові методи обстеження: люмбальну пункцію, за показаннями — ультразвукову транскраніальну доплерографію. Лікворологічне дослідження здійснювали протягом першої доби після розвитку захворювання.

Як нейровізуальні методи обстеження використані магнітно-резонансна (МРТ) та комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку. На магнітно-резонансних томограмах, окрім виявлення кількості, локалізації та розмірів вогнищ, визначали ширину тіл передніх та задніх рогів бокових шлуночків, субарахноїдальних просторів з двох боків, а також розміри зон лейкоареозису у випадку його наявності. Зазначені підрахунки проводили в трьох проекціях — аксіальній, фронтальній та сагітальній. При цьому лінійні розміри структур шлуночкової системи, лейкоареозису та субарахноїдального простору головного мозку визначали в аксіальній проекції в тих зрізах, де вони були максимально вираженими.

МРТ дослідження головного мозку виконували на апараті «Siemens Siphoni» з напругою поля 0,27 Тл та «Siemens Concenr» з напругою 1,5 Тл. КТ дослідження головного мозку проводили на апараті «General Electric».

Як матеріал дослідження використані також результати 31 аутопсії зі встановленим клінічно та підтвердженим на секції діагнозом повторного ГПМК за ішемічним типом. Результати аутопсійного дослідження 7 випадків смерті хворих з одновогнищевим ішемічним інфарктом головного мозку використано як патоморфологічний контроль. Застосовано низку гістологічних та гістохімічних методик (забарвлення гематоксиліном та еозинном, толуїдиновим синім, ШИК-реакція з контролем α -амілазою слини, методики Пікро—Малорі, MSB). Гістологічні препарати вивчали з використанням мікроскопа «Olympus BX 51», цифрової камери «Olympus C4040Z» та програмного забезпечення «Olympus DP-Soft».

Отримані результати клінічних, нейровізуальних та патоморфологічних досліджень проаналізовано та порівняно в контрольній та клінічній гру-

пах. Оцінювали частоту та види неврологічних синдромів, нейровізуальні зміни кори, білої речовини, субарахноїдальних просторів, шлуночкової системи, перивентрикулярної зони, вогнищ судинного ураження та їх перифокальної зони, стовбура мозку та мозочка. Виявлені зміни порівнювали з патоморфологічною картиною головного мозку при повторних ГПМК.

Результати та обговорення

Отримані дані свідчать про наявність певних відмінностей у частоті та поєднаності неврологічних синдромів між клінічною групою та групою контролю.

У групі контролю найчастіше спостерігалися рухові (80,0 %), чутливі (86,6 %) та мовні (60,0 %) порушення. Неврологічний дефіцит становив у середньому 11 балів за шкалою NIH. У цій групі досить часто констатували поєднання рухових і чутливих розладів (60,0 %), а також чутливих і мовних (50,0 %).

При повторному ішемічному інфаркті головного мозку у 66,2 % хворих спостерігалось поєднання рухових і координаторних розладів, у 51,9 % — мовних і екстрапірамідних, у 68,8 % — мовних і координаторних, у 80,5 % — чутливих і мовних та у 55,8 % — рухових і вегетативних. Неврологічний дефіцит у цій групі становив у середньому 15 балів за шкалою NIH.

Шляхом порівняння даних неврологічного обстеження хворих контрольної групи з результатами нейровізуальних (МРТ, КТ) та патоморфологічних досліджень пацієнтів клінічної групи встановлено, що при повторних ГПМК, окрім рухових (83,1 %), чутливих (89,6 %) і мовних (59,79 %) та координаторних (40,3 %) порушень, часто діагностувався мнінгеальний симптомокомплекс (36,4 %) та псевдобульбарний синдром (33,8 %), а на МРТ головного мозку виявлялись дифузні та вогнищеві зміни головного мозку у вигляді розширення шлуночкової системи, особливо передніх рогів (справа — $(11,30 \pm 0,73)$ мм, зліва — $(11,10 \pm 0,90)$ мм при відповідних показниках у контрольній групі — $(9,55 \pm 0,70)$ мм ($p < 0,05$); $(9,73 \pm 0,97)$ мм ($p < 0,05$), лейкоареозису ($(6,90 \pm 0,77)$ мм при $(4,80 \pm 0,75)$ мм у контрольній групі ($p < 0,05$)), розширення субарахноїдальних конвексимальних просторів, наявності перивентрикулярних та субкортикальних псевдокіст, що свідчить про набряк речовини мозку та його оболонки (рис. 1).

Висока частота виявлення мнестичного зниження (94,8 %), рухових (83,1 %), чутливих (89,6 %) синдромів та мовних порушень (59,7 %) у хворих першої клінічної групи зумовлена тим, що повторне ГПМК за ішемічним типом виникло на тлі існуючих дифузних та вогнищевих змін головного мозку судинного генезу у формі дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) атеросклеротичного або гіпертензивного генезу в клінічно значущих зонах мозку. Зафіксована наявність епілептичних нападів (9,1 %) та психічних розладів (14,3 %).

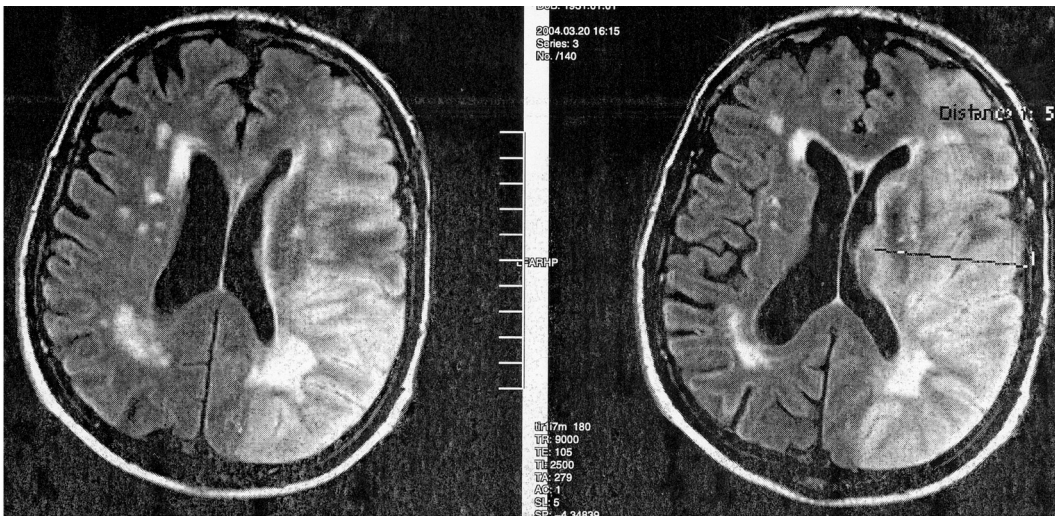


Рис. 1. МРТ головного мозку хворого Р.

Масивне ішемічне вогнище головного мозку з розширенням і деформацією шлуночкової системи на тлі дифузних і вогнищевих змін речовини мозку

Виявлені розбіжності в неврологічній симптоматиці зумовлені тим, що при повторних інфарктах головного мозку об'єм функціонально активних зон мозку зменшується порівняно з таким у контрольній групі, спостерігається атрофія мозку з розширенням шлуночкової системи та наявністю післяінфарктних псевдокіст, а набряк речовини мозку більш виражений.

Отже, у хворих з повторним ішемічним інсультом порівняно з пацієнтами з одновогнищевими ураженнями спостерігається вірогідно ($p < 0,05$) більш частий розвиток менінгеального та екстрапірамідного синдромів та психічних розладів, а також відзначається тенденція до збільшення частоти бульбарного синдрому, що може бути зумовлено більш вираженим набряком головного мозку та сумацією неврологічного дефіциту.

Результати клініко-патоморфологічного зіставлення свідчать про наявність при повторних інфарктах значних змін екстра- та інтрацеребральних судин як артеріальної, так і венозної ланки, розширення структур шлуночкової системи, атрофічних змін білої та сірої речовини з формуванням перифокальних (як в зоні гострого вогнища, так і навколо післяінсультних псевдокіст та перивентрикулярно) зон набряку.

У хворих, які надходили в стаціонар з клінікою ГПМК і анамнестично не вказували на раніше перенесені епізоди гострих церебральних дисгемій, при нейровізуалізації у 32,1 % випадків виявлялись ознаки дифузного та вогнищевого ураження речовини головного мозку судинного генезу у вигляді післяінсультних псевдокіст, лакун та розрідження білої речовини перивентрикулярної зони мозку з його атрофією. Аналогічні зміни виявлялись також у 25,3 % випадків аутопсій з клінічним діагнозом первинного ГПМК. Тобто, навіть за відсутності анамнестичних даних щодо перенесених у минулому ГПМК, не можна виключати їх наявність.

Встановлено, що тривала ДЕ, особливо після перенесених ГПМК, призводить до розвитку в головному мозку атрофічних процесів, унаслідок чого відбувається перебудова судинної системи, зокрема змінюються гістоархітектоніка та будова стінок судин. Вони набувають звивистого вигляду, оскільки зменшення об'єму мозку призводить до деформації їх стінок (рис. 2).

Вогнищеве повнокрів'я чергується із зонами ішемії. Атрофічні зміни виникають у головному мозку здебільшого не дифузно й рівномірно, а вогнищеве. Тому в одних ділянках мозку кровоносних судин стає більше, ніж в інших. Зазначена звивистість судин характерна і для судин венозної системи головного мозку, що створює умови для порушення відтоку крові від мозку. В результаті в головному мозку виникає венозне повнокрів'я, виражене дифузно або вогнищеве. Це один із механізмів хронізації порушення мозкового кровообігу, що має відповідні клінічні прояви, пов'язані з уражен-

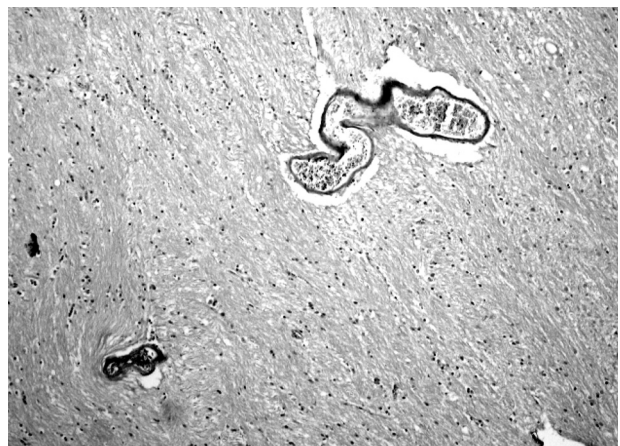


Рис. 2. Звивистий хід і деформація артеріальних судин головного мозку при повторному ішемічному інфаркті. Методика Пікро—Малорі. $\times 100$

ням певних зон головного мозку у формі розвитку персистуючого набряку.

Виявлені клінічні особливості при повторних ГПМК зумовлені як структурними змінами судинної системи головного мозку, так і наявністю персистуючого набряку головного мозку, особливо у тих структурах, що межують з лікворною системою — перивентрикулярних зонах, поверхневих відділах кори, що межують із субарахноїдальним простором, розташованих перифокально навколо псевдокіст, заповнених рідиною, периваскулярно навколо судин, де сформовані лакуни. Виникнення повторних ГПМК призводить до швидкого розвитку масивного перифокального набряку. При цьому

одночасно посилюється і набряк зазначених структур, що проявляється збільшенням просторів навколо судин (периваскулярний набряк), появою просторів навколо нервових клітин (перичелюлярний набряк), розволокненням жмуктів білої речовини з появою просторів, заповнених рідиною (спонгіоз) (рис. 3). Феномен спонгіозу, особливо характерний для перивентрикулярних зон головного мозку, також спостерігається в білій речовині мозку та поблизу псевдокіст (рис. 4).

Звивистість ходу кровонесних судин (артерій, вен, судин мікроциркуляторного русла) особливо характерна для білої речовини головного мозку, вірогідно, внаслідок більш вираженої її атрофії при

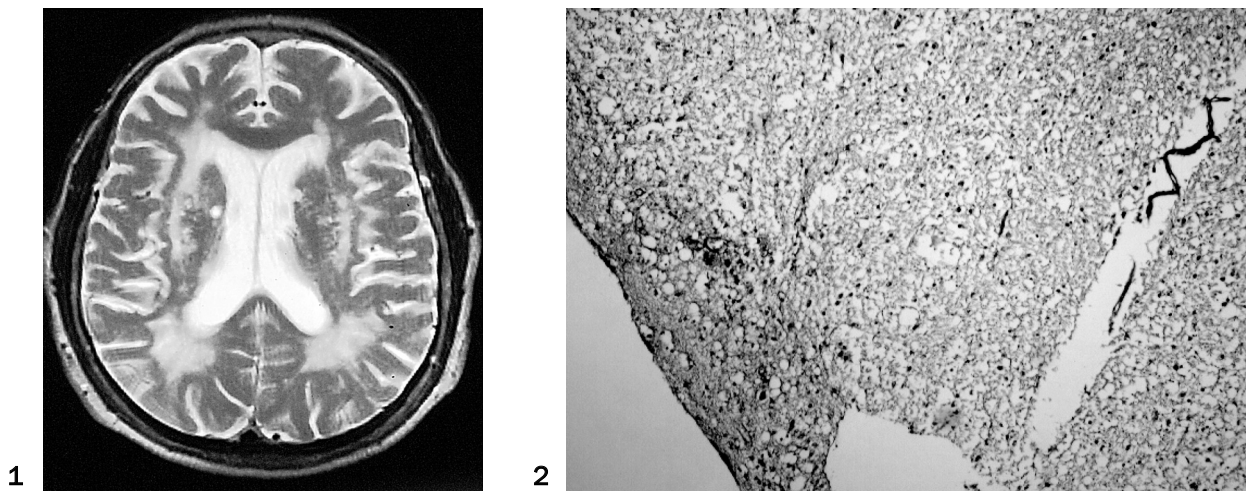


Рис. 3. Виражений перивентрикулярний набряк білої речовини головного мозку при повторному ішемічному інфаркті:
 1 — виражений феномен лейкоареозису. МРТ головного мозку;
 2 — наявність лакун та феномена спонгіозу в перивентрикулярній зоні. Методика Пікро—Малорі. $\times 100$.

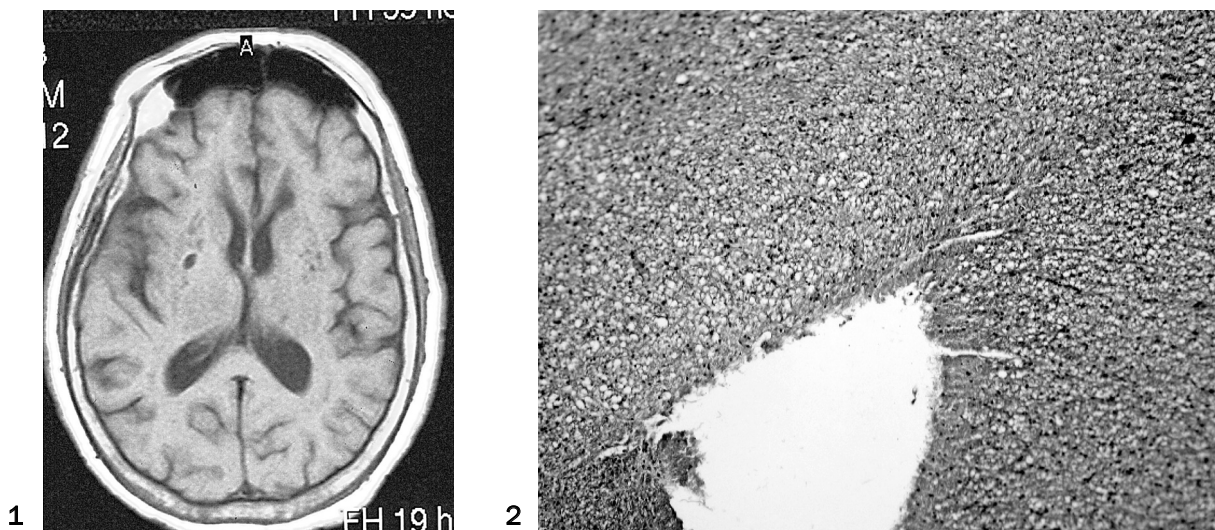


Рис. 4. Набряк білої речовини головного мозку навколо постінфарктної кісти при повторному ішемічному інфаркті:
 1 — гіпоінтенсивний магнітно-резонансний сигнал на T1-взвішеному зображенні навколо псевдокісти. МРТ головного мозку;
 2 — виражений набряк білої речовини головного мозку навколо псевдокісти з феноменом спонгіозу. Забарвлення гематоксиліном та еозинном. $\times 80$.

судинних процесах. Одним із показників ступеня атрофії білої речовини є об'єм розширення шлуночкової системи мозку, особливо бокових шлуночків, в результаті чого шлуночкова система займає місце білої речовини.

При повторних ГПМК персистуючий набряк мозку більш чи менш виражений, як правило, завжди реєструється перивентрикулярно, зумовлюючи феномен лейкоареозису, що виявляється нейровізуальними методами. На аксіальних магнітно-резонансних томограмах цей феномен особливо візуалізується на ділянці полюсів задніх і передніх рогів бокових шлуночків мозку, що зумовлено архітектонікою білої речовини. На ділянці тіл волокна розташовані паралельно стінці, а в зоні полюсів передніх і особливо задніх рогів волокна втрачають тангенціальний напрямок, тому лікворна гіпертензія призводить до їх розшарування саме в цих зонах.

Наявність лейкоареозису означає високий ступінь «дряблості» білої речовини, що зумовлює при повторних геморагічних інсультах високу вірогідність прориву крові в шлуночкову систему мозку. Перифокальна зона набряку, що виникає при інфарктах головного мозку, зливається із зоною лейкоареозису, що зумовлює на магнітно-резонансних томограмах появу феномена злиття зони вогнища зі структурами шлуночкової системи мозку.

У хворих з нейровізуально виявленим різко вираженим набряком поверхневих відділів кори мозку, включаючи глибокі зони борози, в разі смерті в усіх випадках набряк підтверджувався патоморфологічно. Водночас спостерігався набряк оболонок головного мозку та розширення субарахноїдального простору. Зазначені зміни супроводжувалися клінічними синдромами дезорієнтації, неадекватності хворих, гальмування психічних процесів.

Структурні зміни судин із розвитком їх звивистості, появою великої кількості мікроаневризм, ділянок венозного повнокрів'я, порушення відтоку ліквору призводять до шунтування крові у поверхневих відділах мозку як конвексимальних, так і базальних, що може бути причиною частого виникнення гематом або інфарктів з геморагічним компонентом у корі мозку.

Отже, зіставлення клінічних, нейровізуальних та патоморфологічних змін при повторних ГПМК свідчить про те, що як навколо гострого вогнища, так і в зоні післяінсультних вогнищевих змін формується широка зона набряку та селективного некрозу нейронів; значний дифузний набряк речовини мозку спостерігається не тільки в зоні вогнищ, а й у віддалених інтактних ділянках білої речовини,

що клінічно зумовлює розвиток більш вираженого неврологічного дефіциту порівняно з первинними одновогнищевими ураженнями.

Незалежно від локалізації повторного інфаркта головного мозку неврологічна симптоматика у більшості випадків є стереотипною: переважають рухові, чутливі та мовні порушення, мнестичне зниження, що зумовлено втратою нейронами своїх функцій не тільки в зоні ураження, а й на відстані від неї у зв'язку з їх пошкодженням та набряком.

Таким чином, проведено комплексне клініко-патаклінічне дослідження, яке включало аналіз даних клінічних, клініко-нейровізуальних, клініко-патоморфологічних та нейровізуально-патоморфологічних зіставлень, дало змогу визначити особливості клінічних проявів, перебігу та діагностики повторних ГПМК, а також уточнити патогенетичні механізми їх розвитку, що має практичне значення.

Висновки

1. Для повторних ГПМК за ішемічним типом характерна полісиндромність із проявами рухових, чутливих, координаторних, екстрапірамідних, мовних порушень у різних комбінаціях, які досить часто супроводжуються менінгеальним синдромом та вегетативними розладами. Не всі вогнища, виявлені нейровізуальними методами (МРТ, КТ), клінічно проявляються при обстеженні хворих.

2. Незважаючи на анамнестично відсутні дані про первинне ГПМК у хворих при нейровізуалізації (у 32,1 % випадків) та патоморфологічно (25,3 %) виявлялись ознаки дифузного (атрофія) та вогнищового ураження речовини головного мозку судинного генезу у вигляді післяінсультних псевдокіст, лакун, розрідження та персистуючого набряку, особливо білої речовини перивентрикулярної зони.

3. Вираженість лейкоариозису, як і ступінь розширення та деформації шлуночкової системи, корелює з тяжкістю клінічних проявів; причому прогноз пов'язаний зі ступенем вираженості лейкоареозису. При повторних ГПМК зони лейкоареозису нейровізуально здебільшого перевищують розміри самих вогнищ.

4. Аутопсійні дослідження у померлих хворих з повторними ГПМК свідчать про наявність не тільки гострих вогнищ, післяінфарктних псевдокіст, а й значного розширення та часто деформації шлуночкової системи та субарахноїдальних просторів, перебудови судинної системи, атрофічних змін речовини мозку, вираженого перивентрикулярного та перифокального набряку, лакунарного синдрому.

Література

1. Виничук С.М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування // Мистецтво лікування.— 2004.— № 5.— С. 8—15.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Инсульт.— 2003.— № 8.— С. 4—9.

3. Мищенко Т.С. Транзиторные ишемические атаки // Medicus Amicus.— 2003.— № 6.— С. 2—4.
4. Пирадов М.А. Антиагрегантная терапия в профилактике повторных ишемических инсультов // Рус. мед. журн.— 2003.— Т. 11, № 12.— С. 696—699.
5. Поліщук М.Є. Про заходи щодо попередження смертності та інвалідності від серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань // Нейрон ревю.— 2003.— № 5.— С. 1—3.

О.В. ТКАЧЕНКО, Л.М. ДУПЛЯК, С.Г. ГИЧКА

Клинико-нейровизуальные особенности и их патоморфологические эквиваленты при повторных острых нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу

Цель — оптимизация диагностической тактики при повторных острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) посредством уточнения патогенетических механизмов, исследования клинических, нейровизуальных особенностей и их патоморфологических эквивалентов.

Материалы и методы. Обследовано 77 больных с повторным ОНМК по ишемическому типу, 30 пациентов с одноочаговым поражением головного мозга ишемического типа составили группу контроля. Проведены клинико-неврологическое обследование, исследование спинномозговой жидкости, магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томографии (КТ) головного мозга. Для патоморфологического анализа использованы результаты 31 аутопсии с подтвержденным на секции диагнозом повторного ОНМК и для контроля — 7 аутопсий с одноочаговым ишемическим инфарктом головного мозга. Проведено сравнение клинических, клинико-нейровизуальных, клинико-патоморфологических и нейровизуально-патоморфологических данных.

Результаты. У больных с повторным ишемическим инсультом по сравнению с пациентами с одноочаговым поражением достоверно ($p < 0,05$) чаще наблюдалось развитие менингеального, экстрапирамидного синдромов и психических расстройств, а также тенденция к увеличению частоты бульбарного синдрома, что может быть обусловлено более выраженным отеком головного мозга и суммацией неврологического дефицита. Результаты клинико-патоморфологического сопоставления при повторных инфарктах свидетельствуют о значительных изменениях экстра- и интрацеребральных сосудов артериальной и венозной сети, расширении желудочковой системы, атрофических изменениях белого и серого вещества с формированием перифокальных зон отека. Нейровизуально распространенность лейкоареоза при повторных ОНМК превышала размеры самих очагов.

Выводы. Определены особенности клинических проявлений, течения и диагностики повторных ОНМК, уточнены патогенетические механизмы их развития. Показано, что эти особенности зависят не только от величины и локализации очагов при повторных инсультах, но и от степени изменения головного мозга вследствие предыдущих диффузных и очаговых сосудистых поражений.

Ключевые слова: головной мозг, повторные острые нарушения мозгового кровообращения, нейровизуальные исследования, патоморфологические изменения.

O.V. TKACHENKO, L.M. DUPLYAK, S.G. GICHKA

Clinico-neurovisual peculiarities and their pathomorphological equivalents in repeated acute ischemic cerebral circulation impairments

Purpose: the optimization of diagnostic tactics in repeated acute ischemic cerebral circulation impairments (CCI) by means of pathogenetic mechanisms specification, researching of clinical, neurovisual peculiarities and their pathomorphological equivalents.

Materials and methods. Examination of 77 patients with the repeated acute ischemic CCI has been carried out and 30 patients with monofocal cerebral ischemic impairment have been examined as a case of control. Clinical-neurological examination, medullispinal liquid examination, MRI of the cerebrum have been carried out. Results of 31 autopsies were used for pathomorphologic analysis with confirmed diagnosis of repeated acute CCI on the section and 7 autopsies with monofocal ischemic cerebral infarction were used for control. The comparative results estimation of clinical, clinical-neurovisual, clinical-pathomorphological and neurovisual-pathomorphological data was conducted.

Results. Patients with repeated acute ischemic CCI in comparison to patients with monofocal impairment have had credible and more frequent meningeal and extrapyramidal syndroms and psychological disorders. Also there has been a tendency to frequency of medullary syndrome increase which can be connected with more marked edema of cerebrum and summation of neurologic deficiency. Under the clinical-pathomorphologic comparison considerable changes of extra- and intracerebral vessels of arterial and venous circuit in repeated infarctions have been detected. The extension of ventricular system, atrophic changes of white and grey substance with the formation of perifocal areas of edema has also been defined. Neurovisually the diffusion of leucoareosis under repeated acute ischemic CCI has exceeded the focal sizes.

Conclusions. Peculiarities of clinical manifestations, course and diagnostics of repeated CCI have been determined. Pathogenic mechanisms and their development have been specified. It has been demonstrated that these peculiarities depend not only on size and localization of repeated insult centres but on degree of cerebral changes in a result of previous diffusive and focal vessels lesions.

Key words: cerebrum, repeated acute cerebrum circulation impairment, neurovisual researches, pathomorphologic changes.



А.А. КОЗЕЛКИН, С.А. КОЗЕЛКИНА

Запорожский государственный
медицинский университет

Особенности биоэлектрической активности головного мозга у больных с внутримозговыми гемorragиями подкорковой локализации в острый период заболевания

Цель — изучение особенностей биоэлектрической активности головного мозга у больных с внутримозговыми гемorragиями подкорковой локализации (ВМГПЛ).

Материалы и методы. Обследовано 42 больных с ВМГПЛ в острый период заболевания, которые были разделены на три группы: I — с регрессирующим течением, благоприятным исходом и хорошим восстановлением — 16 человек в возрасте ($63,6 \pm 2,13$) года, II — со стационарным течением, относительно неблагоприятным исходом и стойким неврологическим дефицитом — 15 человек в возрасте ($59,0 \pm 2,2$) года, III — с прогрессирующим течением и летальным исходом — 11 человек в возрасте ($57,6 \pm 3,53$) года. Контрольную группу составили 14 человек в возрасте ($58,3 \pm 2,4$) года без острых цереброваскулярных расстройств. Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) обследование проводилось при помощи программно-аппаратного комплекса «NeuroCom» на 1-е — 3-и и 18—21-е сутки от начала заболевания. Кроме фоновой ЭЭГ, регистрировались пробы с гипервентиляцией (180 с) и со светостимуляцией НЧ — 4 Гц (60 с) и ВЧ — 20 Гц (60 с).

Результаты. Структура ЭЭГ у больных с ВМГПЛ менялась по всем четырем диапазонам частот. Резко уменьшались количество и амплитуда волн альфа-диапазона, в меньшей степени изменялись волны бета-диапазона. Активировались тета- и дельта-диапазоны с преобладанием на стороне гемorragии. При смешанных гемorragиях наблюдалась грубая тотальная дезорганизация биоритмов, связанная как с сочетанным поражением латеральных и медиальных структур, так и с вовлечением в процесс стволовых образований мозга. Вышеуказанные изменения были в меньшей степени выражены в I и II группах больных, в III группе отмечались грубые диффузные изменения ЭЭГ активности. Реакция усвоения низко- и высокочастотных ритмов нарушалась минимально в I группе больных, а наиболее выраженные изменения наблюдались в III группе.

Выводы. Изменения ЭЭГ-паттерна у больных с ВМГПЛ в острый период отражают степень тяжести заболевания и зависят от локализации и объема очага поражения. В электрогенезе мозга таких пациентов большую роль играет измененное состояние подкорковых образований и наличие неспецифических реакций, развивающихся в ЦНС. Данные ЭЭГ могут использоваться для оценки степени тяжести состояния пациентов с ВМГПЛ и прогнозирования исхода острого периода заболевания.

Ключевые слова: компьютерная электроэнцефалография, внутримозговые гемorragии.

Одной из важных и актуальных проблем современной ангионеврологии является диагностика и лечение острых нарушений мозгового кровообращения [1]. Это обусловлено их распространенностью и высокой смертностью. Ежегодно в мире регистрируется до 10 млн инсультов, из них около 5 млн — с фатальным исходом [2, 6]. В Украине каждый год регистрируется до 110—120 тыс. инсультов и, к сожалению, смер-

тность превышает аналогичные показатели европейских стран. В г. Запорожье ежегодно происходит около 1600 инсультов. Данные о видах острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных, госпитализированных в Запорожский ангионеврологический центр, представлены на рис. 1.

Одной из наиболее тяжелых форм мозговых катастроф являются внутримозговые кровоизлия-

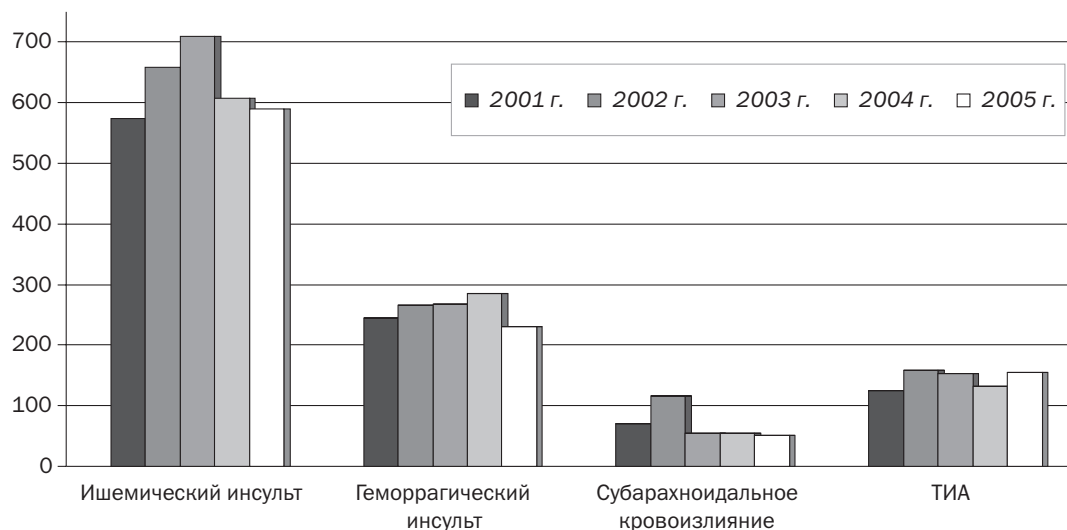


Рис. 1. Распределение видов ОНМК у больных, поступивших в Запорожский ангионеврологический центр в период с 2001 по 2005 год

ния, смертность при которых значительно выше, чем от ишемических инсультов [2]. Несмотря на большое количество работ, посвященных диагностике и лечению внутримозговых геморрагий, до настоящего времени остаются недостаточно изученными клинико-энцефалографические особенности у больных с внутримозговыми геморрагиями подкорковой локализации (ВМГПЛ).

Известно, что картина биоэлектрической активности головного мозга при геморрагических инсультах, особенно в острой стадии, очень многообразна и вариабельна. Большое значение для выявления изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при мозговом инсульте имеет фактор времени. Только в первые дни от начала патологического процесса и последующие две недели определяются изменения биоэлектрической активности мозга, позднее эти изменения довольно быстро регрессируют [3].

По мнению многих авторов, существует прямая корреляция между тяжестью мозгового инсульта и выраженностью нарушений биоэлектрической активности мозга. Чем более глубоко выражен общемозговой синдром, а также чем глубже угнетен уровень сознания, тем значительно более грубо представлены изменения ЭЭГ-паттерна [7, 9].

По утверждению М.М. Лапкина (1998), F.U. Duffy (1994), степень нарушения биоэлектrogenеза головного мозга напрямую зависит от локализации геморрагии в подкорковых образованиях головного мозга, ее объема и воздействия гематомы на перифокальные структуры.

Мозговой инсульт с локализацией в подкорковых образованиях головного мозга может вызывать изменения ЭЭГ-паттерна в контралатеральном полушарии, что, несомненно, отражает наличие массивных кольцевых связей, влияющих на нейрофизиологические процессы противоположного полушария мозга [4, 5, 8].

Определение особенностей ЭЭГ-паттерна у больных в динамике острого периода ВМГПЛ в зависимости от локализации геморрагии и тяжести состояния пациента для прогноза заболевания и выбора тактики ведения пациента в настоящее время недостаточно изучено и является актуальным.

Целью работы было изучение особенностей биоэлектрической активности головного мозга у больных с ВМГПЛ для прогнозирования течения и исхода острого периода заболевания.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в отделении ОНМК клинической больницы № 6 (база кафедры нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета) находилось 42 больных с ВМГПЛ в острый период заболевания. Контрольная группа состояла из 14 человек без острых цереброваскулярных расстройств. При госпитализации всех больных с ВМГПЛ осматривали невролог, терапевт, нейрохирург, анестезиолог-реаниматолог, окулист, при необходимости — эндокринолог. Нами проводилось детализированное клинико-неврологическое (по специально разработанному протоколу с балльной оценкой и использованием шкалы Глазго, Глазго-Питтсбургской шкалы, шкалы инсульта Национального института здоровья, шестибалльной шкалы оценки мышечной силы, модифицированной шкалы спастичности Ashworth, опросника речи, шкалы Рэнкина) исследование на 1—3-и, 8—10-е, 18—21-е сутки заболевания, инструментальное (компьютерная томография (КТ), компьютерная ЭЭГ (КЭЭГ)) исследование в динамике острого периода заболевания.

В зависимости от тяжести состояния и особенностей течения заболевания, а также исхода острого периода, все больные с ВМГПЛ были распределены на три группы: пациенты с регрессирующим те-

чением, благоприятным исходом ВМГПЛ и хорошим восстановлением неврологических расстройств (в дальнейшем 1-я группа — 16 человек, или 38,1 %); больные со стационарным и/или прогрессивным с дальнейшей стабилизацией течением, относительно неблагоприятным исходом ВМГПЛ и стойким неврологическим дефицитом (2-я группа — 15 человек, или 35,7 %), пациенты с прогрессивным течением и летальным исходом были отнесены к 3-й группе — 11 человек, или 26,2 %.

Данные о распределении больных в клинических группах в зависимости от пола и возраста представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, больные с ВМГПЛ были сопоставимы по полу и возрасту с контрольной группой.

Диагноз геморрагического инсульта устанавливали с помощью анализа клиничко-неврологических, нейровизуализационных и ликворологических данных. Определение характера очага поражения, его объема, локализации, степени отека мозга, срединного смещения его структур, прорыва крови в желудочковую систему и субарахноидальное пространство проводилось с помощью КТ головного мозга на аппарате «СРТ-1010» производства Киевского завода реле и автоматики. Объем очага поражения определяли по формуле эллипсоида:

$$V = \pi/6 \times A \times B \times C,$$

где V — объем очага поражения;

A, B, C — его диаметры.

Объем гематом составлял от 3,7 до 68,3 см³.

Для определения локализации очага внутримозговых кровоизлияний была использована наиболее распространенная классификация Н.В. Верещагина с соавт. (1997) (рис. 2—4).

Данные о распределении больных в клинических группах в зависимости от локализации очага поражения представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, в первой группе были преимущественно пациенты с латеральными геморрагиями — 68,8 %. Во второй — также преобладали латеральные геморрагии (53,3 %), однако медиальных геморрагий было в 2 раза больше, чем в первой группе. Третья группа больных характеризовалась наличием преимущественно смешанных геморрагий больших размеров с вовлече-

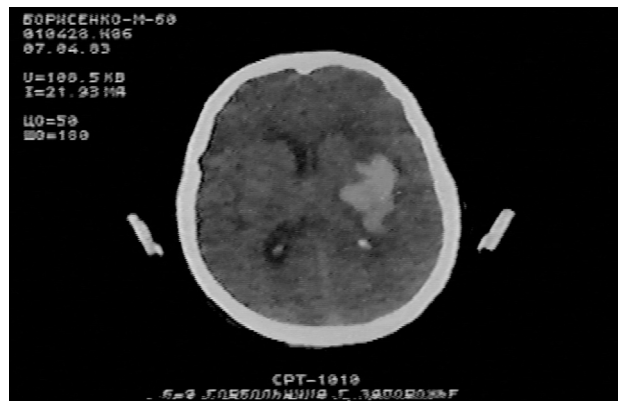


Рис. 2. Компьютерная томограмма больного с латеральной гематомой при избирательном поражении базальных ганглиев

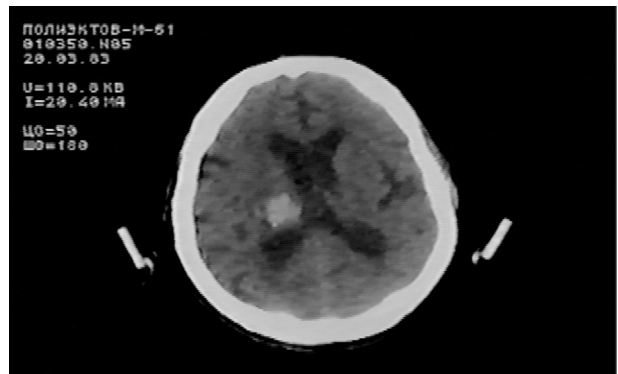


Рис. 3. Компьютерная томограмма больного с медиальной гематомой при избирательном поражении таламуса

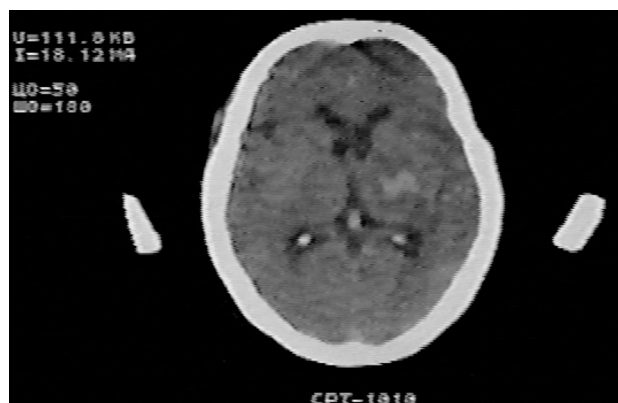


Рис. 4. Компьютерная томограмма больного со смешанной гематомой с лентрикуло-таламическим поражением

Таблица 1

Распределение обследованных больных с ВМГПЛ и лиц контрольной группы по полу и возрасту

Показатель	Группа контроля	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Всего пациентов	14 (100)	16 (38,1)	15 (35,7)	11 (26,2)
Мужчины	8 (57,1)	10 (62,5)	10 (66,7)	5 (45,5)
Женщины	6 (42,9)	6 (37,5)	5 (33,3)	6 (54,5)
Средний возраст, лет	58,3 ± 2,4	63,6 ± 2,13	59,0 ± 2,2	57,6 ± 3,53

Примечание. В скобках указано количество пациентов в процентах.

Таблиця 2
 Распределение больных в клинических группах по локализации очага поражения

Показатель	Всего	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Общее количество геморрагий	42 (100)	16 (38,1)	15 (35,7)	11 (26,2)
Латеральные геморрагии	22 (52,4)	11 (68,8)	8 (53,3)	3 (27,3)
Медиальные геморрагии	8 (19,0)	2 (12,5)	4 (26,7)	2 (18,2)
Смешанные геморрагии	12 (28,6)	3 (18,8)	3 (20,0)	6 (54,5)

Примечание. В скобках указано количество пациентов в процентах.

нием как базальных ганглиев, так и внутренней капсулы и таламуса, 54,5 %.

Электроэнцефалографическое обследование больных проводилось при помощи программно-аппаратного комплекса «NeuroCom» (Харьков) на 1-е—3-и и 18—21-е сутки от начала заболевания. Электроды устанавливались по современной классической схеме топографического распределения «10-20».

Работа комплекса осуществлялась в режиме Windows персонального компьютера, в котором топографическое распределение каналов соответствовало стандартной схеме положения электродов во время монополярной записи. Калибровка сигналов обеспечивалась автоматически. Проводили визуальную оценку правильности калибровочного импульса по всем 16 каналам и автоматическую коррекцию амплитудно-частотных характеристик сигналов ЭЭГ.

Пациента обследовали с предварительно наложенными и зафиксированными электродами в положении лежа, в палате с исключением шумовых и звуковых факторов воздействия, в состоянии пассивного бодрствования до введения медикаментозных средств. Фоновую ЭЭГ регистрировали в течение 1—5 мин до картирования, в период картирования и в течение 1—5 мин после его окончания. Нами изучались следующие критерии ЭЭГ-паттерна: организация основных биоритмов на фоновой записи с определением их амплитудно-частотных характеристик, зональные отличия, преобладание очаговых или диффузных изменений на ЭЭГ, смещение спектра амплитуды, структура ритмов, распределение сходных амплитудно-частотных характеристик медленных волн тета- и дельта-диапазона головного мозга, что определяет когерентность, наличие или отсутствие гиперсинхронизированной активности, структура ритмов, локализованных перифокально очагу патологической активности, а также реакция усвоения навязанных ритмов низкой (4 Гц) (H_4) и высокой (20 Гц) частоты (B_4).

Проводились следующие функциональные пробы: фоновая ЭЭГ (в течение 300 с), проба с гипервентиляцией (180 с), со светостимуляцией НЧ (60 с) и ВЧ (60 с).

Использовали качественную и количественную оценку параметров ЭЭГ. С помощью программного обеспечения осуществляли математическую обработку ЭЭГ (спектральный анализ, кросс-корреляционный, когерентный).

Метод КЭЭГ позволил нам оценить пространственное распределение ритмов ЭЭГ, состояние межполушарной асимметрии (МПА) и визуализацию амплитудно-частотных характеристик ритмов ЭЭГ.

Для обработки полученных данных использовали метод вариационной статистики при помощи пакета программ «Statistica 6.0» («Statsoft»), рассчитывали средние арифметические значения (M), ошибку средней (m). Для проверки статистической гипотезы о равенстве средних применяли двухвыборочный t -критерий Стьюдента. Использовали метод парной корреляции для определения взаимосвязи между прогностическими показателями.

Результаты и обсуждение

Анализ фоновой активности при проведении КЭЭГ у больных трех клинических групп с ВМГПЛ в первые сутки заболевания показал разной степени изменения ЭЭГ-паттерна.

У пациентов первой группы наблюдалось значительное снижение амплитудно-частотной характеристики ритмов альфа- и бета-диапазона с частичной дезорганизацией. Альфа-ритм ниже 50 мкВ зафиксирован в 56,3 % случаев, а в диапазоне 50—100 мкВ — в 43,7 %. Бета-ритм у всех пациентов регистрировался в передних отделах мозга. Медленноволновая активность характеризовалась невыраженным увеличением амплитуды дельта и тета-волн у всех пациентов исследуемой группы (до 50 мкВ — у 62,5 %, в диапазоне 50—120 мкВ — у 37,5 %), преимущественно представленной диффузно, но в 31,3 % случаев медленноволновая активность имела очаговый характер.

При исследовании зональных отличий были выявлены их сглаженность у 56,3 % пациентов, их нарушение — у 37,5 % и их отсутствие — у одного (6,2 %) больного.

Анализ спектра амплитуды показал смещение в сторону быстройволновой активности у 6 (37,5 %) пациентов, в сторону медленноволновой активности — у 5 (25,0 %). Отсутствие смещения спектра амплитуды наблюдалось в 37,5 % случаях.

МПА характеризовалась разнообразными изменениями и носила нерегулярный характер, была представлена преимущественно в тета-диапазоне (75—100 мкВ) с чередованием альфа-активности (66,7 % случаев), в альфа-диапазоне (до 40 мкВ) —

у 25,0 % пациентов и в низковольтном и низкоамплитудном бета-диапазоне — у 8,3 %.

Чаще всего когерентность в этой группе больных была максимально выражена по быстрым ритмам ЭЭГ с сохранением их амплитудно-частотных характеристик в пределах нормы на уровне одной, реже — двух долей мозга.

Следует отметить, что у большинства пациентов (12, или (75,0 %) не было выявлено гиперсинхронизованной активности и лишь у 4 (25,0 %) она была выражена умеренно и проявлялась единичными комплексами пик-волна, спайк-волна на фоне медленноволновой активности.

Анализ ритмов в перифокальных очагу поражения зонах показал, что у большинства пациентов имел место преимущественно среднеамплитудный и высокочастотный бета-ритм (56,3 %), реже наблюдалась недостаточно организованная среднеамплитудная альфа-активность с заостренными вершинами или нерегулярная низкоамплитудная медленноволновая активность.

Реакция усвоения низко- и высокочастотных ритмов у некоторых пациентов была нарушена минимально, чаще всего она была сходна с таковой в контрольной группе и была представлена в альфа- и бета-диапазонах, что соответствовало нормальным показателям.

В динамике острого периода картина ЭЭГ-паттерна характеризовалась нормализацией фоновой активности и уменьшением индекса медленных волн. Наблюдался некоторый регресс нарушений зональных отличий с уменьшением билатерально-синхронных всплеск медленных волн или уменьшением диффузной медленноволновой активности.

Следовательно, вышеописанные показатели можно считать критериями благоприятного прогноза течения и исхода острого периода заболевания с хорошим восстановлением неврологической симптоматики у больных с ВМГПЛ.

Анализ фоновой активности у пациентов второй группы показал уменьшение амплитуды альфа-активности в пределах 25—50 мкВ у 12 (80,0 %) больных, у 3 (20,0 %) — она была в пределах 50—100 мкВ. Медленноволновая активность была представлена в тета-диапазоне с амплитудой 50—120 мкВ у большинства пациентов — 7 (46,7 %), до 50 мкВ — у 5 (33,3 %) и лишь у 3 больных (20,0 %) наблюдалась высокоамплитудная медленноволновая активность в тета- и дельта-диапазонах.

Нарушение зональных отличий было отмечено у 12 (66,7 %) пациентов, что проявлялось возникновением высокоамплитудной медленноволновой активности в тета- и дельта-диапазонах, а у 3 (33,3 %) они были сглажены. Зональные нарушения нередко носили очаговый характер, указывая на наличие фокуса патологической активности у данных пациентов.

При анализе спектра амплитуды было выявлено смещение медленноволновой активности в сто-

рону пораженного полушария у 10 (66,7 %) пациентов, а у 5 (33,3 %) — смещения не наблюдалось.

МПА была представлена преимущественно в средневольтном тета-диапазоне (66,7 % случаев), что, по нашему мнению, связано с вовлечением в процесс ростральных образований ствола вследствие отека и разной степени дислокации структур головного мозга. В 33,3 % случаев структура МПА была представлена в альфа- и бета-диапазоне с типичными для этих биоритмов характеристиками.

Анализ когерентности показал представленность высоковольтной медленноволновой активности в тета- и дельта-диапазонах преимущественно в двух и трех долях мозга (86,7 %). Наличие когерентности в пределах одной доли, которая характеризовалась средневольтной медленноволновой активностью в тета-диапазоне, зафиксировано в 13,3 % случаев.

У 33,3 % пациентов регистрировались комплексы пик-волна, множественные спайк-волны в центрально-височных образованиях мозга с большей выраженностью на стороне очага, что характеризовало умеренно выраженную гиперсинхронизованную активность очагового характера.

В перифокальных очагу поражения зонах наблюдалась высоковольтная медленноволновая активность в 46,7 % случаев, в 53,3 % — зарегистрированы низкоамплитудная альфа-активность и бета-ритмы.

Реакция усвоения низкочастотных ритмов была преимущественно в низкочастотном, нерегулярном альфа- (53,3 %) в тета-диапазоне (40,0 %) с преобладанием на стороне геморагии и очагового характера. Реакция усвоения высокочастотных ритмов чаще (66,7 %) зафиксирована в диапазоне среднеамплитудного альфа- и низкоамплитудного бета-ритма, по сравнению с тета-диапазоном амплитудой до 100 мкВ (33,3 %).

Вышеизложенные данные ЭЭГ-паттерна у пациентов второй клинической группы с прогрессирующим течением заболевания и относительно благоприятным исходом ВМГПЛ свидетельствовали об умеренном поражении головного мозга и невыраженном изменении биоэлектrogenеза у большинства пациентов.

В динамике острого периода картина ЭЭГ-паттерна характеризовалась тенденцией к нормализации патологических изменений, однако полной нормализации биопотенциалов мозга к концу острого периода не наблюдалось, что является дополнительным критерием прогноза относительно благоприятного течения и исхода с невыраженным восстановлением неврологической симптоматики.

У больных третьей клинической группы были выявлены более выраженные изменения ЭЭГ-паттерна. Так, фоновая активность характеризовалась резким снижением альфа-ритма (до 10—15 мкВ) у 81,8 % пациентов и его отсутствием — у 18,2 %, иногда сочетающимся с появлением в передне-базальных отделах мозга альфа-подобной активности высокой амплитуды (до 200 мкВ) с за-

остренними вершинами и диффузной медленно-волновой активностью дельта- и тета-диапазонов, с более низкой амплитудой и частотой, чем в 1-й и 2-й группах. Так, у 6 (54,5 %) пациентов амплитуда медленноволновой активности была менее 50 мкВ, у 5 (45,5 %) — в пределах 50—120 мкВ. Это отражало тотальную дезорганизацию биоэлектрической активности мозга. Были отмечены значительные нарушения зональных отличий (63,6 %) и их сглаженность (36,4 %), что свидетельствовало о выраженных двусторонних нарушениях биоэлектrogenеза мозга у пациентов данной группы.

При анализе спектра амплитуды выявлено смещение в сторону медленноволновой активности, преимущественно в дельта-диапазоне, у 54,5 % пациентов и у 45,5 % — в сторону быстроволновой активности с преобладанием низковольтного альфа-ритма.

МПА у 45,5 % больных была представлена в низкочастотном и низкоамплитудном альфа-диапазоне, а у 54,5 % — в низковольтном тета-диапазоне.

Исследование когерентности у этих пациентов показало её увеличение, представленность на уровне нескольких долей мозга, что проявлялось сочетанием волн дельта- и тета-диапазонов.

У 45,5 % больных гиперсинхронизованная активность была диффузно представлена комплексами пик-волна и множественными высокоамплитудными альфа-подобными заостренными колебаниями в лобно-центральных структурах мозга.

При исследовании в зонах, расположенных перифокально к очагу поражения, выявлено появление альфа-ритма более высокой амплитуды и измененной формы, бета-подобная активность и высокоамплитудный тета-ритм.

Реакция усвоения низко- и высокочастотных ритмов проявлялась в тета-диапазоне и в диапазоне низкочастотной и низкоамплитудной бета-подобной активности на фоне диффузной дезорганизации биоэлектрической активности мозга. Это, на наш взгляд, обусловлено грубым поражением головного мозга вследствие образования геморрагий больших размеров с разрушением латеральных и медиальных образований мозга, прорывом крови в ликворные пространства, выраженным отеком, повышением внутричерепного давления и дислокационным синдромом с вовлечением медиобазальных и ростральных образований ствола мозга. Описанная выше картина ЭЭГ-паттерна свидетельствовала о тяжелом состоянии больных, у которых наблюдалось прогрессивное течение заболевания с летальным исходом.

В целом структура ЭЭГ у больных с ВМГПЛ менялась по всем четырем диапазонам частот. Резко уменьшались количество и амплитуда волн альфа-диапазона в обоих полушариях, причем изменения преобладали на стороне поражения. Менее резко

уменьшались, а иногда даже увеличивались, количество волн и амплитуда колебаний бета-диапазона, также в обоих полушариях. Отчетливо нарастали количество и амплитуда колебаний тета- и дельта-диапазонов с преобладанием на стороне геморрагии.

Упомянутые изменения структуры ЭЭГ-паттерна по-разному были выражены в зависимости от локализации геморрагии. Так, при латеральной локализации геморрагии наблюдались наименьшие сдвиги в картине ЭЭГ-паттерна. Происходило повышение амплитуды и частоты бета-волн и снижение альфа-активности с некоторым превалированием этих изменений на пораженной стороне. Амплитуда тета- и дельта-активности, наоборот, невыраженно нарастала с двух сторон, больше — на стороне поражения. Отчетливое преобладание на ЭЭГ колебаний бета-диапазона является благоприятным признаком, характеризующим активацию биоэлектрической активности мозга, что, по-видимому, связано с влиянием восходящей активирующей системы и означает привлечение защитных сил и компенсаторных механизмов для устранения патогенной ситуации. Это указывает на быстроту и полноценность будущей реабилитации пациентов.

При медиальной локализации геморрагии происходило резкое угнетение альфа- и бета-активности в обоих полушариях и выраженный подъем амплитуды тета- и дельта-активности симметрично в обоих полушариях.

При смешанных геморрагиях наблюдались грубая тотальная дезорганизация, связанная с сочетанным поражением как латеральных, так и медиальных структур, и вовлечением в процесс стволовых образований мозга вследствие выраженного отека дислокационных процессов.

Таким образом, проведенное нами комплексное клинко-КТ-КЭЭГ исследование больных с ВМГПЛ в острый период заболевания позволило выявить ряд особенностей ЭЭГ-паттерна, которые необходимо учитывать для назначения патогенетически обоснованного лечения с дифференцированным использованием нейрометаболической и нейромедиаторной терапии.

Выводы

1. Изменения ЭЭГ-паттерна у больных с ВМГПЛ в острый период заболевания отражают степень тяжести состояния пациентов и зависят от локализации и объема очага поражения.
2. В электрогенезе коры головного мозга важную роль играют изменение состояния подкорковых образований и воздействие неспецифических реакций, развивающихся в ЦНС при ВМГПЛ.
3. По данным КЭЭГ можно судить о функциональном состоянии ЦНС и прогнозировать течение и исход острого периода ВМГПЛ.

Литература

1. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // Міжнар. неврол. журнал.— 2006.— № 3 (7).— С. 9—13.
2. Геморрагический инсульт: Практик. руководство / Под ред. В.И. Скворцовой, В.В. Крылова.— М.: Гэотар-Медиа, 2005.— 160 с.
3. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография.— М.: Мэйби, 1991.— 77 с.
4. Козёлкин А.А., Кузнецов Д.А. Особенности ЭЭГ-паттерна в остром периоде мозгового супратенториального геморрагического инсульта, по данным компьютерной электроэнцефалографии // Запорож. мед. журн.— 2001.— № 3—4 (10).— С. 37—39.
5. Лапкин М.М., Жданов В.А., Стариков Н.А., Стариков А.С. Корреляционный анализ показателей ЭЭГ у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения / Матер. конф. «Актуальные вопросы неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики».— Уфа, 1998.— С. 126—128.
6. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку.— 2006.— № 1.— С. 3—7.
7. Пирлик Г.П., Гнездицкий В.В., Коптелов Ю.М., и др. Неоднородность локальных изменений ЭЭГ у больных с инсультом полушарной локализации // Журн. неврол. и психиатр.— 2001.— Т. 101, № 2.— С. 27—34.
8. Острова Т.В. Діагностичний алгоритм оцінки електричної активності мозку людини у нормі і при деяких формах розладів свідомості: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.03.03 / Донецький держ. мед. ун-т.— Донецьк, 2002.— 20 с.
9. Christensen G., Miller M.I., Vannier M.W., Grenader U. Individualizing Neuroanatomical Atlases Using a Massively Parallel Computer // IEEE Computer.— 1996.— Jan., — P. 32—38.
10. Duffy F., Hughes J., Miranda F., et al. Status of quantitative EEG (QEEG) in clinical practice // Clin. electroencephalogr.— 1994.— Vol. 25.— P. 6—22.

О.А. КОЗЬОЛКІН, С.О. КОЗЬОЛКІНА

Особенности биоэлектрической активности головного мозга у больных с внутримозговыми геморагиями подкорковой локализации у острый период заболевания

Мета — вивчення особливостей біоелектричної активності головного мозку в хворих із внутримозговими геморагіями подкоркової локалізації (ВМГПЛА).

Матеріали та методи. Обстежено 42 хворих з ВМГПЛА у гострий період захворювання, які були розподілені на три групи: I — із регресуючим перебігом, сприятливим результатом і добрим відновленням — 16 осіб віком ($63,6 \pm 2,13$) року, II — зі стаціонарним перебігом, відносно несприятливим результатом і стійким неврологічним дефіцитом — 15 осіб віком ($59,0 \pm 2,2$) року, III — із прогресивним перебігом і летальними наслідками — 11 осіб віком ($57,6 \pm 3,53$) року. Контрольну групу склали 14 осіб віком ($58,3 \pm 2,4$) року без гострих цереброваскулярних розладів. Електроенцефалографічне (ЕЕГ) обстеження проводилось за допомогою програмно-апаратного комплексу «NeuroCom» на 1-у — 3-ю і 18—21-у добу від початку захворювання. Крім фонові ЕЕГ, реєструвалися проби з гіпервентиляцією (180 с) і світлостимуляцією НЧ — 4 Гц (60 с) та ВЧ — 20 Гц (60 с).

Результати. Структура ЕЕГ у хворих з ВМГПЛА змінювалася по всіх чотирьох діапазонах частот. Різко зменшувалися кількість та амплітуда хвиль альфа-діапазону, меншою мірою змінювалися хвилі бета-діапазону. Активувалися тета- і дельта-діапазони з переважанням на стороні геморагії. При змішаних геморагіях спостерігалася груба тотальна дезорганізація біоритмів, пов'язана як з поєднаним ураженням латеральних і медіальних структур, так і з участю в процесі стовбурових утворень мозку. Вищезазначені зміни були меншою мірою виражені в I і II групах хворих, у III групі відзначалися грубі дифузні зміни ЕЕГ активності. Реакція засвоєння низької і високочастотних ритмів порушувалася мінімально в I групі хворих, а найбільш виражені зміни спостерігалися в III групі.

Висновки. Зміни ЕЕГ-паттерна у хворих із ВМГПЛА у гострий період відображають ступінь тяжкості захворювання і залежать від локалізації та об'єму вогнища ураження. У електрогенезі мозку таких пацієнтів велику роль відіграє змінений стан подкоркових структур і наявність неспецифічних реакцій, що розвиваються в ЦНС. Дані ЕЕГ можуть використовуватися для оцінки ступеня тяжкості стану пацієнтів із ВМГПЛА і прогнозування наслідків гострого періоду захворювання.

Ключові слова: комп'ютерна електроенцефалографія, внутримозкові геморагії.

A.A. KOZELKIN, S.A. KOZELKINA

Peculiarities of bioelectrical cerebrum activity in patients with intracerebral hemorrhages of subcortical location at acute period of disease

Purpose: to study peculiarities of bioelectrical cerebrum activity in patients with intracerebral hemorrhages of subcortical location at acute period of disease.

Materials and methods. Examination of 42 patients with intracerebral hemorrhages of subcortical location (ICHSL) at acute period of disease has been carried out. Patients were divided into 3 groups: 1st group of 16 people at the age of $63,6 \pm 2,13$ years with regressive disease course, favourable outcome and good rehabilitation; 2nd group of 15 people at the age of $59,0 \pm 2,2$ years with inpatient treatment, relatively unfavourable outcome and stable neurological deficiency; 3rd group of 11 people at the age of $57,6 \pm 3,53$ years with progressive course and lethal out-

come. 14 patients at the age of $58,3 \pm 2,4$ without acute cerebralvascular disorders constituted the control group. ECG was conducted on 1st—3rd and 18th—21st day of disease by means of programmatically-hardware complex NeuroCom. In addition to ECG, tests with hypoventilation (180 s) and lightstimulation have been registered.

Results. EEG-pattern in patients with ICHSL has been changeable in all four frequency ranges. Number and wave amplitude of alpha-range has decreased, waves of beta-range have undergone less changes. Theta- and delta- ranges have been activated with prevalence on the hemorrhagic side. Rough total biorhythms disorganization has been observed under concomitant hemorrhages correlating with joint lesion of lateral and medial structures and involvement of subcortical formations. Mentioned above changes have been observed in the 1st and 2nd groups, rough diffusive changes of EEG activity have been observed in the 3rd group. In the 1st group the reaction of low- and high — frequency rhythms assimilation has been affected minimally, the most marked changes have been observed in the 3rd group.

Key words: computer electroencephalography, intracerebral hemorrhages.



К.А. ТАРЯНИК, Н.М. ГРИЦАЙ,
В.П. МИЩЕНКО, І.В. МИЩЕНКО

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Вплив різних способів лікування на клінічний перебіг захворювання та ендотелійзалежний фактор оксид азоту у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією II ст. на тлі гіпертонічної хвороби II ст.

Мета: вивчити вплив різних методів медикаментозного та немедикаментозного лікування хворих з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) II ст. на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ) II ст. на перебіг захворювання та активність оксиду азоту в сироватці крові.

Матеріали та методи. Обстежено 45 хворих з ДЕ II ст. на тлі ГХ II ст. Пацієнти були розділені на три групи, по 15 осіб у кожній: 1-а — хворі, які отримували тільки медикаментозне лікування, 2-а — пацієнти, які на тлі медикаментозної терапії отримували лікування за допомогою лампи «Біоптрон», експозиція — 10 хв на кожну півкулю головного мозку, 3-я — хворі, яких лікували тільки за допомогою поляризованого світла. Курс лікування становив 10 днів. До і після лікування визначали активність загального азоту у сироватці крові методом ферментного перетворення нітрату в нітрит з наступним калориметричним визначенням нітриту.

Результати. Після лікування у всіх пацієнтів зменшилася кількість скарг, виразність основних неврологічних синдромів, у тому числі вегетативного. У хворих 2-ї і 3-ї груп, на відміну від пацієнтів 1-ї групи, спостерігалось підвищення активності загального оксиду азоту. Так, у 2-ї групі до лікування цей показник становив $(69,6 \pm 3,95)$ і $(71,7 \pm 10,5)$ мкмоль/л, після лікування — $(78 \pm 10,6)$ і $(78,3 \pm 13,0)$; у 3-ї — $(86,3 \pm 23,9)$ і $(95,9 \pm 21,1)$ мкмоль/л до лікування і $(101 \pm 22,1)$ і $(86,9 \pm 18,3)$ — після, в 1-ї — $(70,5 \pm 11,7)$ і $(74,7 \pm 14)$ мкмоль/л до лікування і $(64,5 \pm 8,86)$ і $(65,8 \pm 10,8)$ — після. Також спостерігалось достовірне збільшення асиметрії показників азоту в 2-ї і 3-ї групах.

Висновки. У пацієнтів з ДЕ II ст. на тлі ГХ II ст. під впливом комбінованого лікування (медикаментозного та немедикаментозного) або тільки біоптронотерапії спостерігається підвищення активності загального оксиду азоту, що є позитивною ознакою і свідчить про поліпшення вазодилататорного резерву.

Ключові слова: оксид азоту, ендотеліопротектори, поляризоване світло, біоптронотерапія, дисциркуляторна енцефалопатія.

Ендотеліальна дисфункція нині є доведеним патогенетичним механізмом розвитку та прогресування захворювань серцево-судинної системи (ССС). Функціональний стан ендотелію при гіпертонічній хворобі, артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця впливає не тільки на характер перебігу, а й на прогноз захворювання. Тому для профілактики розвитку захворювань, а також для поліпшення прогнозу та збільшення тривалості життя хворих з цією патологією ССС необхідно впливати

на функціональний стан ендотелію, використовуючи для цього препарати, які мають ендотеліопротекторний ефект, або немедикаментозні підходи.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу різних методів медикаментозного та немедикаментозного лікування хворих з дисциркуляторною енцефалопатією II ст. на тлі гіпертонічної хвороби II ст. на клінічний перебіг захворювання та вміст загального оксиду азоту в сироватці крові.

Матеріали та методи

Обстежено 45 хворих з дисциркуляторною енцефалопатією II ст. на тлі гіпертонічної хвороби II ст., які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні та терапевтичному відділенні 5-ї міської лікарні м. Полтави. Діагноз встановлено на основі анамнезу хвороби, скарг хворих, даних загального та неврологічного обстеження, дослідження стану вегетативної нервової системи, даних реоенцефалограми, результатів огляду кардіолога, окуліста, нефролога.

Усіх хворих було розподілено на 3 групи по 15 осіб у кожній: 1-а — пацієнти, які отримували тільки медикаментозне лікування (лізінопріл, пентоксифілін, пірацетам, кавінтон); 2-а — хворі, які на тлі медикаментозної терапії отримували курс лікування за допомогою поляризованого світла лампи «Біоптрон», експозиція — 10 хв на кожну півкулю головного мозку; 3-я — пацієнти, які отримували тільки немедикаментозне лікування із застосуванням поляризованого світла.

Курс лікування становив 10 днів. У всіх хворих на початку та в кінці лікування забирали кров із правої та лівої ліктювих вен і визначали активність загального оксиду азоту в сироватці крові. З цією метою використовували метод, що ґрунтується

на ферментному перетворенні нітрату в нітрит за допомогою нітрат-редуктази. Після цього проводили визначення вмісту нітриту — кольороутворюючої речовини, яка адсорбує видиме світло при 540 нм, у калометричній реакції за допомогою реактиву Грісса.

Як критерій оцінки змін, що вивчаються, використовували критерії Стьюдента та Фішера.

Результати та обговорення

Після проведених досліджень у всіх групах хворих спостерігалось зменшення частоти скарг (табл. 1).

При неврологічному обстеженні на початку лікування у хворих було виявлено анізорефлексію глибоких рефлексів, патологічні ознаки, координаторні розлади, статичні порушення (табл. 2.). Після проведеного лікування в усіх групах пацієнтів спостерігалось зменшення частоти прояву основних неврологічних синдромів (табл. 3).

При дослідженні активності загального оксиду азоту у сироватці крові виявилось, що після лікування у всіх групах хворих відбулися певні зміни цього показника (табл. 4).

Як видно із даних табл. 4, після проведеного лікування у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп на відміну від хворих 1-ї відбувалося підвищення активності загаль-

Т а б л и ц я 1

Частота основних скарг у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією II ст. на тлі гіпертонічної хвороби II ст. до та після проведеного лікування (n = 45), %

Скарга	До лікування	Після лікування
Підвищення артеріального тиску (систоличного та діастолічного)	100	50
Головний біль	100	30
Нудота	96	45
Запаморочення	85	10
Хиткість при ході	85	18
Погіршення пам'яті	95	70
Зниження гостроти зору	100	85
Вегетативно-судинні пароксизми симпато-адреналового або ваго-інсулярного типу	48	20
Інсомнії	35	10
Зниження працездатності	83	16

Т а б л и ц я 2

Частота основних неврологічних синдромів у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією II ст. на тлі гіпертонічної хвороби II ст. до та після проведеного лікування (n = 45), %

Синдром	До лікування	Після лікування
Цефалічний	100	30
Неврозоподібний	100	48
Пірамідний	60	50
Вестибулоатактичний	85	46
Вегетативної дисфункції	48	35

ного оксиду азоту, що вказує на поліпшення вазодилаторного резерву, що спостерігається при таких станах, як гіпертонія, зниження споживання кисню та зменшення кисневої недостатності роботи серцевого м'язу. У 1-й групі зафіксована зворотня тенденція, можливо, це зумовлено тим, що під впливом лікування зміни показника активності оксиду азоту відбувалися по-різному, у хворих, яким до початку лікування був притаманний високий рівень цього показника, він зменшувався, а у тих, у яких він був низьким, — підвищувався.

Ми вирішили розподілити кожну групу хворих на дві підгрупи: 1-а — пацієнти, у яких рівень окси-

ду азоту до лікування був високим, 2-а — у яких він був низьким, і простежити за змінами цього показника під час лікування.

У пацієнтів першої підгрупи 1-ї та 2-ї груп спостерігалось зниження активності загального оксиду азоту (табл. 5); У хворих другої підгрупи підвищення цього показника (табл. 6).

Подібні зміни відбувалися в підгрупах 3-ї групи.

Висновки

Після аналізу отриманих даних можна зробити висновок про те, що у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією II ст. на тлі гіпертонічної хворо-

Т а б л и ц я 3

Основні вияви стану вегетативної нервової системи у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією II ст. на тлі гіпертонічної хвороби II стадії до та після проведеного лікування (n = 45), %

Вияв	До лікування	Після лікування
Дистальний гіпергідроз	95	67
Акроціаноз	60	55
Кардіалгії	100	50
Лабільність артеріального тиску	100	30
Лабільність пульсу	93	30
Поверхневий сон	70	45
Порушення засинання	70	45
Метеочутливість	90	70
Вегетативні кризи	83	55

Т а б л и ц я 4

Вплив різних методів лікування пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією II ст. на тлі гіпертонічної хвороби II ст. на вміст загального оксиду азоту у сироватці крові (M ± m)

Показник	1-а група (n = 15)		2-а група (n = 15)		3-я група (n = 15)	
	П	Л	П	Л	П	Л
Загальний NO до лікування, мкмоль/л	70,5 ± 11,7 p ₂ < 0,01	74,7 ± 14	69,6 ± 3,95 p ₂ < 0,01	71,7 ± 10,5 p ₃ < 0,01	86,3 ± 23,9 p ₂ < 0,01	95,9 ± 21,1 p ₂ < 0,01
Загальний NO після лікування, мкмоль/л	64,5 ± 8,86	65,8 ± 10,8	78 ± 10,6 p < 0,01 p ₃ < 0,01	78,3 ± 13,0	101 ± 22,1 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,01	86,9 ± 18,3 p ₂ < 0,01

Примітка. Тут і далі: p — статистична різниця між показниками до та після лікування;
p₁ — статистична різниця між показниками правої та лівої ліктьових вен;
p₂ — статистична різниця між показниками однойменної ліктьової вени в групах 1 та 3;
p₃ — статистична різниця між показниками однойменної ліктьової вени в групах 2 та 3;
П — права ліктьова вена; Л — ліва ліктьова вена.

Т а б л и ц я 5

Вплив традиційного лікування (1-а група) та традиційного лікування разом із біопрототерапією (2-а група) на ендотеліозалежний фактор активності оксиду азоту у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією II ст. на тлі гіпертонічної хвороби II ст. (перша підгрупа) (M ± m)

Показник	1-а група (n = 8)		2-а група (n = 8)	
	П	Л	П	Л
Загальний оксид азоту до лікування, мкмоль/л	90,8 ± 10,4	110 ± 16,4	76,3 ± 4,42	85,3 ± 18,6
Загальний оксид азоту після лікування, мкмоль/л	55,7 ± 10,4 p < 0,05	50,9 ± 9,11 p < 0,05	50,1 ± 5,6 p < 0,05	55,4 ± 11,3 p < 0,05

Таблиця 6

Вплив традиційного лікування (1-а група) та традиційного лікування разом із біоптронотерапією (2-а група) на ендотелійзалежний фактор активності оксиду азоту у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією II ст. на тлі гіпертонічної хвороби II ст. (друга підгрупа) ($M \pm m$)

Показник	1-а група (n = 7)		2-а група (n = 7)	
	П	Л	П	Л
Загальний оксид азоту до лікування, мкмоль/л	31,7 ± 6,6 p ₂ < 0,05	28 ± 9,98 p ₂ < 0,05	59,5 ± 5,35	56,7 ± 3,99
Загальний оксид азоту після лікування, мкмоль/л	77,7 ± 15,8 p < 0,05	68,8 ± 16,0 p < 0,05	120 ± 11,3 p < 0,05	108,0 ± 25,0 p < 0,05

би II ст. під впливом поєднаного лікування (медикаментозне та немедикаментозне; 2-а група) або тільки біоптронотерапії (3-я група) відбулося підвищення активності загального оксиду азоту, що свідчить про позитивний перебіг захворювання, модулюючий вплив поляризованого світла, яке, насамперед, посилює активність препаратів, що мають ендотелійпротекторний ефект. Привертає увагу той факт, що поляризоване світло підвищує вміст оксиду азо-

ту у пацієнтів, яким до лікування був притаманний низький рівень цього показника, та знижує його вміст у хворих, у яких він був високим, тобто відбувається нормалізація показників загального оксиду азоту, що сприяє зменшенню дисфункції ендотелію. Крім того, під впливом лікування у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп значно посилилась асиметрія показника загального оксиду азоту, що також свідчить про позитивні зміни та поліпшення стану хворих.

Література

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. Мед. журн.— 2001.— № 3.— С. 1—8.
2. Лишневская В.Ю. Эндотелиопротекторы в клинической практике // Кровообіг та гемостаз.— 2003.— № 2.— С. 101—106.
3. Мойбенко А.А., Павлюченко В.Б. Роль оксида азота в рефлексорной саморегуляции кровообращения // Достижения биоло-

гії та медицини.— 2003.— № 1.— С. 72—79.

4. Сагач В.Ф., Базілюк О.В., Коцюрба А.В., Буханевич О.М. Порухення ендотелійзалежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтетазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії // Фізіол. журн.— 2000.— № 3.— С. 3—13.
5. Фролькіс В.В., Безруков В.В., Мала Л.Т. та ін. Механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему та патогенетичне лікування захворювань серцево-судинної системи // Кровообіг та гемостаз.— 2003.— № 2.— С. 42—53.

Е.А. ТАРЯНИК, Н.Н. ГРИЦАЙ, В.П. МИЩЕНКО, И.В. МИЩЕНКО

Влияние разных способов лечения на клиническое течение и эндотелийзависимый фактор оксид азота у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II ст. на фоне гипертонической болезни II ст.

Цель: изучить влияние разных методов медикаментозного и немедикаментозного лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II ст. на фоне гипертонической болезни (ГБ) II ст. на течение заболевания и активность оксида азота в сыворотке крови.

Материалы и методы. Обследовано 45 больных с ДЭ II ст. на фоне ГБ II ст. Пациенты были разделены на три группы, по 15 чел. в каждой: 1-я — больные, получавшие только медикаментозное лечение, 2-я — пациенты, которые на фоне медикаментозной терапии получали лечение с помощью лампы «Биоптрон», экспозиция — 10 мин на каждое полушарие головного мозга; 3-я — больные, которых лечили только с помощью поляризованного света. Курс лечения составил 10 дней. До и после лечения определяли активность общего азота в сыворотке крови методом ферментного превращения нитрата в нитрит с последующим калориметрическим определением нитрита.

Результаты. После лечения у всех пациентов уменьшилось количество предъявляемых жалоб, выраженность основных неврологических синдромов, в том числе вегетативного. У больных 2-й и 3-й групп в отличие от пациентов 1-й группы наблюдалось повышение активности оксида азота. Так, во 2-й группе до лечения этот показатель составлял (69,6 ± 3,95) и (71,7 ± 10,5) мкмоль/л, после лечения — (78 ± 10,6) и (78,3 ± 13,0); в 3-й — (86,3 ± 23,9) и (95,9 ± 21,1) мкмоль/л — до лечения и (101 ± 22,1) и (86,9 ± 18,3) — после; в 1-й — (70,5 ± 11,7) и (74,7 ± 14) мкмоль/л — до лечения и (64,5 ± 8,86) и (65,8 ± 10,8) — после. Также наблюдалось достоверное увеличение асимметрии показателей азота во 2-й и 3-й группах.

Выводы. У пациентов с ДЭ II ст. на фоне ГБ II ст. под влиянием сочетанного лечения (медикаментозного и немедикаментозного) или только биоптронотерапии наблюдается повышение активности общего оксида азота, что является позитивным признаком и свидетельствует об улучшении вазодилаторного резерва.

Ключевые слова: оксид азота, эндотелиопротекторы, поляризованный свет, биоптронотерапия, дисциркуляторная энцефалопатия.

K.A. TARYANYK, N.M. GRYTCAY, V.P. MISTCHENKO, I.V. MISTCHENKO

Influence of different treatment methods on clinical course and endothelium dependent nitric oxide factor in patients with dyscirculative encephalopathy of the first stage against the background of the hypertension of the second stage

Purpose: to study the influence of different medical and nonmedical treatment methods of patients with dyscirculative encephalopathy (DE) against the background of hypertension of the second stage on the disease course and nitric oxide activity in blood serum.

Materials and methods. Examination of 45 patients with DE of II st. against the background of II st. hypertension has been carried out. Patients were divided in 3 groups of 15 people: the first one — patients under the medical treatment; the second one- patients who received treatment by means of «Biotron» lamp against the background of medical treatment, exposition — 10 min. for each cerebral hemisphere; the third one — patients who were treated by polarized light only. The treatment course was of 10 days duration. Nitric oxide activity of blood serum was defined before and after the treatment by means of enzyme transformation of nitrate into nitrite with subsequent calorimetric nitrite determination method.

Results. Number of patient complains, marked main neurologic syndromes, including vegetative have declined after the treatment. Increasing of general oxide activity has been observed in patients of 2nd and 3rd groups in contrast to the first one. These data of the second group before the treatment were $69,6 \pm 3,95$ and $71,7 \pm 10,5$ $\mu\text{mole/l}$, after the treatment — $78 \pm 10,6$ and $78,3 \pm 13,0$, in the third group they were $86,3 \pm 23,9$ and $95,9 \pm 21,1$ $\mu\text{mole/l}$ before the treatment and $64,5 \pm 8,86$ and $65,8 \pm 10,8$ after the treatment, in the first group — $70,5 \pm 11,7$ and $74,7 \pm 14$ $\mu\text{mole/l}$ before the treatment and $64,5 \pm 8,86$ and $65,8 \pm 10,8$ after the treatment. Credible increasing of nitrogen data asymmetry has also been observed in the second and third groups.

Conclusions. Patients with DE of the second stage against the background of hypertension of the second stage under the influence of compound treatment (medical and nonmedical) and under the influence of biophotonotherapy only have increased general nitric oxide activity, which is a positive result and states the improvement of vasodilator reserve.

Key words: nitric oxide, endothelioprotectors, biophotonotherapy, polarized light, dyscirculative encephalopathy.



I.A. ГРИГОРОВА, Н.О. НЕКРАСОВА,
С.М. ГРИГОРОВ

Харківський державний медичний університет

Стан оксидантно-антиоксидантної системи в осіб молодого віку залежно від давності й характеру перенесеної черепно-мозкової травми

Мета — вивчення стану оксидантно-антиоксидантної системи після закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ) залежно від давності та характеру перенесеної травми.

Матеріали та методи. Проведено комплексне біохімічне обстеження 84 хворих віком від 17 до 40 років, які перенесли ЗЧМТ понад рік тому і перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні обласної клінічної лікарні.

Результати. Встановлено, що у віддалений посттравматичний період спостерігаються виражені зміни оксидантного та антиоксидантного статусу крові хворих. Ступінь вираженості порушення перекисно-окисних процесів залежить від давності перенесеної травми. У пацієнтів з менш тривалим посттравматичним періодом спостерігалось більш виражене збільшення кількості продуктів вільнорадикального окислення за рахунок первинних продуктів окиснення, що свідчить про нагромадження продуктів перекисного окислення з наступною реалізацією цитотоксичного ефекту.

Висновки. У хворих у віддалений період ЗЧМТ спостерігаються порушення оксидантно-антиоксидантної системи. Виходячи з отриманих даних, у комплекс патогенетичної терапії пацієнтів з віддаленими наслідками поєднаної щелепно-лицьової і черепно-мозкової травми необхідне включати сучасні мембраностабілізуючі й антирадикальні препарати

Ключові слова: черепно-мозкова травма, віддалений період, оксидантно-антиоксидантна система.

Попри значні досягнення медичної науки в останні роки, черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається не тільки медичною, а й соціальною проблемою, оскільки вимагає значних економічних витрат як на лікування, так і на соціальну реабілітацію [8, 11].

Основним патологічним механізмом ушкодження мозку при ЧМТ є порушення в системі саморегуляції обмінних процесів, які відіграють важливу роль у життєдіяльності та функціональній активності нервових клітин [7, 8].

Результати фундаментальних і прикладних досліджень підтвердили прогресуючий характер змін, які виникають у гострий період травми та впливають на віддалені наслідки [8, 10]. Нормалізація метаболічних процесів у віддалений період після травми спостерігається лише у третини пацієнтів з легкою ЧМТ [7, 8, 11]. У зв'язку з цим хворі з ЧМТ, зокрема легкого

ступеня тяжкості, повинні розглядатися як потерпілі з наростаючими метаболічними порушеннями [10].

Особливості архітекτονіки лицьового кістяка відіграють важливу роль у передачі механічної енергії на мозкові структури [12]. Так, при легкій ЧМТ у поєднанні з ушкодженнями щелепно-лицьової локалізації превалює стоматологічна симптоматика, а при ЧМТ середнього та важкого ступеня тяжкості — неврологічна. Розвиток метаболічних порушень залежно від поєднання з щелепно-лицьовими ушкодженнями вивчений недостатньо, тому його дослідження становить певний інтерес.

Загально визнано, що однією з провідних патогенетичних ланок у реакціях організму на дію зовнішніх факторів є активація вільнорадикального окиснення (ВРО) ліпідів [4, 5, 9] — процесу безпосереднього переносу кисню на субстрат з утворенням перекисів, кетонів, альдегідів, які індукують реакції

перекисного окиснення за участю так званих активних форм кисню — супероксидного аніона (O_2^-), перекису водню (H_2O_2), гідроксильного радикала (OH). Одним з найважливіших патогенетичних механізмів, пов'язаних із процесами вільнорадикального окиснення, є здатність вільних радикалів, що утворюються, вступати в реакцію з фосфоліпідами клітинних мембран [6]. У результаті відбуваються структурні зміни останніх, зокрема спостерігається зменшення кількості фосфоліпідів, порушення проникності мембран, втрата еластичних властивостей аж до розриву мембран. Морфологічним результатом окиснення ліпідів клітинної стінки є формування полярних каналів проникності, що збільшує пасивну проникність мембрани для іонів Ca^{2+} , надлишок яких депонується в мітохондріях [4]. Вільні радикали змінюють бар'єрну функцію цитоплазматичних мембран у зв'язку з формуванням каналів підвищеної проникності, призводячи до порушення водно-іонного гомеостазу клітини [6].

Регуляція концентрації перекисів ліпідів у біологічних мембранах здійснюється за рахунок збалансованої взаємодії триступінчастого рівня організації антиоксидантної системи (АОС): антикисневої, антирадикальної та антиперекисної [8]. Серед компонентів АОС розрізняють безпосередньо інгібітори активізованих кисневих метаболітів — речовини, які асоціюють з ініційованими радикалами, і превентивні, засновані на зміні структурної організації субстрату, що окисляє, перетворенні перекисів на стабільні продукти окиснення [9]. У нормальних умовах між ними існує додатна кореляція, яка у хворих на ЧМТ змінюється на від'ємну [2, 11].

При ЧМТ основним пусковим фактором розвитку метаболічних змін у нервових клітинах є порушення нейро- і гемодинаміки [1—3], що, у свою чергу, активізує ВРО. Інтенсивність ліпідної пероксидації, компенсація її активацією антиоксидантного захисту прямо пропорційно залежить від характеру й клінічного перебігу ЧМТ. Установлено, що дезорганізація реакцій перекисного окиснення ліпідів

(ПОЛ) є однією із стійких метаболічних змін при завершенні гострого періоду ЧМТ. Тривала дестабілізація процесів переокиснення в нервовій тканині після ЧМТ може бути причиною нагромадження перекисів і виснаження антиоксидантного захисту [9].

Мета роботи — вивчення оксидантно-антиоксидантної системи в осіб молодого віку, які перенесли ЧМТ, залежно від давності й характеру травми.

Матеріали та методи

Проведено комплексне біохімічне обстеження 84 хворих віком від 17 до 40 років, які перенесли легку ЧМТ понад рік тому і перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні обласної клінічної лікарні. З урахуванням давності й характеру перенесеної травми пацієнти були розподілені на 4 групи. Перша складалася із хворих з давністю ЧМТ від 1 до 5 років (29 осіб), друга — ЧМТ від 5 до 10 років (21), третя — ЧМТ більше 10 років (25), четверта — з пацієнтів, які перенесли краніо-фасціальну травму легкого ступеня більше 10 років тому (9). До контрольної групи ввійшло 25 практично здорових осіб віком від 18 до 40 років.

Оцінка стану оксидантно-антиоксидантної системи здійснювалася на підставі таких показників: рівень малонового діальдегіда (МДА), дієнового кон'югата (ДК), активність пероксидази (Пер), каталази (Кат), вміст SH-груп (SH), глутатіону (Гл). Рівень SH-груп і Гл у сироватці визначали методом амперометричного титрування, вміст ДК і МДА — стандартними методами. Визначення активності Кат і Пер проводили модифікованим перманганатометричним методом А.М. Баха й Р.С. Зубкової. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Microsoft Office 2000.

Результати та обговорення

Аналіз результатів досліджень, наведених у таблиці, показав, що залежно від тривалості посттравматичного періоду в крові хворих, які перенесли ЧМТ, визначається підвищення: МДА в 1-й групі —

Т а б л и ц я

Вміст основних показників оксидантної та антиоксидантної систем у крові молодих хворих після ЧМТ

Показник	1 група (n = 29)		2 група (n = 21)		3 група (n = 25)		Контроль (n = 25) M ± m
	M ± m	Δ	M ± m	Δ	M ± m	Δ	
ДК, мкмоль/л	110,81 ± 11,4*	+98,25	87,65 ± 11,5*	+56,92	87,08 ± 6,4*	+55,8	55,89 ± 0,5
МД, мкмоль/л	13,68 ± 3,0*	+69,14	13,28 ± 2,6*	+64,19	13,31 ± 1,7*	+64,19	8,1 ± 1,06
Гл, ммоль/л	0,97 ± 0,2*	+86,54	1,11 ± 0,7*	+111,54	1,03 ± 0,2*	+98,08	0,515 ± 1,06*
Кат, мгкат./г Hb	4,44 ± 0,3*	+44,26	4,35 ± 0,5*	+44,26	4,37 ± 0,6*	+40,98	3,05 ± 0,02
Пер, мгкат./г Hb	9,72 ± 0,6*	+64,41	8,88 ± 0,81*	+50,85	9,23 ± 0,7*	+55,93	5,91 ± 6,1*
SH-група, ммоль/л	13,79 ± 2,8	+30,81	17,9 ± 3,4*	+69,67	13,58 ± 3,4	+28,91	10,55 ± 1,2

Примітка. * $p \leq 0,05$ порівняно з контрольною групою.

Δ — відхилення від контрольних значень у відсотках.

в 1,69 разу, в 2-й — у 1,64 разу, в 3-й у 1,64 разу; ДК в 1-й групі — в 1,98 разу, в 2-й — у 1,56 разу, в 3-й — у 1,55 разу. Це свідчить про нагромадження продуктів ПОЛ з наступною реалізацією цитотоксичного ефекту. Зміна проникності клітинних мембран найбільше виражена у пацієнтів з меншою давністю перенесеної травми, причому із збільшенням давності травми спостерігається достовірне ($p \leq 0,05$) зниження первинних продуктів ПОЛ (ДК).

При аналізі стану антиоксидантного реєстра оксидантно-антиоксидантної системи залежно від давності перенесеної ЧМТ (див. таблицю) були отримані такі дані: у хворих 1-ї групи зафіксоване збільшення вмісту антиоксидантів SH-груп, глутатіону, активності каталази. У пацієнтів 2-ї групи ці показники були ще вищими: активність каталази збільшилася в 1,4 разу, пероксидази — в 1,5 разу, рівень глутатіону — більш ніж удвічі, SH-груп — у 1,69 разу, що свідчить про високий ступінь напруги антиоксидантного захисту, динаміку адаптаційних й антиоксидантних механізмів, опосередкованих АОС, що активно гальмує спонтанну ланцюгову пероксидацію. В осіб з давністю травми більше 10 років спостерігалася тенденція до відносного зменшення вмісту каталази, що свідчить про компенсаторне зниження активності АОС.

Через нечисленність четвертої групи було виявлено зміни, що вказують лише тенденцію до підвищення рівня оксидантів у крові зазначеної категорії хворих на тлі відносного зменшення вмісту антиоксидантів, що свідчить про напругу антиоксидантного захисту.

Таким чином, узагальнюючи отримані результати, можна констатувати, що у посттравматичний період спостерігаються виражені зміни оксидантноантиоксидантного статусу крові хворих.

У пацієнтів з менш тривалим посттравматичним періодом зафіксоване більш виражене збіль-

шення продуктів ВРО за рахунок первинних продуктів окиснення (зростання кількості ДК в 1,98 разу щодо контролю), із збільшенням посттравматичного періоду спостерігалось достовірне зниження концентрації продуктів ВРО (зростання кількості ДК в 1,28 рази). Водночас спостерігалось відносне зниження вмісту основних компонентів АОС, що свідчить про компенсаторну реакцію системи антиоксидантного захисту.

Вивчення віддалених наслідків поєднаної щелепно-лицьової й черепно-мозкової травм показало, що на тлі ортопедичної й ортодонтичної реабілітації необхідно проводити неврологічну реабілітацію з акцентом на оксидантно-антиоксидантну рівновагу. Отримані результати допоможуть намітити шляхи корекції патологічних процесів, полегшити перебіг посттравматичного періоду в зазначеній категорії хворих.

Висновки

1. У хворих з ЧМТ у віддалений період спостерігаються порушення оксидантно-антиоксидантної системи.

2. Ступінь вираженості порушення перекисно-окиснювальних процесів залежить від давності перенесеної травми.

3. У хворих з менш тривалим посттравматичним періодом спостерігалось більш виражене збільшення кількості продуктів вільнорадикального окиснення за рахунок первинних продуктів окиснення, що свідчить про нагромадження продуктів перекисного окиснення ліпідів з наступною реалізацією цитотоксичного ефекту.

4. Виходячи з отриманих даних, до комплексу патогенетичної терапії пацієнтів з віддаленими наслідками поєднаної щелепно-лицьової та черепно-мозкової травм необхідно включати сучасні мембраностабілізуючі й антирадикальні препарати.

Література

1. Воскресенская О.Н., Терещенко С.В. Особенности функционирования системы антиоксидантной защиты в остром периоде сотрясения головного мозга // Журн. неврол. и психиатрии.— 2003.— № 3.— С. 55—57.
2. Григорова И.А., Исмаил А.К. Абу Дайя, Некрасова Н.А. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы при травматической эпилепсии // Intern. J. Immunorehabilitation: 36. тез конгрессу.— Бангкок, 2004.— Т. 6, № 1.— С. 176.
3. Деменко В.Д., Базарный Н.Ф., Борисенко В.В. Клинико-параклинические взаимоотношения в отдаленном периоде закрытой черепно-мозговой травмы // Укр. вісн. психоневрол.— 2001.— Т. 9, вип. 1 (26).— С. 41.
4. Дубенко А.Е. Состояние свободно-радикального окисления липидов, антиоксидантной и биоэнергетической систем при острой закрытой черепно-мозговой травме: Автореф. дис.... канд. мед. наук.— Харьков, 1991.— 23 с.
5. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы

// Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 1996.— № 2.— С. 111—114.

6. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии: Учеб. пособие.— Н. Новгород, 2000.— 23 с.
7. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология.— М.: Медицина, 2002.— Т. 1.— 690 с.; Т. 2.— 777 с.
8. Педаченко Е.Г., Васильева И.Г., Васильев А.Н. Современные представления о патогенезе черепно-мозговой травмы.— К., 1996.— 282 с.
9. Педаченко Е.Г., Сутковой Д.А., Лисяный А.Н. Свободнорадикальные и нейроиммунные процессы при первичной и повторной черепно-мозговой травме (в эксперименте) // Вопросы нейрохирургии.— 1998.— № 4.— С. 54—56.
10. Ромоданов А.П., Копьев О.В., Педаченко Э.Г. Патогенетическое обоснование периодов травматической болезни головного мозга // Вопросы нейрохирургии.— 1990.— № 6.— С. 10.
11. Тайцлин В.И. Закрытая черепно-мозговая травма и ее последствия // Междунар. мед. журн.— 2002.— № 1—2.— С. 58—63.
12. Тимофеев А.А. Рук-во по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии.— К.: ООО «Червона Рута-Турс», 2002.— 1024 с.

И.А. ГРИГОРОВА, Н.А. НЕКРАСОВА, С.Н. ГРИГОРОВ

Состояние оксидантно-антиоксидантной системы у лиц молодого возраста в зависимости от давности и характера перенесенной черепно-мозговой травмы

Цель — изучение состояния оксидантно-антиоксидантной системы после закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) в зависимости от давности и характера перенесенной травмы.

Материалы и методы. Проведено комплексное биохимическое обследование 84 больных в возрасте от 17 до 40 лет, которые перенесли ЧМТ более года назад и находились на стационарном лечении в неврологическом отделении областной клинической больницы.

Результаты. Установлено, что в отдаленный посттравматический период наблюдаются выраженные изменения оксидантного и антиоксидантного статуса крови больных. Степень выраженности нарушения перекисно-окислительных процессов зависит от давности перенесенной травмы. У больных с менее длительным посттравматическим периодом наблюдалось более выраженное увеличение количества продуктов свободно-радикального окисления за счет первичных продуктов окисления, что свидетельствует о накоплении продуктов перекисного окисления с последующей реализацией цитотоксического эффекта.

Выводы. У больных в отдаленный период с ЧМТ наблюдаются нарушения оксидантно-антиоксидантной системы. Исходя из полученных данных, в комплекс патогенетической терапии пациентов с отдаленными последствиями сочетанной челюстно-лицевой и черепно-мозговой травмы необходимо включать современные мембраностабилизирующие и антирадикальные препараты.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, отдаленный период, оксидантно-антиоксидантная система.

I.A. GRYGOROVA, N.O. NEKRASOVA, S.M. GRYGOROV

The free-radical processes and antioxidant protection in young patients depending on remoteness and character of traumatic brain injury

Purpose: to study the free-radical processes and antioxidant protection in young patients depending on the remoteness and character of traumatic brain injury.

Material and methods. 84 patients (17 to 40 years old) in the remote period of traumatic brain injury (over a year ago) were studied.

Results. Obtained by biochemical researches suggested that the changes in the blood of this group of patients depended on the character and the remoteness of traumatic brain injury. In patients with less remote period of traumatic brain injury the level of free radicals was more increased, mainly oxidation primary products, which when accumulated may lead to cytotoxic effects.

Conclusions. There are disturbances of free-radical processes and antioxidant protection in remote period of brain injury. The modern antioxidants may be prescribed to patients with combined traumatic brain injuries and facial injuries.

Key words: traumatic brain injury, remote period, free-radical processes, antioxidant protection.



С.І. ШКРОБОТ, А.С. МІЛЕВСЬКА-ВОВЧУК

Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського

Погляд на проблему неврологічних проявів при хронічній алкогольній інтоксикації

Метою роботи було дослідити окремі клініко-неврологічні прояви та нейровізуальні зміни й визначити їх особливості у різних категорій хворих на тлі хронічної алкогольної інтоксикації.

Матеріали та методи. Обстежено 120 пацієнтів чоловічої статі віком від 26 до 68 років. Усім хворим проведено оцінку неврологічного та нейропсихологічного статусу, проаналізовано результати інструментальних методів обстеження.

Результати. Оцінка неврологічного статусу виявила зміни різного ступеня вираженості з боку черепно-мозкових нервів (зокрема очорухового), рухової, чутливої сфер, екстрапірамідної системи та вегетативно-трофічні розлади. Нейропсихологічними дослідженнями встановлено характерні прояви зниження когнітивних функцій. Виражені атрофічні та дегенеративні зміни головного мозку підтверджені результатами інструментальних методів обстеження.

Висновки. Тривалість зловживання алкоголем та міцність спиртних напоїв, що споживаються, безпосередньо впливають на ступінь вираженості змін неврологічного та нейропсихологічного статусу, а також нейровізуальних змін головного мозку у хворих з хронічною алкогольною інтоксикацією.

Ключові слова: хронічна алкогольна інтоксикація, нейропсихологічна оцінка, неврологічні прояви.

Хронічна алкогольна інтоксикація (ХАІ) є однією з найактуальніших біопсихосоціальних проблем сьогодення, яка потребує особливої уваги з боку фахівців різного профілю. Поширеність даного захворювання в Україні станом на 2005 р. становила 670 тис., або 135,9 випадків на 100 тис. населення. Проте ці дані враховують лише контингент виявлених хворих і тих, які перебувають на обліку [2]. Смертність від ХАІ та її ускладнень посідає третє місце після смертності внаслідок серцево-судинних захворювань та онкопатології. Загальна захворюваність осіб, які зловживають алкоголем, на 30—35 % більша, а тривалість життя — на 15—20 років менша порівняно із тими, які не зловживають. Величезні економічні збитки завдає алкоголізм національному господарству [1].

Загальнотоксичний вплив етанолу на організм полягає у мембранодеструктивній дії, психостимулюючому, галюциногенному ефекті, змінах метаболізму (активізація ліпогенезу та синтезу холестерину, зниження інтенсивності глікогенезу та білкового синтезу).

Проте до сьогодні нез'ясованими залишаються механізми виникнення алкогольної залежності та ще низка питань, що потребує ретельного клінічного, біохімічного, морфологічного та електрофізіологічного обстеження даного контингенту хворих.

Метою роботи було дослідити окремі клініко-неврологічні прояви та нейровізуальні зміни, визначити їх особливості у різних категорій хворих на тлі ХАІ.

Матеріали та методи

Нашим спостереженням було охоплено 120 хворих чоловічої статі віком від 26 до 68 років з ХАІ, які перебували на стаціонарному лікуванні у неврологічних відділеннях Тернопільської обласної клінічної психо-неврологічної лікарні. Синдром залежності від алкоголю у цих пацієнтів встановлювали відповідно до десятого перегляду Міжнародної класифікації хвороб (F 10.2). В усіх хворих на період обстеження діагностовано (за класифікацією А.А. Портнова, І.Н. П'ятницької, 1973) I, II або III стадію алкоголізму [3]. Серед обстежених перева-

жали особи працездатного та дітородного віку з великим відсотком (71,7 %) спадкової обтяженості щодо зловживання алкоголем. У 70 % пацієнтів спостерігали сімейну (неодружені, розлучені, вдівці) та трудову дезадаптацію.

За тривалістю зловживання алкогольними напоями ми розподілили всіх хворих на три клінічні групи (табл. 1).

За міцністю спиртних напоїв, що споживаються, пацієнти також були розподілені на три групи (табл. 2).

Усім хворим проведено оцінку неврологічного статусу та стану нейропсихологічних функціональних систем: для виявлення розладів уваги використовували методику віднімання та проводили оцінку уваги за таблицями Шульте; при дослідженні процесів пам'яті оцінювали функціональний стан, активність уваги, виснажливості психічних процесів, динаміку мнестичної діяльності за допомогою методики запам'ятовування 10 слів та проби на асоціативну пам'ять; методика класифікації застосовувалася з метою дослідження процесів узагальнення, вміння відволікатися та оцінки послідовності суджень; інтелект оцінювали опосередковано на основі дослідження процесів мислення, вміння розуміти значення та суть приказок і прислів'їв, рівня загальної ерудиції, що є складовими тесту Векслера; також застосовували коротку шкалу оцінки психічного стану — Mini-Mental Test Examination.

Частині хворих виконано рентгенівську комп'ютерну томографію (15 % обстежених) та магнітно-резонансне томографічне дослідження (5 %).

Отримані дані оброблені методом варіаційної статистики за допомогою прикладної програми Excel.

Результати та обговорення

Під час оцінки неврологічного статусу у хворих було виявлено нерізко виражені окорухові розлади, переважно у вигляді слабкості конвергенції та зниження фотореакції (54,1 %); сухожилкову гіперрефлексію з розширенням рефлексогенних зон (46,7 %, переважно пацієнти II групи) і гіпо- та арефлексію (23,3 %, переважно хворі III групи); м'язову слабкість та зниження м'язового тону, переважно нижніх кінцівок (91,7 %); виражені чутливі порушення за поліневротичним підтипом (91,7 %); батігіпестезію та сейсмогіпестезію (87,5 %); статичний дрібно- та середньорозмашистий тремор пальців рук, повік та голови (алкогольний тремор), що зменшувався після прийняття навіть невеликої дози алкоголю (70,8 %); атактичні розлади (переважно статичного характеру) (81,7 %); рефлекс орального автоматизму та хапальні феномени (19,2 %); дизартрію (12,5 %); вестибулярні порушення (56,7 %); загальний гіпергідроз (74,2 %), мармуровість шкірних покривів, пастозність гомілок, стоп та кистей (70,8 %); порушення росту нігтів та волоссяного покриву (74,2 %); наявність судомного синдрому та інших пароксизмальних порушень (4,1 %).

Результати нейропсихологічних тестів виявили: недостатню концентрацію уваги у 84 осіб (70 %), нестійку увагу — у 18 (15 %), виснажену увагу — у 18 (15 %), порушення безпосереднього запам'ятовування — у 100 (83,3 %), зниження довготривалої пам'яті — у 68 (56,7 %), надмірну деталізацію мислення — у 5 (4,1 %), що свідчило про епілептичний характер асоціативних порушень цього контингенту пацієнтів. Інтелект середнього рівня виявлено у 68 хворих (56,7 %), а нижче середнього — у 52 (43,3 %). Усі виявлені зміни неврологічного та нейропсихологічного статусів та ступінь їх вираженості залежали від тривалості зловживання спиртними напоями та їх міцності.

Аналіз проведених рентгенівських томограм виявив чітко виражені ознаки атрофії головного мозку, переважно лобних часток (зменшення маси мозку, розширення підпавутинних просторів, а та-

Таблиця 1
Розподіл хворих по групах залежно від тривалості зловживання алкогольними напоями

Група	Тривалість зловживання, років	Кількість осіб
I	5—10	16 (13,3)
II	10—15	68 (56,6)
III	Понад 15	36 (30,1)
Разом		120

Примітка. В дужках наведено кількість хворих у відсотках.

Таблиця 2
Розподіл хворих по групах залежно від міцності спиртних напоїв, що споживаються

Група	Міцність вживаних спиртних напоїв	Кількість осіб
A	Слабкоалкогольні (пиво, брага, сухе вино): 4—8 % об.	20 (16,7)
Б	Середньої міцності (виноградні та плодово-ягідні вина, наливки, шампанське): 9—20 % об.	24 (20)
В	Міцні (горілка, коньяк, гіркі настоянки, самогон): 40—50 % об.	76 (63,3)
Разом		120

Примітка. В дужках наведено кількість хворих у відсотках.

кож третього та бокових шлуночків головного мозку), причому ступінь вираженості змін корелював з тривалістю зловживання та міцністю спиртних напоїв. Найчутливішою до етанолу виявилася кора головного мозку, саме тут першими з'являлися ознаки дегенерації.

Результати аналізу даних ядерно-магнітного резонансу підтвердили розширення шлуночків та виявили дефіцит маси мамілярних тіл, що пояснює розлади короточасної пам'яті (фіксаційна амнезія), уваги та мислення у цього контингенту хворих.

Висновки

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок про те, що тривалість зловживання алкоголем та міцність спиртних напоїв, що споживаються, безпосередньо впливають на ступінь вираженості змін неврологічного та нейропсихологічного статусу, а також нейровізуальних змін, що підтверджується інструментальними методами діагностики. Це свідчить, що ця проблема є біопсихосоціальною, а її вирішення потребує залучення фахівців різних спеціальностей.

Література

1. Горюшкин И.И. Алкоголизм: что есть патогенетическое лечение? Системный подход // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2006.— Т. 106, № 4.— С. 90—94.
2. Леонович А.Л., Максимчук В.П., Молочко С.М.. Алкоголизм: понятие, предупреждение и лечение: Науч.-практ. пособие.— Минск, 2001.— 40 с.
3. Портнова А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма.— Л.: Медицина, 1973.— 368 с.

С.И. ШКРОБОТ, Л.С. МИЛЕВСКАЯ-ВОВЧУК

Взгляд на проблему неврологических проявлений при хронической алкогольной интоксикации

Целью работы было исследовать отдельные клинико-неврологические проявления и нейровизуальные изменения и определить их особенности у различных категорий больных на фоне хронической алкогольной интоксикации.

Материалы и методы. Обследовано 120 пациентов мужского пола в возрасте от 26 до 68 лет. Всем больным проведена оценка неврологического и нейропсихологического статуса, проанализированы результаты инструментальных методов обследования.

Результаты. Оценка неврологического статуса выявила изменения разной степени выраженности со стороны черепно-мозговых нервов (в частности глазодвигательного), двигательной, чувствительной сфер, экстрапирамидной системы и вегетативно-трофические расстройства. Нейропсихологическими исследованиями установлены характерные проявления снижения когнитивных функций. Выраженные атрофические и дегенеративные изменения головного мозга подтверждены результатами инструментальных методов обследования.

Выводы. Продолжительность злоупотребления алкоголем и крепость употребляемых спиртных напитков непосредственно влияют на степень выраженности изменений неврологического и нейропсихологического статуса, а также нейровизуальных изменений головного мозга у больных с хронической алкогольной интоксикацией.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, нейропсихологическая оценка, неврологические проявления.

S.I. SHKROBOT, L.S. MILEVSKA-VOVCHUK

The problem of neurological signs at chronic alcoholic intoxication

Purpose: to investigate some clinical-neurological signs and neurovisual changes in different groups of patients with chronic alcoholic intoxication.

Materials and methods. We observed 120 male persons at the age of 26 up to 68 years old. All of them were made neurological and neuropsychological assessment. The results of different instrumental methods of investigation were also analyzed in these patients.

Results. Neurological assessment showed different changes of cranial nerves (especially eye-motor one), motor, sensory and extrapyramidal systems and autonomic-trophic disturbances. Neuropsychological tests showed the typical signs of cognitive disorders. Well-expressed degenerative-atrophic changes of brain are proved by the results of different instrumental methods of diagnostics.

Conclusions. The duration of alcohol abuse and the strength of alcoholic drinks influence directly on neurological, neuropsychological and neurovisual changes of the brain in patients with chronic alcoholic intoxication.

Key words: chronic alcoholic intoxication, neuropsychological assessment, neurological signs.

Н.В. КАРАБАНЬ¹, З.З. РОЖКОВА²¹ Інститут геронтології АМН України² Научно-діагностичний центр лучової діагностики АМН України

Использование магнитнорезонансной спектроскопии (*in vivo* ¹H MRS) в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма

Цель работы — изучить особенности метаболизма головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона методом магнитно-резонансной спектроскопии (MRS).

Материалы и методы. Две группы пациентов были исследованы методом *in vivo* ¹H MRS на магнитно-резонансном томографе «Magnetom Vision» (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. В основную группу вошли 118 пациентов с болезнью Паркинсона в возрасте от 43 до 73 лет, в контрольную — 75 особ без признаков неврологических расстройств в возрасте от 18 до 73 лет. Для пациентов обеих групп спектры *in vivo* ¹H MRS были получены в следующих участках головного мозга: в белом (височно-теменная область), сером (затылочная зона коры) веществе, в области бледного шара и черной субстанции.

Результаты. На основании данных *in vivo* ¹H MRS определены содержание и время релаксации T₂ основных церебральных метаболитов у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), паркинсоническими синдромами (ПС) и в контрольной группе. Это позволило установить возрастные и региональные особенности церебрального метаболизма пациентов с БП без признаков деменции. У пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению со здоровыми пожилыми людьми наблюдается значительное уменьшение интенсивности N-ацетиласпартата (NAA) и креатина (Cr) и увеличение интенсивности сигнала холина (Cho) в базальных ганглиях. Уменьшение отношения NAA/Cr в височно-теменных долях более выражено в левом полушарии, однако зависимость между уменьшением отношения NAA/Cr, степенью нарушения двигательных функций и длительностью заболевания не установлена. В височно-теменных областях обоих полушарий головного мозга величины отношений NAA/Cho и Cho/Cr для пациентов с БП и здоровых пожилых людей отличаются незначительно, а в области базальных ганглий — существенно.

Выводы. Использование метода *in vivo* ¹H MRS позволяет получать новую информацию о биохимических процессах, происходящих в головном мозге пациентов с БП. Метод ¹H MRS высокоэффективен для дифференциальной диагностики БП и ПС в клинической структуре мультисистемной атрофии.

Ключевые слова: *in vivo* MRS, спектральные данные, церебральный метаболизм, время релаксации, болезнь Паркинсона.

Болезнь Паркинсона является хроническим прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием центральной нервной системы, в основе которого лежат необратимое повреждение и гибель нейронов, синтезирующих дофамин. В течение длительного времени недостаточность дофамина может компенсироваться за счет усиления синтеза неповрежденными нейронами. Умень-

шение содержания дофамина ниже критического уровня вызывает избыточное продуцирование холина, в результате чего возникают двигательные расстройства, характерные для болезни Паркинсона и паркинсонических синдромов. Связанные с болезнью Паркинсона биохимические изменения в ткани головного мозга не всегда проявляются на макроскопическом уровне и вследствие этого не

обнаруживаются на магнитно-резонансных томограммах. Применение импульсных последовательностей, чувствительных к различию значений времени спин-спиновой релаксации T_2 и T_2^* , то есть к содержанию ионов железа в определенных структурах головного мозга, позволяет отличать болезнь Паркинсона от множества других нейродегенеративных заболеваний [9]. Однако увеличение содержания железа в ткани головного мозга наблюдается также и при естественном старении, что не всегда позволяет отличить структурные изменения, вызванные болезнью Паркинсона, от обусловленных возрастными процессами [8]. Возможности применения метода магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) для характеристики метаболических процессов, отличающих болезнь Паркинсона от иных нейродегенеративных заболеваний и естественного старения, изложены в работах [1—5, 7, 11—14]. Результаты большинства МРС исследований основаны на анализе отношений интенсивностей основных церебральных метаболитов. Однако значение отношений не позволяет судить об изменении содержания каждого из метаболитов в определенных структурах головного мозга. Например, С. Clarke и М. Lowry [7] было показано, что уменьшение отношения N-ацетиласпартата (NAA) и холина (Cho) связано с увеличением содержания Cho, а не с однозначным уменьшением NAA, а увеличение отношения NAA и креатина (Cr) не объясняется истощением энергозапасов клеток в структурах, ответственных за двигательную активность.

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвященных исследованию особенностей церебрального метаболизма у пациентов с болезнью Паркинсона методом МРС, количественный подход к описанию локального состояния головного мозга, основанный на магнитно-резонансных характеристиках основных церебральных метаболитов, остается актуальной задачей.

Цель работы

При изучении особенностей метаболизма головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона методом МРС мы решали две задачи. Первая задача включает три этапа: 1) изучение региональных (в участках ткани головного мозга, наиболее подверженных структурным и функциональным нарушениям) и возрастных особенностей церебрального метаболизма; 2) построение карт распределения метаболитов в этих областях и классификация региональных особенностей метаболизма у данной категории пациентов на основе спектральных конфигураций; 3) нахождение на основе анализа карты распределения спектральных конфигураций отличий между болезнью Паркинсона и множественной системной атрофией. Вторая задача включает определение времен спин-спиновой релаксации T_2^j протонов основных церебральных

метаболитов ($i = \text{Cho}, \text{Cr}$ и NAA) и использование наряду с индикатором спектральных конфигураций T^* , дополнительного индикатора $Tr = T_2^{\text{Cho}}, T_2^{\text{Cr}}, T_2^{\text{NAA}}$ для этих метаболитов. Значения T_2^j характеризуют изменение конформации нейрональных белков в процессе естественного старения и при разнообразных нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезни Паркинсона. Поэтому определение времени релаксации T_2^j основных церебральных метаболитов в участках ткани головного мозга, подверженных функциональным и структурным нарушениям, при болезни Паркинсона является одним из этапов изучения некоторых общих механизмов нейродегенерации, наблюдаемых как при естественном старении, так и при патологии центральной нервной системы.

Материалы и методы

Две группы пациентов были исследованы методом *in vivo* ^1H МРС на магнитно-резонансном томографе «Magnetom Vision» (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. В основную группу (ОГ) вошли 118 пациентов в возрасте от 43 до 73 лет (без признаков деменции) с болезнью Паркинсона (длительность заболевания 4—7 лет). Контрольная группа (КГ) включала 75 человек без признаков неврологических расстройств в возрасте от 18 до 73 лет. Для пациентов обеих групп спектры *in vivo* ^1H МРС были получены в следующих участках головного мозга: в белом (височно-теменная область), сером (затылочная зона коры) веществе, в области бледного шара и черной субстанции. Спектры записаны с использованием метода стимулированного эха (STEAM) со следующими параметрами сбора данных: время повторения импульсной последовательности (T_R) — 1500 мс; интервал времени между вторым и третьим 90° импульсами (T_M) — 13 мс; время формирования сигнала эха (T_E) — 20 и 135 мс; объем области интереса (ОИ) (V_{ROI}) — 1—8 см³. Для построения карты распределения метаболитов исследования проведены с использованием метода 2D CSI: $T_R = 1500$ мс; $T_M = 13$ мс; $T_E = 135$ мс; $N_S = 1$, V_{ROI} варьировался от $8 \times 8 \times 2$ см³ до $9 \times 9 \times 2$ см³ в зависимости от размеров головного мозга.

Результаты и обсуждение

Примеры спектров, полученных в различных участках головного мозга двух пациентов с болезнью Паркинсона 43 и 62 лет с длительностью заболевания 4 года и 7 лет соответственно, представлены на рис. 1—3. Спектр пациента контрольной группы 32 лет приведен на рис. 4. Из рис. 1—3 видно, что конфигурация спектра меняется в зависимости от локализации ОИ, возраста пациента и длительности заболевания.

Сравнение рис. 1—3 и рис. 4 показало, что для пациентов с болезнью Паркинсона во всех исследованных участках головного мозга уменьшаются

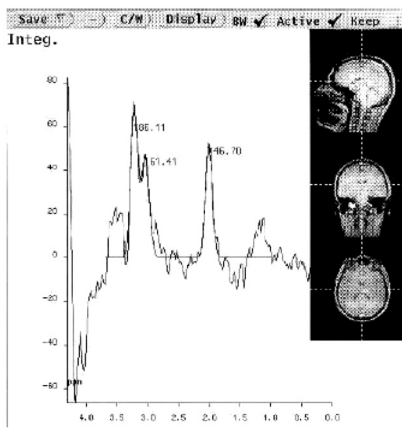


Рис. 1. *In vivo* ^1H спектр, полученный в головном мозге пациента с болезнью Паркинсона (мужчина, 43 года, длительность заболевания — 4 года) ОИ расположена в черной субстанции

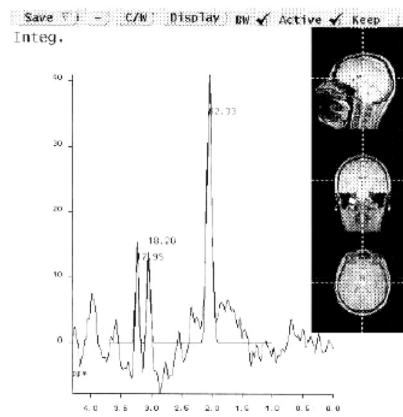


Рис. 2. *In vivo* ^1H спектр, полученный в головном мозге пациента с болезнью Паркинсона (мужчина 43 года, длительность заболевания — 4 года) ОИ расположена в белом веществе левого полушария головного мозга

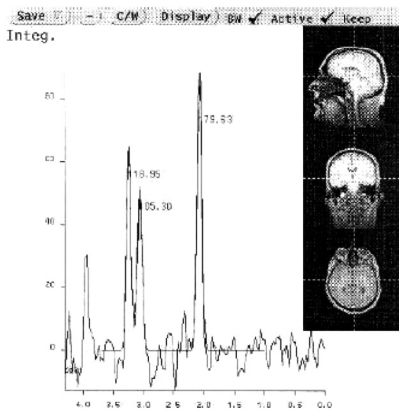


Рис. 3. *In vivo* ^1H спектр, полученный в головном мозге пациента с болезнью Паркинсона (мужчина 62 года, длительность заболевания — 7 лет) ОИ расположена в срединных гиппокампальных структурах

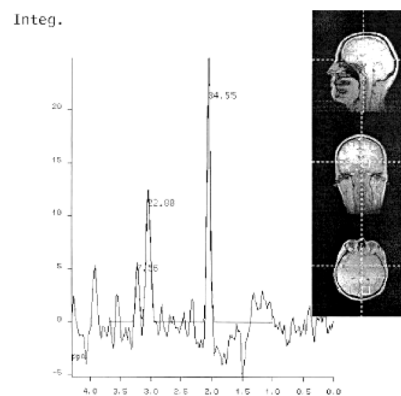


Рис. 4. *In vivo* ^1H спектр, полученный в головном мозге пациента контрольной группы (мужчина 32 года). ОИ расположена в срединных гиппокампальных структурах

интегральные интенсивности сигналов NAA и Cr и возрастает интегральная интенсивность сигнала Cho. Уменьшение отношения NAA/Cr в исследованных участках головного мозга для пациентов с болезнью Паркинсона связано с уменьшением содержания NAA. При сравнении экспериментальных данных для пациентов обеих групп отмечено существенное уменьшение NAA/Cr в левом полушарии и незначительное — в правом. Изменение NAA/Cr в зависимости от длительности заболевания и выраженности двигательных нарушений не наблюдается. Существенные отличия в величинах отношений NAA/Cho и Cho/Cr в белом веществе головного мозга для пациентов обеих групп отсутствуют, однако наблюдаются в области базальных ганглиев, что объясняется значительным увеличением содержания Cho при небольшом уменьшении содержания NAA для пациентов основной группы. Результаты волнометрических магнитно-резонансно-томографических (МРТ) исследований в группе пациентов с болезнью Паркинсона свидетельс-

твуют о незначительных атрофических процессах в лобно-височной области и отсутствии атрофии в области мозжечка и ствола головного мозга. Таким образом, уменьшение содержания NAA не связано со снижением количества нейроцитов и астроцитов в лобно-височной области и в мозжечке, а уменьшение отношения NAA/Cho обусловлено увеличением содержания Cho в области базальных ганглиев за счет нарушения процесса утилизации Cho дофаминэргическими нейронами черной субстанции. В тех участках ткани головного мозга, где нарушен метаболизм дофамина, процессы окислительного фосфорилирования активизируются, что повышает чувствительность нейроцитов к токсическому воздействию свободных радикалов и способствует необратимому повреждению нейронов.

Для количественного описания состояния головного мозга необходимо выбрать показатели, которые давали бы возможность получить информацию о состоянии головного мозга, а из них, в

свою очередь, такие, которые бы позволили установить количественные эмпирические закономерности, характеризующие состояние мозга. В нашей работе в качестве исследуемых показателей выбраны первичные спектральные данные *in vivo* ^1H МРС для трех метаболитов: NAA, Cr и Cho, и на основе этих данных определены количественные индикаторы состояния мозга. Таким образом, задача количественного анализа заключается в установлении эмпирических связей между состоянием головного мозга человека и магнитно-резонансными характеристиками церебральных метаболитов, представленных количественными индикаторами.

Для описания локального состояния головного мозга берутся значения интегральной интенсивности МР сигналов метаболитов и вводятся два экспериментально наблюдаемых показателя: содержание метаболита A^i — величина интегральной интенсивности (площадь) сигнала, и концентрация метаболита C^i — отношение интегральной интенсивности сигнала A^i к сумме интегральных интенсивностей всех сигналов $S = \sum_i A^i$. Верхний индекс здесь обозначает метаболит, а S — это суммарное содержание метаболитов.

В данной работе рассматриваются три основных метаболита: $i = \text{Cho}, \text{Cr}$ и NAA и исследуются зависимости содержания каждого метаболита от S для разных областей локализации в головном мозге пациентов обеих групп. Анализ этих зависимостей выявил тонкую структуру средней концентрации, связанную с конфигурацией спектра, то есть была установлена зависимость средней концентрации от соотношения интегральных интенсивностей сигналов метаболитов. Обнаружение тонкой структуры позволило определить новые количественные индикаторы состояния головного мозга — спектральные конфигурации (СК) в ОИ. Для трех метаболитов в каждой ОИ вводится триада $T^* = A^{\text{Cho}}, A^{\text{Cr}}, A^{\text{NAA}}$, где $A^{\text{Cho}}, A^{\text{Cr}}$ и A^{NAA} — значения интегральных интенсивностей сигналов Cho, Cr и NAA соответственно. Каждому значению A^i для сигналов Cho, Cr и NAA приписывается одно из трех значений: 1, 2 или 3, чтобы символически представить шесть возможных спектральных конфигура-

ций: $T = 1^*, 2^*, \dots, 6^*$, где $1^* = \{1, 2, 3\}$, $2^* = \{2, 1, 3\}$, $3^* = \{1, 3, 2\}$, $4^* = \{3, 2, 1\}$, $5^* = \{3, 1, 2\}$ и $6^* = \{2, 3, 1\}$. Триаду T^* можно наглядно представить в виде спектра, состоящего из трех сигналов и характеризующего метаболическое состояние головного мозга в области интереса (рис. 5).

Все интегральные интенсивности для выбранной группы субъектов разделяются на массивы данных в соответствии с конфигурациями спектров $1^*, \dots, 6^*$, анализ данных проводится в соответствии с методом, предложенным в [11—14]. Разделение экспериментальных данных в соответствии со спектральными конфигурациями существенно уменьшает дисперсию (разброс значений) концентраций для каждого конфигурационного набора по сравнению с дисперсией концентрации для всего набора экспериментальных данных. Количественная классификация состояния головного мозга согласно спектральным конфигурациям позволяет существенно повысить результативность МРТ обследования пациентов с патологией головного мозга, в особенности пациентов с болезнью Паркинсона, для которых на магнитно-резонансных изображениях отсутствуют видимые структурные изменения, однако имеются клинические признаки патологии.

Интенсивности сигналов в спектрах, получаемых методами спинного эха, существенно зависят от соотношения между временными параметрами импульсной последовательности (временем формирования эха) и временем релаксации T_1 и T_2 протонов, сигналы которых наблюдаются в спектрах. Другими словами, интенсивности сигналов зависят от времени релаксации. Это означает, что методы определения абсолютных концентраций метаболитов должны включать измерение соответствующего времени релаксации [6, 10, 15]. Значения времени релаксации протонов метаболитов отражают особенности состава и строения ткани головного мозга. В отличие от концентраций метаболитов, величины которых существенно зависят от определения самого понятия «концентрация *in vivo*», способа калибровки и чисто технических факторов, время релаксации является величиной, которая непосредственно измеряется в эксперименте, то есть, как и интенсивности сигналов метаболитов в *in vivo* спектрах ^1H МРС, являются первичными данными, лежащими в основе предложенного в данной работе подхода к квантификации локальных состояний головного мозга. В данной работе время релаксации T_1 и T_2 рассматривается двояко: как физическая величина, представляющая самостоятельный интерес, и как комплементарная величина к спектральным конфигурациям. Второе означает, что в дополнение к характеристике локального состояния индивидуального головного мозга на основе соотношения между интенсивностями сигналов основных церебральных метаболитов вводится еще одна локальная характеристика — значение вре-

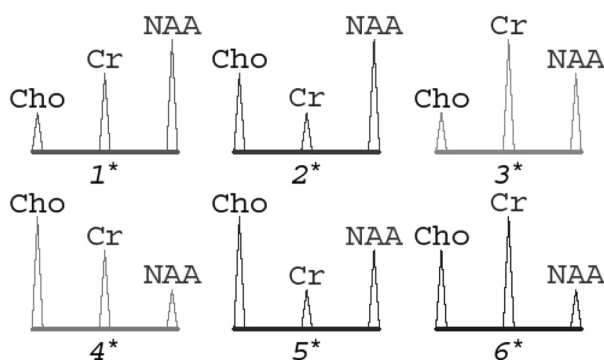


Рис. 5. Схематическое представление шести спектральных конфигураций

мени релаксації T_2^i для цих метаболитів, где $i = \text{Cho}$, Cr и NAA . Соотношение между временами T_2^i определяет зависимость спектральной конфигурации от времени формирования эха T_E . Таким образом, спектральная конфигурация (СК) для некоторого значения T_E дополняется набором значений времени релаксации $T_r = \{T_2^{\text{Cho}}, T_2^{\text{Cr}}, T_2^{\text{NAA}}\}$, который характеризует стабильность СК относительно изменения T_E . Определение конфигурации времен релаксации (КВР) позволяет в значительной мере исключить случайные совпадения СК для одного значения T_E , а также фиксировать спектральные конфигурации T^* для определенного значения T_E , например, $T_E = 0$. Экстраполяцию триады T^* к $T_E = 0$ можно рассматривать как случай малых T_E .

Зависимость амплитуды магнитно-резонансных сигналов основных церебральных метаболитов от T_E для пациентов, спектры которых изображены на рис. 1—3 соответственно, представлены на рис. 6—9. Графики построены по экспериментальным данным, полученным методом SVS STEAM с локализацией ОИ в правом и в левом полушариях.

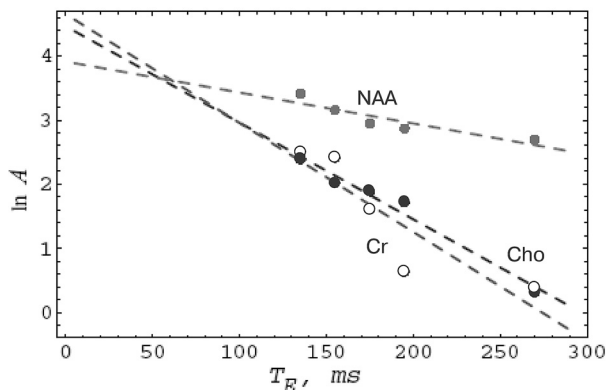


Рис. 6. Зависимости $\ln A^i$ от времени T_E , где $i = \text{Cho}$ (●), Cr (○) и NAA (●), для пациента 43 лет с длительностью заболевания 4 года. ОИ расположена в левом полушарии

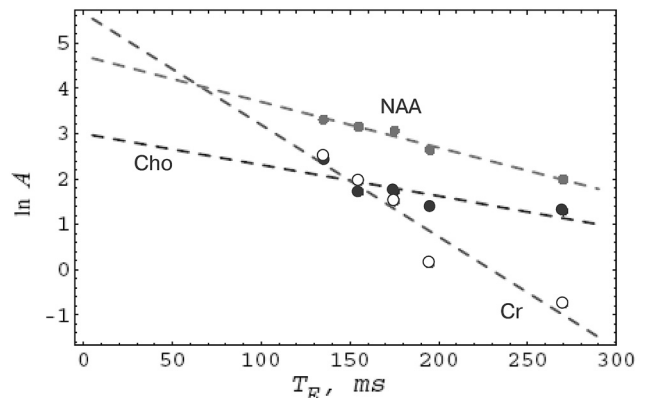


Рис. 7. Зависимости $\ln A^i$ от времени T_E , где $i = \text{Cho}$ (●), Cr (○) и NAA (●), для пациента 43 лет с длительностью заболевания 4 года. ОИ расположена в правом полушарии

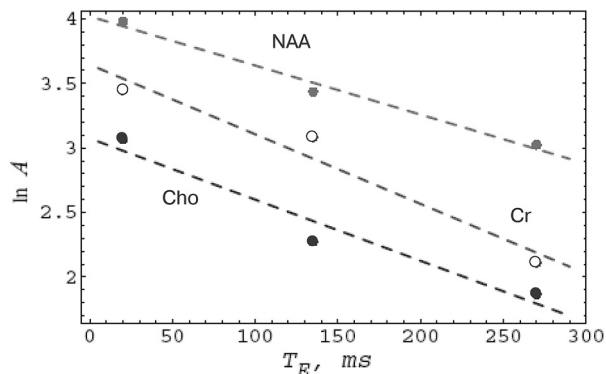


Рис. 8. Зависимости $\ln A^i$ от времени T_E , где $i = \text{Cho}$ (●), Cr (○) и NAA (●), для пациента с болезнью Паркинсона (62 года, длительность заболевания — 7 лет). ОИ расположена в левом полушарии

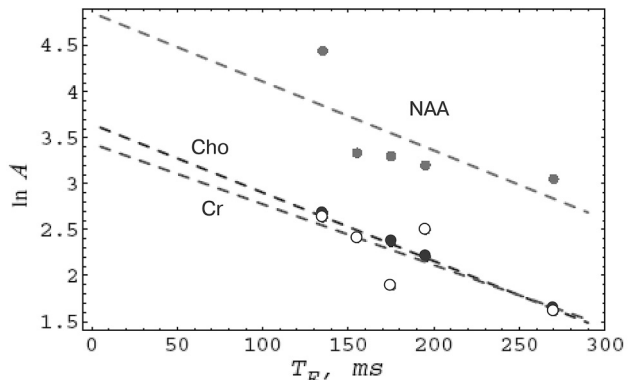


Рис. 9. Зависимости $\ln A^i$ от времени T_E , где $i = \text{Cho}$ (●), Cr (○) и NAA (●), для пациента с болезнью Паркинсона (62 года, длительность заболевания — 7 лет). ОИ расположена в правом полушарии

Амплитуды сигналов метаболитов, рассчитанные путем экстраполяции зависимостей A^i от T_E к $T_E = 0$, в правом полушарии — $A_0^{\text{Cho}} = 20,6$, $A_0^{\text{Cr}} = 112,2$, $A_0^{\text{NAA}} = 104,3$ (СК 3*); в левом — $A_0^{\text{Cho}} = 87,2$, $A_0^{\text{Cr}} = 111,9$, $A_0^{\text{NAA}} = 50,2$ (СК 6*). Из зависимостей, приведенных на рис. 6 и 7, рассчитаны следующие значения T_2 для Cho, Cr и NAA: в левом полушарии — $T_2^{\text{Cho}} = 67$ мс, $T_2^{\text{Cr}} = 59$ мс, $T_2^{\text{NAA}} = 207,5$ мс (КВР 2r) в правом — $T_2^{\text{Cho}} = 145$ мс, $T_2^{\text{Cr}} = 40,5$ мс, $T_2^{\text{NAA}} = 98,6$ мс (КВР 5r).

Амплитуды сигналов метаболитов, рассчитанные путем экстраполяции A^i от T_E к $T_E = 0$, в правом полушарии — $A_0^{\text{Cho}} = 48,5$, $A_0^{\text{Cr}} = 32,4$, $A_0^{\text{NAA}} = 138,3$ (СК 2*), в левом — $A_0^{\text{Cho}} = 21,7$, $A_0^{\text{Cr}} = 38,9$, $A_0^{\text{NAA}} = 55,7$ (СК 1*). Из зависимостей, приведенных на рис. 8 и 9, рассчитаны следующие значения T_2 для Cho, Cr и NAA: в левом полушарии — $T_2^{\text{Cho}} = 210$ мс, $T_2^{\text{Cr}} = 185$ мс, $T_2^{\text{NAA}} = 263$ мс (КВР 2r), в правом — $T_2^{\text{Cho}} = 134$ мс, $T_2^{\text{Cr}} = 151$ мс, $T_2^{\text{NAA}} = 133$ мс (КВР 6r). Анализ данных показал, что отличие в содержании метаболитов в левом и правом полушариях слабо зависит от возраста пациента и длительности за-

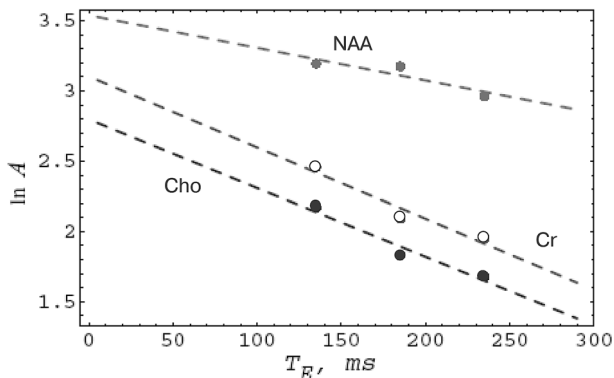


Рис. 10. Зависимости $\ln A^i$ от времени T_E , где $i = \text{Cho}$ (●), Cr (○) и NAA (●), для пациента с паркинсоническим синдромом и множественной системной атрофией (мужчина 75 лет, длительность заболевания — 6 лет). ОИ расположена в левом полушарии

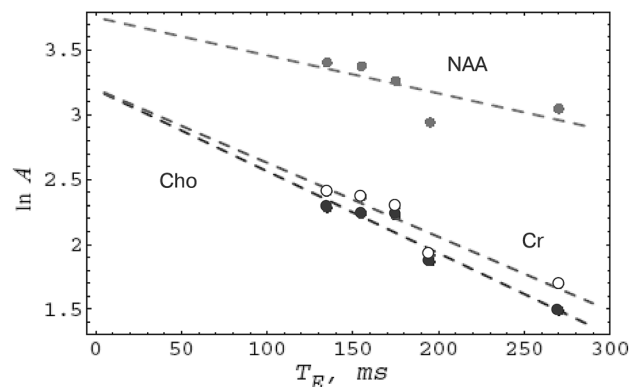


Рис. 11. Зависимости $\ln A^i$ от времени T_E , где $i = \text{Cho}$ (●), Cr (○) и NAA (●), для пациента с паркинсоническим синдромом и множественной системной атрофией (мужчина 75 лет, длительность заболевания — 6 лет). ОИ расположена в правом полушарии

болевания, однако сильно — от степени тяжести заболевания.

Зависимости амплитуды магнитно-резонансных сигналов основных церебральных метаболитов от T_E для пациента с паркинсоническим синдромом и множественной системной атрофией представлены на рис. 10 и 11. Графики построены по экспериментальным данным, полученным методом SVS STEAM с локализацией ОИ в правом и левом полушариях.

Амплитуды сигналов метаболитов, рассчитанные путем экстраполяции зависимостей A^i от T_E к $T_E = 0$, в правом полушарии — $A_0^{\text{Cho}} = 21,8$, $A_0^{\text{Cr}} = 43,2$, $A_0^{\text{NAA}} = 42,5$ (СК 1*), в левом — $A_0^{\text{Cho}} = 16,4$, $A_0^{\text{Cr}} = 22,3$, $A_0^{\text{NAA}} = 34,4$ (СК 3*). Из зависимостей, приведенных на рис. 10 и 11, рассчитаны следующие значения T_2 для Cho, Cr и NAA: в левом полушарии — $T_2^{\text{Cho}} = 204$ мс, $T_2^{\text{Cr}} = 198$ мс, $T_2^{\text{NAA}} = 331$ мс (КВР 2_r), в правом — $T_2^{\text{Cho}} = 215$ мс, $T_2^{\text{Cr}} = 114$ мс, $T_2^{\text{NAA}} = 321$ мс (КВР 2_r). Из сравнения спектров, полученных в различных структурах головного мозга пациентов контрольной группы и пациентов с болезнью Паркинсона, множественной системной атрофией и паркинсоническим синдромом, и зависимостей, приведенных на рис. 6 — 11, следует, что у пациентов с болезнью Паркинсона содержание NAA и Cr уменьшается, Cho — увеличивается, а у пациентов с паркинсоническим синдромом и множественной системной атрофией содержание NAA остается сравнимым по величине с таковым для пациентов контрольной группы.

В заключение следует отметить, что отличие в содержании метаболитов в левом и правом полушариях в зависимости от возраста пациента и длительности заболевания незначительно, однако этот показатель увеличивается в зависимости от степени тяжести заболевания. Величины отношений NAA/Cho и Cho/Cr для пациентов обеих групп в белом веществе полушарий головного

мозга отличаются незначительно, а в области базальных ганглиев и черной субстанции — существенно. Возрастные и региональные отличия в содержании основных метаболитов у пациентов обеих групп дают дополнительные сведения об особенностях метаболизма головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях, а также позволяют проводить дифференциальную диагностику болезни Паркинсона и сходных по проявлению паркинсонических синдромов в клинической структуре множественной системной атрофии. Анализ карт пространственного распределения содержания основных метаболитов свидетельствует, что у пациентов с болезнью Паркинсона в белом веществе полушарий головного мозга наиболее часто встречаются спектральные конфигурации 1* и 2*, а в области базальных ядер — 5* и 6*. Зависимости амплитуды магнитно-резонансных сигналов основных церебральных метаболитов от T_E для пациентов с болезнью Паркинсона и паркинсоническими синдромами и определенные по этим зависимостям времена T_2^i ($i = \text{Cho}$, Cr и NAA) характеризуют структурные изменения ткани головного мозга в процессе естественного старения и при разнообразных нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона, паркинсонический синдром и множественная системная атрофия. В черной субстанции значения T_2^i меньше, чем в белом веществе полушарий головного мозга (в височно-теменных областях). Конфигурация времени релаксации T_2^i основных метаболитов является дополнительным индикатором, характеризующим связь между магнитно-резонансными характеристиками церебральных метаболитов и локальным состоянием головного мозга при болезни Паркинсона в наиболее чувствительных к нейродегенеративным изменениям областях. Значения времени релаксации используются для оценки состояния головного мозга па-

циентов в процессе развития заболевания и под влиянием лечения.

Можно предположить, что дальнейшие исследования с применением метода МРС у пациентов с БП дадут возможность сравнивать метаболический состав ткани головного мозга на различных клинических стадиях заболевания, характеризовать эффективность этапной патогенетической терапии и прогнозировать функциональное состояние пациента.

Выводы

1. Метод магнитно-резонансной спектроскопии существенно дополняет метод магнитно-резонансной томографии для исследования пациентов с болезнью Паркинсона и представляет собой принципиально новый количественный подход к визуализации функционально активных зон головного мозга.

2. Предложенный в данной работе количественный подход к анализу состояния головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона, основанный на первичных экспериментальных данных МРС спектров *in vivo*, позволяет дифференцировать болезнь Паркинсона, множественную системную атрофию и паркинсонический синдром.

3. При МРС исследовании головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона в белом веществе полушарий головного мозга наиболее часто встречаются конфигурации 1* и 2*, а в области базальных ядер — 5* и 6*.

4. Обнаруженное уменьшение значений T_2^j основных церебральных метаболитов в области базальных ганглиев, по сравнению с величинами T_2^j в других структурах головного мозга, связано с увеличением содержания железа в этих областях, что также является дифференциальным признаком болезни Паркинсона.

Литература

1. Карабань И.Н., Рогожин В.А., Рожкова З.З., Карабань Н.В. Применение метода *in vivo* протонной магнитно-резонансной спектроскопии для изучения особенностей метаболизма головного мозга пациентов, страдающих болезнью Паркинсона // Нейрон ревю.— 2004.— № 2 (13).— С. 40—43.
2. Рогожин В.А., Рожкова З.З., Карабань И.Н., Карабань Н.В. 1H МРС как метод диагностики болезни Паркинсона: особенности метаболизма и функционального состояния головного мозга // Укр. мед. часопис.— 2005.— № 4 (48).— С. 96—102.
3. Рогожин В.А., Рожкова З.З., Карабань Н.В.. Магнитно-резонансная спектроскопия (1H МРС) в диагностике функционального состояния головного мозга у больных болезнью Паркинсона // Тр. IV Национального конгресса геронтологов и гериатров Украины (Киев, 11—13 октября 2005 г.).— К., 2005.— С. 40—41.
4. Рожкова З.З., Карабань И.Н. Особенности метаболизма головного мозга при болезни Паркинсона по данным *in vivo* протонной магнитно-резонансной спектроскопии // Тез. докл. Третьего Российского конгресса по патофизиологии.— М., 2004.— С. 16.
5. Рожкова З.З., Карабань И.Н. Особенности метаболизма головного мозга пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, с использованием метода *in vivo* протонной магнитно-резонансной спектроскопии // Тез. докладов Второго Украинского симпозиума с международным участием.— К., 2004.— С. 63—64.
6. Barker P.B., Hearshen D., Bosla M.D. Single voxel proton MRS of the human brain at 1.5T and 3T // Magn. Reson. Med.— 2001.— Vol. 45.— P. 765—769.
7. Clarke C., Lowry M. Systemic review of proton magnetic resonance spectroscopy of the striatum in parkinsonian syndromes // Eur. J. Neurol.— 2001.— № 8.— P. 573—577.
8. Hutchinson M., Raff U., Lebedev S. MRI correlates of pathology in parkinsonism: segmented inversion recovery ratio imaging // NeuroImage.— 2003.— Vol. 20.— P. 1899—1902.
9. Hutchinson M., Raff U. Structural changes in the substantia nigra in Parkinson's disease as revealed by MR imaging // Am. J. Neuroradiol.— 2000.— Vol. 21.— P. 697—701.
10. Mlynarik V., Gruber S., Moser E. Proton T1 and T2 relaxation times of human brain metabolites at 3.0 T // NMR Biomed.— 2001.— Vol. 14.— P. 325—331.
11. Rogozhyn V., Rozhkova Z., Karaban' I. 1H MR spectroscopic (MRS) study of peculiarities of the cerebral metabolism in non-demented patients with Parkinson's disease // Eur. Radiol.— 2004.— Vol. 14.— P. 242.
12. Rogozhyn V., Rozhkova Z., Karaban' I., Karaban' N. Regional alterations of content and values of T2 relaxation time of the main cerebral metabolites in patients with Parkinson's disease: *in vivo* 1H MRS study // Biomedizinische Technik.— 2005.— Vol. 50 (2).— P. 1154—1156.
13. Rogozhyn V., Rozhkova Z., Karaban' I. and Karaban' N. Content and T2 relaxation time distribution of the main cerebral metabolites in functionally active regions of the brain in patients with Parkinson's disease // Virchow Archives.— 2005.— Suppl. (Abstract Book from the 20-th European Congress of Pathology).— P. 201.
14. Rogozhyn V., Rozhkova Z., Karaban' I. and Karaban' N. In vivo 1H MRS study of content and T2 relaxation times of the main cerebral metabolites in non-demented patients with Parkinson's disease // Abstract book of RSNA-2005.— 2005.— P. 303.
15. Traeber F., Block W., Lamerichs R. et al. 1H relaxation times at 3.0 T: measurements of T1 and T2 values in normal brain and determination of regional differences in transverse relaxation // Magn. Reson. Imaging.— 2004.— Vol. 19.— P. 537—545.

Н.В. КАРАБАНЬ, З.З. РОЖКОВА

Використання магнітно-резонансної спектроскопії (*in vivo* 1H МРС) у диференційній діагностиці хвороби Паркінсона та синдромів паркінсонізму

Мета роботи — вивчити особливості метаболізму головного мозку пацієнтів з хворобою Паркінсона методом магнітно-резонансної спектроскопії (МРС).

Матеріали та методи. Дві групи пацієнтів було досліджено методом *in vivo* 1H МРС на магнітно-резонансному томографі «Magnetom Vision» (Siemens) з напругою магнітного поля 1,5 А/м. До основної групи ввійшло 118 пацієнтів з хворобою Паркінсона віком від 43 до 73 років, до контрольної — 75 осіб без ознак неврологічних

розладів віком від 18 до 73 років. Для пацієнтів обох груп спектри *in vivo* ^1H МРС були отримані в таких ділянках головного мозку: в білій (скронево-тім'яній ділянці), сірій (потилична зона кори) речовині, в ділянці чорної субстанції та блідої кулі.

Результати. На основі даних *in vivo* ^1H МРС визначено вміст і час релаксації T_2 основних церебральних метаболітів у пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП), паркінсонічними синдромами (ПС) і в контрольній групі. Це дозволило встановити вікові та регіональні особливості церебрального метаболізму пацієнтів з ХП без ознак деменції. У пацієнтів з ХП порівняно зі здоровими особами похилого віку спостерігається значне зменшення вмісту N-ацетиласпартату (NAA) та креатину (Cr) і збільшення інтенсивності сигналу холіну (Cho) в базальних гангліях. Зменшення співвідношення NAA/Cr у скронево-тім'яних частках більш виражене в лівій півкулі, однак залежність між зменшенням співвідношення NAA/Cr, ступенем порушення рухових функцій і тривалістю захворювання не встановлено. В скронево-тім'яних ділянках обох півкуль головного мозку величини співвідношень NAA/Cho і Cho/Cr для пацієнтів з ХП і здорових осіб похилого віку відрізняються незначно, а у ділянці базальних гангліїв — істотно.

Висновки. Використання методу *in vivo* ^1H МРС дає змогу отримувати нову інформацію про біохімічні процеси, що відбуваються в головному мозку пацієнтів з ХП. Метод ^1H МРС є високоефективним для диференційної діагностики ХП і ПС у клінічній структурі мультисистемної атрофії.

Ключові слова: *in vivo* МРС, спектральні дані, церебральний метаболізм, час релаксації, хвороба Паркінсона.

N.V. KARABAN, Z.Z. ROSHKOVA

MRI spectroscopy (*in vivo* ^1H MRS)

for differentiation of Parkinson's disease and parkinsonian syndromes

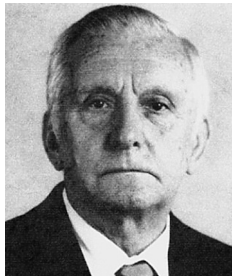
Purpose: study the peculiarities of the brain metabolism in patients with Parkinson's disease using MRS.

Materials and methods. Two groups of patients were studied using *in vivo* ^1H MRS (MR appliance Magnetom Vision) with 1,5 T magnetic field tension. First patient group had 118 patients 43—73 years old (without dementia signs) that have Parkinson's disease 4—7 years duration. Second group (control) had 75 patients 18 to 73 years old without neurological deficit. Both groups had their *in vivo* ^1H MRS spectrum of following brain areas: white matter (parieto-temporal area), grey matter (occipital cortex area), pale globe and black substance areas.

Results. Based on *in vivo* ^1H data the content and T_2 relaxation times of main cerebral metabolites were obtained from patients with Parkinson's disease (PD), parkinsonian syndromes (PS), and control group patients. That allows us to estimate age and regional peculiarities of brain metabolism in non-demented patients with PD. For patients with PD the significant decrease of N-acetylaspartic acid (NAA), creatine (Cr) and the increase of choline (Cho) peak areas in basal ganglia are observed. There is the significant reduction in NAA/Cr ratios in left compared to right temporoparietal cortex for the patients with PD compared with volunteers. Comparison MRS data in right and left temporoparietal cortex for patients with PD shows a significant reduction of NAA/Cr in left hemisphere and non-significant reduction of NAA/Cr in right hemisphere. There is no dependence of NAA/Cr ratios on motor disability or disease duration. There are no significant differences in NAA/Cho and Cho/Cr ratios for patients with PD and for healthy elderly in temporoparietal cortex, and significant — in basal ganglia regions.

Conclusions. ^1H MR spectroscopy gives a new insight into brain biochemistry in patients with Parkinson's disease and is very useful when differentiating PD and multisystem atrophy with PS.

Key words: *in vivo* MRS, spectral data, cerebral metabolism, relaxation times, Parkinson's disease.



Н.Б. МАНЬКОВСКИЙ, Н.Ю. БАЧИНСКАЯ,
В.А. ХОЛИН, К.Н. ПОЛЕТАЕВА

Институт геронтологии АМН Украины, Киев

Синдром умеренных когнитивных нарушений (mild cognitive impairment) у лиц старшего возраста

Цель работы: выяснение распространенности объективного интеллектуально-мнестического снижения в возрасте от 60 до 90 лет среди пациентов Института геронтологии АМН Украины.

Материалы и методы. Обследовано 1000 пациентов, которые были разделены на пять возрастных групп: 60—65 лет, 66—70, 71—75, 76—80 и старше 80 лет. Использовался скрининговый метод оценки высших психических функций с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE), шкалы глобального ухудшения (GDS) и клинической тяжести деменции (CDR), а также методика когнитивных вызванных потенциалов Р300.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о характерном изменении распределения людей старше 60 лет в зависимости от когнитивных способностей — увеличивается доля индивидов с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией и значительно уменьшается количество пациентов с неизменным уровнем когнитивного функционирования. Наиболее выраженные изменения когнитивных функций наблюдаются в интервале 71—75 лет. При этом почти вдвое уменьшается количество лиц с неизменным уровнем когнитивных функций и вдвое увеличивается доля индивидов с признаками деменции различной степени выраженности ($p < 0,01$). Количество пациентов с нормальными показателями MMSE и умеренным когнитивным снижением после 75 лет изменяется мало, а доля индивидов с признаками деменции продолжает увеличиваться.

Выводы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии когнитивного континуума. Синдром умеренных когнитивных нарушений может рассматриваться как промежуточное состояние между возрастными изменениями ЦНС и клинической деменцией, а также как высокий фактор риска болезни Альцгеймера или другой формы деменции. Использование комплекса диагностических инструментов, в том числе и когнитивных вызванных потенциалов Р300, позволяет обнаружить нарушения когнитивных функций у пожилых людей на ранних стадиях, что, в свою очередь, даст возможность своевременно применить специфическую патогенетическую превентивную и стабилизирующую терапию, что будет способствовать активному долголетию и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: когнитивные функции, нарушение памяти, синдром умеренных когнитивных нарушений, синдром деменции.

В процессе старения происходят значительные макро- и микроморфологические, нейрохимические и связанные с ними функциональные нарушения нервной системы, что обуславливает изменения в когнитивной сфере и поведении в целом. Как и многие другие функциональные нарушения при старении, данные изменения характеризуются гетерохронностью и гетеротопностью [3]. Существуют три общие категории причин, приводящих к этим изменениям: недостаточное использование

функций, заболевания и возраст сам по себе. При этом когнитивные нарушения служат прогностически неблагоприятным фактором у людей пожилого и старческого возраста и, наоборот, сохранность мнестико-интеллектуальных функций является хорошим прогностическим признаком в отношении продолжительности жизни [4].

Глобальное постарение населения непосредственно сопряжено с проблемой качества жизни лиц старшего возраста. В «Программе исследова-

ний политики в отношении старения в XXI столетии», инициатором которой выступила ООН, одной из приоритетных задач является обеспечение здорового, активного и продуктивного долголетия [5], что в значительной степени определяется состоянием центральной нервной системы в целом и интеллектуально-мнестической сферы в частности.

Клиническое определение процесса церебрального старения в продромальной стадии деменции является чрезвычайно важным в связи с возможностью терапевтического вмешательства на самых ранних этапах с целью предотвращения или замедления возникновения заболевания. В 2002 г. на проходившем в Женеве симпозиуме, посвященном успехам в лечении болезни Альцгеймера (БА), была предложена схема старения мозга в виде «континуума» [16]. В связи с этим процесс старения может рассматриваться как два дискретных когнитивных состояния: умеренное возрастзависимое снижение когнитивных способностей и прогрессирующее ухудшение когнитивных функций с последующим развитием клинической деменции. В связи с этим возможны два «сценария». Первый — процесс нормального старения с незначительным снижением когнитивных функций — рассматривается как возрастзависимый феномен «изнашивания и повреждения» («wear and tear») с терминологическим определением как «возрастассоциированное снижение памяти». Согласно второму сценарию, некоторые этиологические факторы (генетические и/или средовые) оказывают дополнительное неблагоприятное воздействие на основные процессы возрастного феномена «изнашивания и повреждения» и инициируют прогрессирующие когнитивные и поведенческие нарушения, приводящие к развитию клиники БА или других форм деменции. В последнее время был введен термин «mild cognitive impairment (MCI)» для оценки когнитивного состояния достаточно гетерогенной популяции индивидуумов [18, 19]. В русскоязычной литературе используются два варианта перевода: синдром мягкого когнитивного снижения (МКС), [1] и синдром умеренных когнитивных нарушений (УКН) [4].

Закономерно, что проблема снижения когнитивных функций с возрастом привлекала внимание исследователей в течение длительного времени. В литературе использовалось несколько терминов, позволяющих охарактеризовать различные степени ухудшения памяти. В частности, термин «доброкачественная забывчивость стареющих» («Benign senescent forgetfulness») был предложен в начале 60-х годов прошлого столетия [18] для характеристики лиц с нерезко выраженными возрастными изменениями в когнитивной сфере. Однако критерии этого состояния были нечеткими, что не позволяло использовать их в научных исследованиях. В 1986 г. в результате работы группы ученых Национального института ментального здоровья (США) было разработано понятие об «ассо-

циированном с возрастом ухудшении памяти» («Age-associated memory impairment») [7].

В 1994 г. R. Levy с коллегами из Международной психогериатрической ассоциации предложили термин «возрастзависимое когнитивное снижение» [15] для характеристики лиц, имеющих множественную когнитивную недостаточность мягкой степени выраженности, который отражал гетерогенность когнитивных сдвигов с возрастом. Учитывая интерес к этой проблеме большого количества исследователей, возникла необходимость в разработке четкой операциональной дефиниции и комплекса диагностических критериев.

В настоящее время проблема умеренных когнитивных нарушений большинством исследователей рассматривается как промежуточное состояние между возрастными изменениями мозга и клинической деменцией [9, 18, 19]. По определению R.C. Petersen с соавт. [19], синдром УКН соответствует следующим критериям: ежедневная активность интактна; жалобы на когнитивное снижение; глобальное когнитивное функционирование не нарушено; отсутствуют клинические симптомы деменции; показатель шкалы клинической деменции (Clinical Dementia Rating CDR) < 0,5, миниментального исследования (Mini-Mental State Examination MMSE) = 24 балла. B. Reisberg [20] при анализе значений MMSE и стадий шкалы глобального ухудшения (Global Deterioration Scale (GDS)), объединяющие нормальное состояние, возрастзависимое когнитивное снижение и болезнь Альцгеймера, определил для УКН среднее значение MMSE — приблизительно 25 баллов. Другие исследователи указывают на возможное значение MMSE при УКН — 26 баллов [18].

Ряд исследователей описывают УКН как заболевание, отмечаемое в гомогенной популяции индивидуумов в ранней продромальной стадии БА. Другие рассматривают УКН как гетерогенный синдром, представляющий собой раннюю или транзиторную стадию различных форм деменции [8, 9, 11].

Большая гетерогенность особенностей прогрессирования УКН свидетельствует о трудностях дифференциальной диагностики процессов, лежащих в основе этого состояния. Очевидно, что психометрические критерии не могут дифференцировать весь спектр возможных патологических процессов [13]. В то же время, несмотря на упомянутую гетерогенность, при длительном наблюдении за лицами, страдающими УКН, установлено прогрессирование синдрома в клинически вероятную БА с нарастающей скоростью конверсии от 6—15 % в 1-й год до 70—80 % через 10 лет [19]. Более того, посмертные исследования головного мозга свидетельствуют о наличии гиппокамповой или медиальной темпоральной атрофии у 65 % лиц, страдавших УКН [14], в большинстве случаев типичные патоморфологические признаки БА подтверждены при аутопсии. Также было показано,

что при УКН происходят значительные изменения метаболизма в срединной области височной доли, выявляемые при помощи позитронно-эмиссионной томографии [10].

Несмотря на значительную гетерогенность причин УКН, можно предположить, что данное состояние является высоким фактором риска развития БА или другой формы деменции. Понимание этого обстоятельства важно в связи с возможностью своевременного адекватного терапевтического воздействия [21].

Жалобы на ухудшение памяти, внимания, затруднения при выполнении умственной работы являются чрезвычайно распространенными среди людей старшего возраста. Однако не всегда подобные явления свидетельствуют о серьезном клиническом ухудшении высших психических функций. В то же время отсутствие подобных жалоб при снижении критического отношения к собственному состоянию не отражает реальные возможности когнитивной сферы.

Целью настоящей работы было выяснение распространенности объективного интеллектуально-мнестического снижения в возрасте от 60 до 90 лет среди пациентов Института геронтологии АМН Украины.

Материалы и методы

В работе был использован скрининговый метод оценки высших психических функций с помощью MMSE у 1000 человек, обращавшихся в разные отделения института. Все пациенты были разделены на 5 возрастных групп: 60—65 лет, 66—70, 71—75, 76—80 и старше 80 лет. Методика MMSE является одной из наиболее часто используемых в современных эпидемиологических и клинических исследованиях для оценки общего ментального статуса и состоит из ряда субтестов, позволяющих быстро и эффективно оценить ориентировку во времени, на месте, состояние кратко- и долговременной памяти, функцию речи, гнозиса, праксиса [12]. Сумма баллов по субтестам составляет общий балл MMSE.

Была использована следующая оценка уровня баллов MMSE:

30—29 — без изменений;

28—27 — нерезкое возрастзависимое снижение памяти;

26—24 — мягкое когнитивное снижение;

23—20 — начальная стадия деменции;

< 20 — более выраженные стадии деменции.

Кроме того, для оценки степени тяжести нарушений когнитивных и функциональных способностей были применены шкалы GDS и CDR. Шкала GDS имеет 7 степеней тяжести нарушений: 1 — отсутствие изменений; 2 — некоторое возрастзависимое изменение; 3 — мягкое когнитивное снижение; с 4 по 7 — соответственно мягкая, умеренная, умеренно-тяжелая и тяжелая стадии БА

[20]. В шкале CDR в зависимости от функционального состояния определены следующие стадии: отсутствие изменений (CDR-0), сомнительная (CDR-0,5), мягкая (CDR-1), умеренная (CDR-2) и тяжелая (CDR-3) деменция [17].

У больных с синдромом УКН и дементных пациентов было проведено исследование когнитивных вызванных потенциалов P300, отражающих процессы восприятия и обработки информации, а также являющихся нейрофизиологическим коррелятом мнестических процессов. Когнитивные вызванные потенциалы P300 регистрировались на аппаратно-программном комплексе «Нейроком (ХАИ-Медика)» в парадигме случайно возникающего события. В качестве стимулов использовали два звуковых тона: целевой — 2000 Гц, с вероятностью появления 20 % и незначимый — 1000 Гц, с вероятностью 80 %. Длительность стимулов составила 50 мс, интенсивность — 80 дБ. Эпоха анализа — 1000 мс. Испытуемые перед регистрацией инструктировались относительно мысленного подсчета целевых стимулов. Запись производилась в центральных отведениях (С3 и С4) с референтным аурикулярным электродом. Регистрировались показатели латентности основных пиков когнитивного комплекса P300.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют об увеличении с возрастом удельного веса формирующегося синдрома деменции по отношению к возрастзависимому снижению памяти. Количество обследованных лиц с показателем уровня MMSE, свидетельствующим о полной сохранности когнитивных функций, существенно уменьшается с увеличением возраста. Так, если в возрастных группах 60—65 и 66—70 лет обнаружено соответственно 46 и 41 % обследованных со значениями MMSE 29—30 баллов, то в группах 71—75, 76—80 лет и старше 80 лет установлено четкое снижение доли лиц с такими баллами до 18—15 % (рис. 1, 2). Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в обследованных группах практически не изменялось количество лиц с нерезким возрастзависимым снижением памяти (соответственно 23, 28, 25, 20, 20 %). В то же время наблюдалось существенное увеличение с возрастом доли лиц с мягким когнитивным снижением (соответственно 18, 17, 33, 35, 25 %), особенно в возрасте от 71 до 80 лет. Количество людей с начальной стадией деменции в обследованных группах значительно увеличивалось после 70 лет (соответственно 6, 7, 12, 20, 20 %). С увеличением возраста отмечалось также повышение доли лиц с более выраженной стадией деменции (соответственно 6, 7, 11, 10, 20 %).

Согласно современным представлениям, деменция — это снижение памяти и других познавательных функций по сравнению с предыдущим состоянием пациента, что определяется по упадку де-

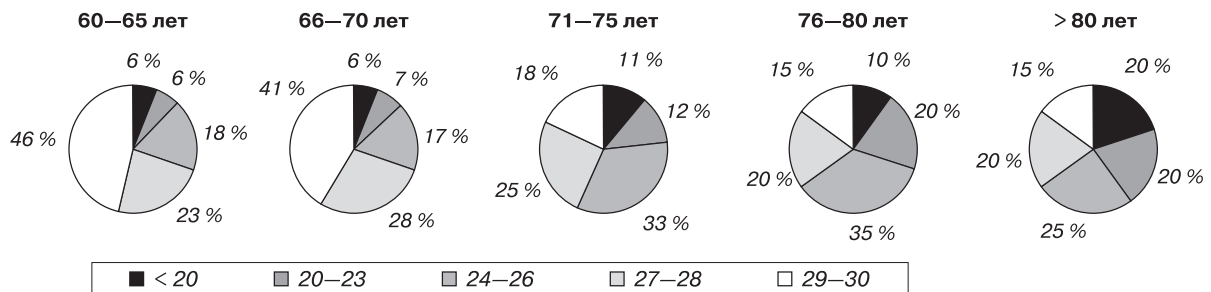


Рис. 1. Процентное распределение значений MMSE в различных возрастных группах

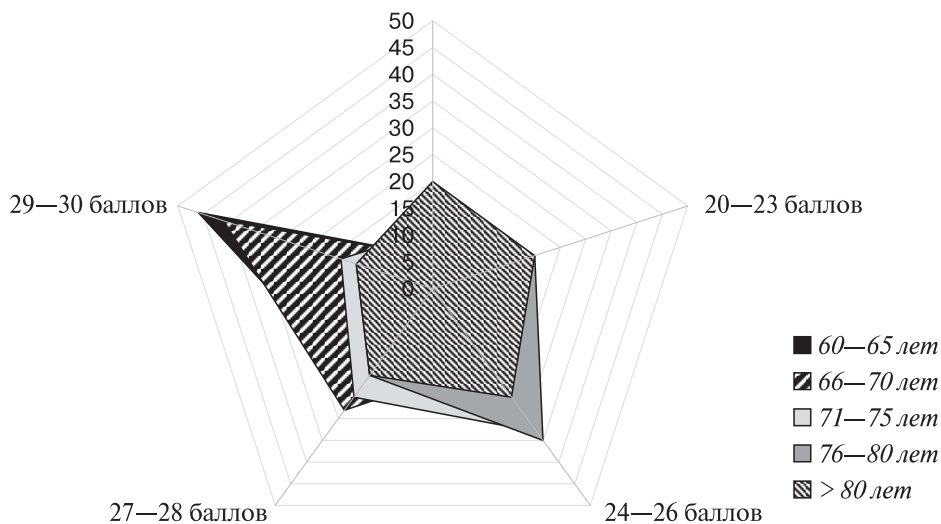


Рис. 2. «Портреты» процентного распределения значений MMSE в различных возрастных группах

ятельности и по отклонениям, отмеченным при проведении клинического обследования и нейропсихологических тестов. Диагноз слабоумия не ставится, если у больного имеется нарушение сознания: делирий, сонливость, ступор, кома или когда другие клинические нарушения препятствуют адекватной оценке психического состояния [6].

В последние годы большое внимание зарубежными нейрогеронтологами уделяется умеренному когнитивному нарушению, которое диагностически определяется как синдром, характеризующийся легкими признаками ухудшения памяти и/или общим когнитивным снижением при отсутствии данных о наличии синдрома деменции и при исключении вероятной связи когнитивного снижения с каким-либо иным церебральным или системным заболеванием, органной недостаточностью, интоксикацией, в том числе медикаментозной, а также с депрессией или умственной отсталостью [1].

Операциональные критерии УКН следующие:

- жалобы больного на снижение памяти, подтверждаемые информантом (обычно членом семьи), и выявляемое объективно легкое когни-

тивное снижение, по крайней мере, в тестах на исследование памяти (в частности, значения MMSE от 24 до 26 баллов);

- признаки когнитивного дефицита соответствуют 3-й стадии по шкале GDS и оценке 0,5 по шкале CDR;

- диагноз деменции не может быть поставлен;
- повседневная активность остается сохранной, хотя может наблюдаться легкое ухудшение при выполнении сложных и инструментальных видов повседневной и профессиональной деятельности [1, 9, 16, 19].

Когнитивные и функциональные нарушения, характерные для 3-й стадии по шкале GDS и CDR-0,5, соответствующие УКН, определяются легким когнитивным дефицитом, клинически манифестирующимся легким ухудшением познавательной деятельности и связанным с этим функциональным ухудшением, которое приводит к трудностям при выполнении сложных видов профессиональной и социальной активности, может сопровождаться тревогой. Наблюдаются повторяющиеся трудности в работе, затруднения в речи и ориентировке в ма-

лознакомой местности, заметные членам семьи и сотрудникам, нерезкие нарушения памяти, выявляющиеся при обследовании.

Результаты исследования когнитивных вызванных потенциалов характеризуются отсутствием достоверных различий параметров латентных периодов, регистрируемых с электродов С3 и С4. В связи с этим использованы усредненные показатели для обоих отведений. При анализе пика N2 когнитивного комплекса ВП, отражающего процесс опознания стимула, оказалось, что латентность его появления в когнитивном ответе достоверно различалась в 2-х группах и составила ($300,4 \pm 15,1$) мс у пациентов с синдромом УКН и (486 ± 22) мс у больных с деменцией. Таким образом, уже на ранних проявлениях когнитивного дефицита отмечается нарушение процесса опознания стимула. Сравнительный анализ латентности компонента P3 двух групп показал, что максимальная латентность компонента была в группе больных с деменцией и составила ($573 \pm 21,8$) мс, тогда как в группе пациентов с синдромом УКН данный показатель составил (426 ± 17) мс, $p < 0,05$. Данные результаты свидетельствуют о сложностях в окончательной идентификации стимула, сравнении его с образом, хранящимся в памяти и принятия решения относительно дальнейшего действия (игнорирование, запоминание, движение) уже на стадии умеренных когнитивных нарушений, что также находит свое отражение и в нейropsychологических показателях. Латентности пика N3, отражая конечную фазу когнитивных процессов, вовлеченных в генерацию ВП, достоверно не отличались между группами и составили ($631 \pm 22,1$) мс в группе больных с синдромом УКН и ($684 \pm 25,3$) мс в группе пациентов с деменцией. При анализе амплитудных показателей не было обнаружено отличий между группами в изучаемых компонентах ВП.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о характерном изменении распределения лиц старше 60 лет в зависимости от когнитивных возможностей — нарастании доли лиц с синдромом УКН и деменцией на фоне существенно уменьшающейся доли лиц с неизменным уровнем когнитивного обеспечения (по данным MMSE) и практически не изменяющейся доли лиц с возрастзависимым снижением памяти. По данным MMSE, наиболее выраженные изменения когнитивных функций наблюдаются в интервале 71—75 лет. При этом почти вдвое уменьшается количество лиц с нормальными значениями показателя ($p < 0,01$), вдвое увеличивается доля лиц с умеренными когнитивными нарушениями и признаками деменции различной степени выраженности ($p < 0,01$). Количество лиц с возрастзависимым изменением памяти сравнительно стабильно. При этом обращает на себя внимание то обстоятельство, что, если доля лиц с нормальными пока-

зателями MMSE и умеренными когнитивными нарушениями после 75 лет мало изменяется, то группа лиц с признаками деменции неуклонно нарастает по мере увеличения возраста ($p < 0,01$).

Для дифференцирования возрастзависимого снижения памяти, УКН и деменции могут быть использованы следующие диагностические критерии:

- при нормальном старении сам испытуемый жалуется на снижение памяти по сравнению с той, которой он обладал в молодости. При тестировании памяти ему помогают подсказки и повторения. Важной особенностью изменения когнитивных функций при нормальном старении является то, что указанные сдвиги не приводят к существенной дезадаптации в профессиональной, социальной и повседневной деятельности;

- при УКН определяются нарушения не только памяти, но и других когнитивных функций. Больному помогают повторение и записи. О нарушениях памяти сообщает не только сам пациент, но и информант из его ближайшего окружения (родственники, друзья, сослуживцы). Информант сообщает об ухудшении при выполнении сложных видов повседневной деятельности, иногда о присутствии признаков легкой депрессии, в ряде случаев — об отрицании больным имеющихся когнитивных расстройств;

- при деменции, даже в начальной стадии, в связи с явно выраженными нарушениями памяти и других когнитивных функций ухудшается повседневное функционирование пациента, нередко появляются те или иные психопатологические и поведенческие симптомы.

Результаты проведенных нейрофизиологических исследований свидетельствуют о нарушениях интегративной деятельности головного мозга по мере формирования когнитивного дефицита в виде затруднения процессов обработки информации как на начальном этапе опознания стимула, так и на этапе сравнения его с образцом в памяти и принятия решения.

Компонент P3 может являться одним из диагностических критериев в комплексной оценке когнитивных нарушений на ранних стадиях их развития у лиц пожилого возраста.

Выводы

В настоящее время синдром умеренных когнитивных нарушений рассматривается как промежуточное состояние между возрастными изменениями центральной нервной системы и клинической деменцией. Синдром УКН является высоким фактором риска развития болезни Альцгеймера или другой формы деменции. Раннее установление нарушения когнитивных функций у лиц старшего возраста позволяет своевременно применить специфическую патогенетическую превентивную и стабилизирующую терапию и, следовательно, способствует активному продуктивному долголе-

тию, удосконаленню якості життя як самих великих, так і їх оточення. К найбільш розповсюдженим сучасним стратегіям лікування когнітивних порушень різної ступеня вираженості у осіб старшого віку з урахуванням етіологі-

чних і патогенетичних механізмів розвитку патології відносяться: ноотропна, нейропротекторна, нейротрофічна, вазоактивна, антиоксидантна, компенсаторна нейротрансмітерна терапія.

Література

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапія хвороби Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — 320 с.
2. Старення мозку / Под общ. ред. В.В.Фролькіса. — Л.: Наука, 1991. — 277 с.
3. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогеріатрии // Достижения в нейрогеріатрии (ред. Н.Н. Яхно, И.В.Дамулин). — М.: ММА им. И.М.Сеченова, 1995. — С. 9—29.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнітивні розлади в похилому і старшому віку: Метод. посібник для лікарів. — М., 2005. — 71 с.
5. Andrews G.R., Sidorenko, Andrianova L.F., Anisimov V.N. et al. The United Nation research agenda on ageing for the 21st century // Успехи геронтології. — 2001. — Т. 7. — С. 7—25.
6. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease. Ed. S. Gauthier. — London: Martin Dunitz, 1996. — 372 p.
7. Crook T., Bartus R.T., Ferris S.H. et al. Age-associated memory impairment proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health Work Group // Dev. Neuropsychol. — 1986. — P. 261—276.
8. Davie J.E., Azuma T., Goldinger S.D. et al. Sensitivity to expectancy violations in healthy aging and mild cognitive impairment // Neuropsychol. — 2004. — Vol. 18, N 2. — P. 269—275.
9. Davis H.S., Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review // Intykt. J. Geriatr. Psychiatry. — 2004, — Vol. 19, N 4. — P. 313—319.
10. De Santi S., De Leon M.J., Rusinek H. et al. Selective medial temporal lobe pathology in cases at risk for Alzheimer's disease: diagnostic role of positron emission tomography // Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders. Ed. by K. Iqbal, J.A. Mortimer, B. Winblad, H.M. Wisniewsky // Wiley, Chichester, 1995. — P. 173—180.
11. Fellgiebel A., Wille P., Muller M.J. et al. Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study // Dement. geriatr. cogn. disord. — 2004. — Vol. 18. — N 1. — P. 101—108.
12. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-Mental State» // J. Psychiatric. Research. — 1975. — Vol. 12. — P. 189—198.
13. Guillozet A.L., Weintraub S., Mash D.C., Mesulam M.M. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. // Arch. Neurol. — 2003. — Vol. 60, N 5. — P. 729—736.
14. Jack C.R., Dickson D.W., Parisi J.E. et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia // Neurol. — 2002. — Vol. 58. — P. 750—757.
15. Levy R. Aging-associated cognitive decline // Int. Psychogeriatr. — 1994. — Vol. 6/ — P. 63—68.
16. Lochart B.P., Lestage P.J. Cognition enhancing or neuroprotective compounds for the treatment of cognitive disorders: Why? When? Which? // Exper. Gerontol. — 2003. — Vol. 38. — P. 119—128.
17. Morris J.C. The clinical dementia rating (CDR). Current version and scoring rules // Neurol. — 1993. — Vol. 43. — P. 2412—2413.
18. Petersen R.C. Mild cognitive impairment: transition from aging to Alzheimer's disease. In: Alzheimer's disease: advances in etiology, pathogenesis and therapeutics. Ed. by K. Iqbal, S.S. Sisodia & B. Winblad // John Wiley & Sons, Ltd, 2001. — P.141—164.
19. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. — 1999. — Vol. 56. — P. 303—308.
20. Reisberg B., Franssen E.H., Bobinski S.A. et al. Overview of methodological issues for pharmacologic trials in mild, moderate, and severe Alzheimer's disease // Intern. Psychogeriatrics. — 1996. — N 2. — P. 159—202.
21. Sherwin B. Mild cognitive impairment: potential pharmacological treatment option // J. Am. Geriatr. Soc. — 2000. — Vol. 48. — P. 431—441.

М.Б. МАНЬКІВСЬКИЙ, Н.Ю. БАЧИНСЬКА, В.О. ХОЛІН, К.Н. ПОЛЄТАЄВА

Синдром помірних когнітивних порушень (mild cognitive impairment) у осіб старшого віку

Мета роботи: з'ясування поширеності об'єктивного інтелектуально-мнестичного зниження у віці від 60 до 90 років серед пацієнтів Інституту геронтології АМН України.

Матеріали та методи. Обстежено 1000 пацієнтів, які були поділені на п'ять вікових груп: 60—65 років, 66—70, 71—75, 76—80 та старші 80 років. Застосовувався скринінговий метод оцінки вищих психічних функцій за допомогою короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE), шкали глобального погіршення (GDS) і клінічної тяжкості деменції (CDR), а також методика когнітивних викликаних потенціалів P300.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать про характерну зміну розподілу людей старших 60 років залежно від когнітивних можливостей — збільшується частка індивідів з помірними когнітивними порушеннями та деменцією та значно зменшується кількість пацієнтів з незмінним рівнем когнітивного функціонування. Найбільш виражені зміни когнітивних функцій спостерігаються в інтервалі 71—75 років. При цьому майже вдвічі зменшується кількість осіб із незмінним рівнем когнітивних функцій і вдвічі збільшується частка індивідів із ознаками деменції різного ступеня вираженості ($p < 0,01$). Кількість пацієнтів із нормальними показниками MMSE та помірним когнітивним зниженням після 75 років змінюється мало, а частка індивідів із ознаками деменції продовжує збільшуватись.

Висновки. Результати проведеного дослідження свідчать про наявність когнітивного континууму. Синдром помірних когнітивних порушень може розглядатись як проміжний стан між віковими змінами ЦНС та клінічною деменцією, а також як високий фактор ризику розвитку хвороби Альцгеймера або іншої форми деменції. Використання комплексу діагностичних методів, у тому числі й когнітивних викликаних потенціалів P300, дає змогу виявити порушення когнітивних функцій у літніх людей на ранніх стадіях, що, своєю чергою, дозволить своєчасно застосувати специфічну патогенетичну превентивну та стабілізуючу терапію, що сприятиме активному довголіттю та поліпшенню якості життя.

Ключові слова: когнітивні функції, порушення пам'яті, синдром помірних когнітивних порушень, синдром деменції.

N.B. MANKOVSKY, N.Yu. BACHYNSKAYA, V.A. HOLIN, K.N. POLETAEVA

Mild cognitive impairment in elderly patients

Purpose: to clarify a cognitive decline distribution among patients 60 to 90 years old of Institute of Gerontology (Academy of Medical Sciences of Ukraine).

Materials and methods. 1000 patients were randomised in 5 age groups: 60—65 years, 66—70 years, 71—75 years, 76—80 years, 80 and older. Patients have been screened with Mini Mental State Examinations (MMSE), Global Deterioration Rating scale (GDS), Clinical Dementia Rating scale (CDS) and cognitive evoked potentials (P300), for some part of sample.

Results. Specific changes have been found in cognitive capabilities percentage distribution in different age groups of patients over 60 years old, such as — increased proportion of older individuals with mild cognitive impairments and dementia, substantially reduced level of individuals with unchanged cognitive rate and almost steady percentage of patients with age-associated memory decline. Age 71—75 years reveals cognitive dysfunction that are marked most. Percentage of patients with normal MMSE and mild cognitive decline changes less after 75 years; and patients group with dementia signs continues to increase.

Conclusions. Our study may confirm global existence of cognitive continuum for mental functioning. Using up-to-date diagnostic tools, including cognitive evoked potentials, allow to detect cognitive decline earlier stage, that gives reason to apply specific pathogenetic preventive therapy and treatment that helps the patients feel stable.

Key words: cognitive functions, impairment of memory, mild cognitive impairments, dementia.



Т.М. МЕЛЬНИК

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Особенности вызванной биоэлектрической активности головного мозга у больных гипотиреозом

Цель — определить особенности вызванной биоэлектрической активности головного мозга у больных с гипотиреозом (ГТ) разной степени тяжести.

Материалы и методы. Обследовано 208 больных женщин с первичным ГТ в возрасте ($44,6 \pm 2,3$) года, которые были распределены на группы в зависимости от степени тяжести ГТ: легкая — 60 пациентов, средняя — 78 и тяжелая — 70. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин в возрасте ($42,3 \pm 1,7$) года. Проведена регистрация акустических стволовых (АСВП) и зрительных (ЗВП) вызванных потенциалов с помощью диагностического комплекса «Amplaid МК 15». Проанализированы значения латентных периодов (ЛП), амплитуды (А) и межпиковые интервалы, оценена общая конфигурация АСВП и ЗВП.

Результаты. У больных с ГТ обнаружены изменения как ранних, так и поздних компонентов АСВП и ЗВП, что отражает состояние специфических и неспецифических афферентных слуховых и зрительных систем. Эти изменения заключались в достоверном увеличении латентных периодов большинства компонентов, снижении амплитуды ряда пиков, нарушении типичной конфигурации АСВП и ЗВП. Выявлены более грубые нарушения характеристик вызванных потенциалов у больных с ГТ тяжелой степени по сравнению с соответствующими параметрами у пациентов с ГТ легкой и средней степени тяжести. Корреляционный анализ выявил прямую связь между ЛП волн Р100 и N145 и тяжестью заболевания ($r = 0,38, p < 0,05$ и $r = 0,37, p < 0,05$), а также величиной А волны Р100 и степенью тяжести ГТ ($r = 0,56, p < 0,05$).

Выводы. У больных с ГТ выявлены изменения временных и амплитудных характеристик АСВП и ЗВП, достоверно отличающиеся от таковых у здоровых лиц, что может свидетельствовать о нарушениях функционирования центральных звеньев зрительного и слухового анализаторов. Выраженность этих нарушений зависит от степени тяжести ГТ.

Ключевые слова: гипотиреоз, функциональное состояние головного мозга, вызванные потенциалы.

Гипотиреоз (ГТ) относится к числу распространенных эндокринных заболеваний, одним из наиболее частых осложнений которого является патология нервной системы [2]. Периферические двигательные нарушения изучены к настоящему времени достаточно полно, тогда как многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения поражения центральной нервной системы (ЦНС), функционального состояния головного мозга у больных с ГТ разной степени тяжести до сих пор остаются невыясненными [4].

В нейрофизиологических исследованиях, используемых в клинической практике для изучения функционального состояния ЦНС, одним из основных методов диагностики наряду с электроэнцефа-

лографией является регистрация вызванных потенциалов (ВП). Традиционно метод ВП используется для тестирования состояния различных сенсорных систем, получения данных о функциональной организации нервной системы. Высокая чувствительность метода регистрации ВП позволяет обнаружить признаки нарушения функционирования нейронных систем в наиболее ранние сроки, когда другие методы исследования еще малоэффективны [1].

Имеются разрозненные сообщения об особенностях вызванной биоэлектрической активности головного мозга у больных с ГТ. Показано, что оценка ВП у пациентов с нарушениями ЦНС, вызванными метаболической патологией, более информативна, чем клиническое и нейровизуализа-

ционное исследования, для определения целостности зрительного и слухового анализаторов у больных с ГТ, а также оценки степени метаболических нарушений и диагностики начальных проявлений нарушений ЦНС у этой категории пациентов ГТ [7]. Высказано предположение, что снижение функции щитовидной железы влияет на стабильность акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) и, возможно, на систему вегетативной адаптации. Авторами не была обнаружена зависимость показателей АСВП от уровня тиреоидных гормонов [6]. В литературе имеются сообщения о том, что регистрация зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) у больных с впервые выявленным первичным ГТ в 30 % случаев вызывает увеличение латентности и в 75 % — снижение амплитуды ЗВП, которые сохранялись у пациентов в течение 2 — 14 месяцев после достижения ими состояния эутиреоза. Была также обнаружена зависимость латентности P100 от уровня тиреоидных гормонов. Авторами делается вывод о том, что ЗВП обратимо повреждаются при ГТ, и это повреждение носит скорее метаболический характер, чем структурный. Кроме того, метод ЗВП целесообразно использовать для выяснения характера поражения ЦНС при ГТ [8]. Таким образом, особенности проявлений вызванной биоэлектрической активности головного мозга у больных с ГТ недостаточно полно отражены в литературе, недостаточно раскрыты механизмы развития подобных изменений, невыясненным остается вопрос о существовании зависимости между изменениями АСВП и ЗВП и степенью тяжести ГТ.

Цель исследования — определить особенности вызванной биоэлектрической активности головного мозга у больных с ГТ разной степени тяжести с помощью регистрации АСВП и ЗВП.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 208 женщин, больных первичным ГТ, в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст — $(44,6 \pm 2,3)$ года. Были сформированы клинические группы в зависимости от степени тяжести ГТ: I группу (60 человек) составили пациенты с ГТ легкой степени тяжести, II (78) — с ГТ средней степени тяжести, III (70) — с ГТ тяжелой степени. По длительности заболевания ГТ больные распределялись следующим образом: до 5 лет включительно — 66 пациентов, от 5 до 10 лет — 82, свыше 10 лет — 60. Для сравнения с нормальными величинами показатели вызванной биоэлектрической активности головного мозга были изучены у 30 практически здоровых женщин в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст — $(42,3 \pm 1,7)$ года (контрольная группа).

В работе исследовали АСВП как интегративный показатель функционального состояния ствола мозга [1, 3]. Изучение АСВП проводили с помощью диагностического комплекса «Amplaid MK 15»

(Италия). При униполярном отведении активный электрод фиксировали в точке Cz (vertex), референтный — на мочке уха. Заземляющий электрод располагали в точке Fz. Стимуляцию проводили головными телефонами. Звуковой стимул — щелчок интенсивностью 100 дБ над уровнем слышимости — подавали отдельно на правое и левое ухо. Усреднение осуществлялось по 1000 предъявлений. Эпоха анализа составляла 12 мс. Предварительно у всех обследованных изучали функцию органа слуха на аудиометре «Gross clinical audiometr MA-31» (Германия). К обследованию допускали только лиц с сохраненной слуховой функцией. Для анализа использовали значение латентных периодов (ЛП) компонентов I—V кривых, отображающих активность следующих структур мозга: I — слухового нерва, II — кохлеарного ядра, III — медиального ядра верхней оливы, IV — вентрального ядра латеральной петли, V — нижних бугров четверохолмия. Рассчитывали межпиковые интервалы I—III, III—V, I—V и амплитуду (A) компонентов I, III и V.

ЗВП регистрировали с помощью клинико-диагностического устройства «Amplaid MK-15» (Италия). Активные электроды размещали в точках O1, O2, C3 и C4. В качестве референтных использовали ушные (A1, A2) электроды. Нулевой электрод — Fpz. При исследовании ЗВП применялась регистрация на реверсивный (обращающийся) шахматный паттерн (рекомендации IFCN, 1999) [3], при которой стимулом является быстрая смена черных клеток на белые и белых на черные на экране монитора. Такая стимуляция имеет ряд преимуществ: ответы, выделяемые на резкое изменение зрительного паттерна, значительно стабильнее по конфигурации и воспроизводимости, полученные ВП просты по форме с максимумом A в затылочнотемных областях по сравнению с ВП на вспышку света. Стимул предъявлялся испытуемому с частотой 1 с^{-1} монокулярно с расстояния 1,5 м. Размер клеток составлял 60 угловых минут. ЗВП суммировались по 100 предъявлениям. Эпоха анализа составляла 500 мс. Оценивали морфологию ЗВП, ЛП волн N75, P100, N145, A волн P100. Относительно генеза компонентов паттерн-реверсивных ЗВП в литературе имеются следующие данные [1, 3]: N75 является результатом стимуляции желтого пятна, потенциал ближнего поля (17 поле) генерируется первичной проекционной зрительной зоной коры, P100 — генерируется в коре стриатума (17—18 поле). Предполагают, что N145 генерируется ассоциативной областью зрительного анализатора (18—19 поле). В ходе проведения электрофизиологического тестирования испытуемый располагался в удобном кресле, находясь в состоянии расслабленного бодрствования. Исследования проводились в первой половине дня.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2000.

Результаты и обсуждение

При исследовании биоэлектрической активности ствола мозга методом АСВП у больных всех групп выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение А I и V компонентов АСВП, что свидетельствовало об уменьшении возбудимости структур продолговатого и среднего мозга. Наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение величины А I компонента на 14,3, 15,7 и 21,4 % у больных I, II и III групп соответственно. Величина А V компонента достоверно ($p < 0,05$) снизилась на 11,8, 15,3 и 18,2 % у пациентов соответственно I, II и III групп.

Кроме того, у больных всех групп отмечено достоверное ($p < 0,05$) удлинение ЛП I—V интервалов и III—V интервалов АСВП по сравнению с группой контроля, что отражает снижение скорости проведения возбуждения на участке между оливами и нижними буграми четверохолмия. ЛП I—V интервалов достоверно ($p < 0,05$) у больных I, II и III групп превышали на 11,19, 14,04 и 19,76 % контроль-

ные показатели. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение ЛП III—V компонентов у больных I, II и III групп на 10,45, 15,48 и 20,9 % соответственно (табл. 1).

У больных всех групп отмечено достоверное ($p < 0,05$) удлинение ЛП I и II компонентов АСВП, что отражало снижение скорости проведения возбуждения на участке между слуховым нервом и кохлеарным ядром. Удлинение ЛП I компонента у пациентов I, II и III групп достоверно ($p < 0,05$) на 19,2, 28,4 и 38,4 % превышало соответствующий контрольный показатель. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение ЛП II компонента АСВП у больных I, II и III групп на 11,9, 22,85 и 28,1 %.

В результате корреляционного анализа обнаружена обратная зависимость между А I и V компонентами и степенью тяжести ГТ ($r = -0,36, p < 0,005$ и $r = -0,38, p < 0,005$). Выявлена прямая корреляционная связь между ЛП I и II компонентов и тяжестью заболевания ($r = 0,45, p < 0,05$ и $r = 0,36,$

Т а б л и ц а 1

Усредненные значения латентных периодов и амплитуд АСВП в контрольной и клинических группах

Показатель	Группа			
	Контрольная (n = 20)	I (n = 60)	II (n = 70)	III (n = 70)
ЛП I, мс	1,2 ± 0,01	1,43 ± 0,02*	1,54 ± 0,04*	1,66 ± 0,02*
ЛП II, мс	2,1 ± 0,02	2,35 ± 0,04*	2,58 ± 0,02*	2,69 ± 0,02*
ЛП III, мс	3,2 ± 0,02	3,34 ± 0,04	3,34 ± 0,03	3,35 ± 0,01
ЛП IV, мс	4,3 ± 0,02	4,36 ± 0,04	4,35 ± 0,08	4,38 ± 0,02
ЛП V, мс	5,4 ± 0,01	5,38 ± 0,01	5,47 ± 0,02	5,48 ± 0,04
ЛП I—III, мс	2,0 ± 0,02	1,91 ± 0,06	1,9 ± 0,02	1,9 ± 0,09
ЛП III—V, мс	2,2 ± 0,06	2,43 ± 0,01*	2,54 ± 0,01*	2,66 ± 0,01*
ЛП I—V, мс	4,2 ± 0,01	4,67 ± 0,02*	4,79 ± 0,02*	5,03 ± 0,01*
A I, мкВ	1,4 ± 0,02	1,2 ± 0,01*	1,18 ± 0,01*	1,1 ± 0,01*
A II, мкВ	0,3 ± 0,01	0,3 ± 0,05	0,31 ± 0,06	0,31 ± 0,01
A III, мкВ	0,8 ± 0,04	0,81 ± 0,09	0,81 ± 0,05	0,83 ± 0,03
A IV, мкВ	1,32 ± 0,03	1,33 ± 0,07	1,34 ± 0,03	1,34 ± 0,03
A V, мкВ	1,7 ± 0,01	1,5 ± 0,01*	1,44 ± 0,02*	1,39 ± 0,01*

Примечание. * Достоверное различие с группой контроля ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 2

Усредненные значения латентных периодов и амплитуд ЗВП в контрольной и клинических группах

Показатель	Группа			
	Контрольная (n = 20)	I (n = 60)	II (n = 70)	III (n = 70)
ЛП N 75, мс	65,3 ± 0,9	67,4 ± 2,4	68,5 ± 2,5	68,9 ± 2,1
ЛП P 100, мс	89,1 ± 1,3	109,3 ± 1,1*	112,9 ± 0,8*	126,4 ± 1,2*
ЛП N 145, мс	126,3 ± 2,3	148,8 ± 1,2*	158,3 ± 1,5*	169,6 ± 2,1*
ЛП P 200, мс	183,6 ± 1,4	184,1 ± 2,4	184,9 ± 1,8	186,8 ± 1,2
A P 100, мкВ	3,3 ± 0,4	4,6 ± 0,1*	4,65 ± 0,3*	4,86 ± 0,2*

Примечание. * Достоверное различие с группой контроля ($p < 0,05$).

$p < 0,05$), а також между ЛП I—V и III—V компонентів и степенью тяжести ГТ ($r = 0,32$, $p < 0,05$ и $r = 0,36$, $p < 0,05$).

Во всех группах обследованных больных с ГТ при регистрации ЗВП выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение ЛП волн P100 (ЛП P100) и N145 (ЛП N145), а также достоверное ($p < 0,05$) увеличение A волны P 100 (A P100) (табл. 2).

Удлинение ЛП волны P100 у больных I, II и III групп достоверно ($p < 0,05$) превышало соответствующий контрольный показатель на 22,7, 26,7 и 41,9 %. После проведенных исследований выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение ЛП волны N145 ЗВП у пациентов I, II и III групп на 17,8, 25,3 и 34,3 %. Наблюдалось увеличение величины A волны P100 на 39,4, 40,9 и 47,3 % у больных I, II и III групп соответственно ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ выявил прямую связь между ЛП волн P100 и N145 и тяжестью заболевания ($r = 0,38$, $p < 0,05$ и $r = 0,37$, $p < 0,05$), а также между A волн P100 и степенью тяжести ГТ ($r = 0,56$, $p < 0,05$).

В результате проведенных исследований латентно-амплитудных характеристик АСВП и ЗВП у больных с ГТ выявлены характерные изменения функционирования центральных звеньев зрительного и слухового анализаторов. Данные изменения затрагивали как ранние, так и поздние компоненты ВП, отражающие активность специфических и неспецифических афферентных систем соответственно. При этом наиболее часто отмечалось увеличение ЛП большинства компонентов ВП, снижение A ряда пиков, нарушение типичной конфигура-

ции зрительных и слуховых ВП. Это указывает на нарушения, развивающиеся на различных этапах переработки зрительной и слуховой информации. В то же время выявлено ухудшение характеристик вызванных ответов у больных III группы по сравнению с таковыми у пациентов I и II групп. В развитии отмеченных нарушений латентно-амплитудных параметров ВП важную роль, по-видимому, играет демиелинизация нервных волокон, поскольку из данных литературы известно, что такое поражение является одним из основных механизмов удлинения латентного времени компонентов ВП [1]. С другой стороны, установлено, что развивающиеся при ГТ метаболические нарушения в нервной ткани в виде избыточного накопления гликозаминогликанов приводят к отеку ткани с последующим развитием демиелинизации нервных стволов [5].

Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования были выявлены характерные изменения латентных периодов и амплитудных характеристик АСВП и ЗВП у больных с ГТ. Доказана возможность использования метода вызванных потенциалов для диагностики поражений головного мозга у больных с ГТ и оценки степени тяжести ГТ, а следовательно, и выраженности метаболических нарушений у этой категории пациентов. Всем больным с ГТ целесообразно включать в комплекс инструментальных исследований электрофизиологические методы АСВП и ЗВП для ранней диагностики нарушений функционального состояния головного мозга.

Литература

1. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике.— М.: МЕДпресс-информ, 2003.— 246 с.
2. Парфенов В.А. Неврологические расстройства при соматических заболеваниях и беременности // Болезни нервной системы / Под. ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана.— М.: Медицина, 2003.— Т. 2.— С. 330—361.
3. Шекутьев Г.А. Нейрофизиологические исследования в клинике.— М.: Антидор, 2001.— 232 с.
4. Эгарт Ф.М. Гипотиреоз // Клиническая эндокринология. Руководство.— СПб, 2002.— С. 150—165.
5. Kunze K. Metabolic encephalopathies // J. Neurol.— 2002.— Vol. 251, N 9.— P. 50—59.
6. Luboshitzky R., Bleich N., Ishay A., Pratt H. Auditory brain-stem evoked potentials in patients with thyroid and parathyroid dysfunction: adaptation to chronic hormonal dysequilibrium // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.— 1999.— Vol. 10, N 3.— P. 221—230.
7. Papazian O., Alfonso I. Evaluation of children with developmental disorders by evoked potentials and event-related potentials // Rev. Neurol.— 1999.— Vol. 29, N 4.— P. 302—311.
8. Tamburini G., Tacconi P., Ferrigno P. et al. Visual evoked potentials in hypothyroidism: a long-term evaluation // Electromyogr. Clin. Neurophysiol.— 1998.— Vol. 38, N 4.— P. 201—205.

Т.М. МЕЛЬНИК

Особливості викликаної біоелектричної активності головного мозку у хворих на гіпотиреоз

Мета — визначити особливості викликаної біоелектричної активності головного мозку у хворих з гіпотиреозом (ГТ) різного ступеня тяжкості.

Матеріали та методи. Обстежено 208 хворих жінок з первинним ГТ віком ($44,6 \pm 2,3$) року, які були розподілені на групи залежно від ступеня тяжкості ГТ: легка — 60 пацієнтів, середня — 78 та тяжка — 70. Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок віком ($42,3 \pm 1,7$) року. Проведено реєстрацію акустичних стовбурових (АСВП) та зорових (ЗВП) викликаних потенціалів за допомогою діагностичного комплексу «Amplaid MK 15». Проаналізовано значення латентних періодів, амплітуди (A) та міжпикові інтервали, оцінено загальну конфігурацію АСВП та ЗВП.

Результати. У хворих з ГТ виявлено зміни як ранніх, так і пізніх компонентів АСВП та ЗВП, що відображує стан специфічних і неспецифічних аферентних слухових та зорових систем. Ці зміни полягали у достовірному збільшенні латентних періодів більшості компонентів, зниженні амплітуди низки піків, порушенні типової конфігурації АСВП і ЗВП. Виявлено більш грубе порушення характеристик викликаних потенціалів у хворих з ГТ тяжкого ступеня порівняно з відповідними параметрами у пацієнтів з ГТ легкого та середнього ступеня тяжкості. Кореляційний аналіз виявив пряму залежність між ЛП хвиль Р100 та N145 і тяжкістю захворювання ($r = 0,38$, $p < 0,05$ і $r = 0,37$, $p < 0,05$), а також між величиною А хвилі Р100 і ступенем тяжкості ГТ ($r = 0,56$, $p < 0,05$).

Висновки. У хворих з ГТ виявлено зміни часових і амплітудних характеристик АСВП і ЗВП, які вірогідно відрізняються від таких здорових осіб, що може свідчити про порушення функціонування центральних ланок зорового і слухового аналізаторів. Вираженість цих порушень залежить від ступеня тяжкості ГТ.

Ключові слова: гіпотиреоз, функціональний стан головного мозку, викликані потенціали.

T.M. MELNYK

Features of the evoked bioelectrical activity of the brain in patients with hypothyroidism

Purpose: to define features of the brain evoked bioelectrical activity in patients with hypothyroidism (HT) of different severity.

Materials and methods. We examined 208 patients with primary HT divided into groups depending of the severity of HT. The registration acoustic brainstem evoked potentials (ABSEP) and visual evoked potentials (VEP) of the brain were performed.

Results. The changes of ABSEP and VEP concerned both early, and late components, reflecting activity specific and not-specific afferent systems accordingly. Thus most increase latent period of the majority of components ABSEP and VEP, decrease amplitude of some peaks, infringement of a typical configuration of ABSEP and VEP often were marked. It specified infringements developing at various stages of processing of the visual and acoustical information. Deterioration of the characteristics of the evoked potentials in the patients with HT of a severe form at the same time is revealed in comparison with the appropriate parameters in the patients with HT of mild and medium forms.

Conclusions. In patients with HT the characteristic changes of functioning of the central parts of visual and acoustical analyzers were revealed. In development of the marked infringements of latent periods and amplitudes of ABSEP and VEP the important role, apparently, belong for metabolic infringement in a nervous tissue.

Key words: hypothyroidism, functional state of the brain, evoked potentials.



В.Н. ЕФИМЕНКО, С.К. ЕВТУШЕНКО,
М.В. ЕФИМЕНКО, С.В. ЗЯБЛИЦЕВ

Донецкий государственный медицинский университет
им. М. Горького

Динамика цитокинов и других показателей иммунитета у больных с острыми воспалительными демиелинизирующими полиневропатиями

Цель — определить исходный уровень показателей иммунитета, про- и противовоспалительных цитокинов, их динамику под влиянием патогенетической терапии у больных с острыми воспалительными демиелинизирующими полиневропатиями (ОВДП).

Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-иммунологическое исследование 23 больных с ОВДП в возрасте от 9 до 72 лет. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 25 лет без признаков воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Для определения показателей клеточного иммунитета использовали набор моноклональных антител (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+). Уровни иммуноглобулинов сыворотки крови исследовали иммуноферментным методом. С помощью того же метода определяли содержание ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови и ликворе на первой и третьей неделе заболевания.

Результаты. В острый период ОВДП у больных отмечалось достоверное снижение процентного содержания CD3 до $52,7 \pm 1,8$ ($p < 0,01$), CD4 до $26,3 \pm 1,9$ ($p < 0,01$) и повышения уровня — CD8 до $33,5 \pm 1,7$ ($p < 0,01$). Увеличивалось также концентрация IgM до $(1,60 \pm 0,08)$ г/л ($p < 0,01$) при снижении уровня IgG до $(8,3 \pm 0,6)$ г/л ($p < 0,01$). Отмечено повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до $(75,2 \pm 2,7)$ ед. опт. плот. ($p < 0,01$) при норме $23,3 \pm 2,1$, достоверное увеличение концентрации ИЛ-4 в крови в период развития параличей ($(53,10 \pm 9,80)$ пкг/мл при норме $15,58 \pm 1,08$, $p < 0,01$) со снижением до нормы после лечения. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови практически не изменялся в процессе лечения и не отличался от значений нормы. В то же время его значения в ликворе были более чем в 2 раза выше, чем в крови, что не исключает интратекальный синтез при ОВДП. ФНО- α имел тенденцию к увеличению содержания в крови в период развития параличей.

Выводы. Динамика иммунологических показателей и цитокинового обмена отражает активность воспалительного процесса у больных с ОВДП и служит подтверждением эффективности иммунотерапии. Наиболее показательными являются изменения концентрации ИЛ-4 и ФНО- α . Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови практически не меняется в процессе лечения и существенно не отличается от лабораторной нормы.

Ключевые слова: острые воспалительные демиелинизирующие полиневропатии, иммунитет, цитокины.

Изучение патогенеза острых воспалительных демиелинизирующих полиневропатий (ОВДП) на современном этапе имеет не только теоретическое, но и важное практическое значение для выбора адекватной терапии. В последнее время в патогенезе целого ряда заболеваний ведущая роль отводится цитокиновому обмену [1, 2, 5]. Цитокины секретируются практически всеми клетками, принимающими активное участие в иммунных процессах (лимфоциты, фагоцитарные, дендритные, тучные клетки и др.), а также рядом клеточных эле-

ментов организма (фибробласты, клетки эндотелия, некоторые соматические клетки и др.) Их значение в организме велико, так как многие из них выполняют роль факторов роста и дифференцировки лимфоидных и других клеток, эффекторных молекул и, что особенно важно, регуляторных компонентов иммунной системы. Цитокины принимают участие в воспалительных реакциях, регуляции гемопозеза, процессах тканевой регенерации, развитии иммунных реакций по клеточному и гуморальному типу, в инфекционном и противоопухоле-

вом, трансплантационном иммунитете, индукции толерантности и многих других жизненно важных процессах организма [2, 5, 6]. Взаимодействуя друг с другом по антагонистическому или агонистическому принципу, они формируют в организме цитокиновую сеть. Этим объясняется также каскадность действия цитокинов, то есть один или несколько цитокинов какого-либо клеточного источника запускают цитокиновую систему в других клеточных элементах.

Наиболее доказанным является роль фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). С этих позиций наибольший интерес представляет взаимодействие ФНО- α с другими цитокинами, в частности интерлейкином-4 (ИЛ-4) и ИЛ-6. Биологическая роль ИЛ-4 заключается в обеспечении формирования Т-хелперов 2-го типа из предшественников для усиления пролиферации В-клеток. Кроме того, ИЛ-4 угнетает активность макрофагов, а также усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Учитывая важную роль при ОВДП гуморального звена, значение этого цитокина нам представляется очень большим. ИЛ-6 играет важную роль при воспалительных процессах. При этом его функции отличаются в зависимости от фазы иммунного ответа [3].

При воспалительных демиелинизирующих полиневропатиях определенное значение отводят отдельным цитокинам [3, 6—9]. Так, L.M. Ossege и соавт. [8], исследовав уровень провоспалительного цитокина — ФНО- α и противовоспалительного цитокина — трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β) в крови и ликворе больных с синдромом Гийена-Барре, пришли к выводу, что их динамика отражает активность процесса, а низкое соотношение ФНО- α /ТФР- β коррелирует с хорошим клиническим течением заболевания. Другими авторами [9] иммуногистохимически в биоптатах нервов обнаружен ФНО- α на мембранах шванновских клеток и миелинизированных и немиелинизированных аксонах. ИЛ-1 β обнаружен также на мембранах шванновских, эндотелиальных клеток и макрофагах, интерферон-гамма — в эндотелиальных клетках и лимфоцитах. Мембраноатакующий комплекс (С5b-9) оседал на мембранах шванновских клеток. Молекулы интерцеллюлярной адгезии-1 (ICAM-1) локализовались на эндотелиальных клетках и макрофагах. При этом авторы отводили ФНО- α главную роль в запуске каскада иммуноопосредованной демиелинизации и аксонального повреждения при синдроме Гийена—Барре.

Целью исследования было определить исходный уровень показателей иммунитета и отдельных про- и противовоспалительных цитокинов и их динамику под воздействием патогенетической терапии у больных с острыми воспалительными демиелинизирующими полиневропатиями.

Материалы и методы

Нами проведено определение уровней цитокинов ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- α в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости, а также базисных показателей иммунного статуса у больных основной группы. В нее вошли 23 человека с ОВДП в возрасте от 9 до 72 лет (мужчин — 17, женщин — 6). Преобладали пациенты со среднетяжелой (2—3 балла по 5-балльной шкале двигательный расстройств) (13 больных) и тяжелой (4 балла) степенью заболевания (10 больных).

Забор крови выполняли в первую неделю заболевания в период нарастания неврологической симптоматики. Полученный в ходе диагностических люмбальных пункций ликвор использовали для изучения концентрации упомянутых цитокинов. Для исследования динамики уровней цитокинов и иммунологических показателей проводили повторный забор крови на третьей неделе заболевания в период стабилизации и начала восстановления. Для определения лабораторной нормы было обследовано 20 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 25 лет без признаков воспалительных и аутоиммунных заболеваний (группа контроля). Клетки CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ определяли с помощью набора моноклональных антител на лазерном цитометре («Coultronics», Франция). Определение содержания цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- α) в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием стандартного коммерческого набора реактивов «PgoCnp» (Россия). Интенсивность окраски продукта ферментативной реакции количественно оценивали на ридере PR2100 SANOFI diagnostic pasteur (Франция). Статистическую обработку данных выполняли при помощи лицензированного программного пакета Statistica 5.1.

Результаты и обсуждение

В остром периоде ОВДП у больных основной группы отмечалось достоверное снижение процентного содержания CD3+ до $52,7 \pm 1,8$ ($p < 0,01$), CD4+ — до $26,3 \pm 1,9$ ($p < 0,01$) и увеличение CD8+ — до $33,5 \pm 1,7$ ($p < 0,01$). Дисбаланс гуморального звена иммунитета выражался в виде повышения уровня IgM до $(1,60 \pm 0,08)$ г/л ($p < 0,01$) при снижении IgG до $(8,3 \pm 0,6)$ г/л ($p < 0,01$). Повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) составляло до $(75,2 \pm 2,7)$ ед. опт. плотности ($p < 0,01$) при норме $23,3 \pm 2,1$ ($p < 0,001$). Результаты исследования уровней цитокинов представлены в таблице.

Уровень ИЛ-4 у пациентов основной группы на первой неделе заболевания варьировал от 10,34 до 141,42 пкг/мл. Значительное повышение было отмечено у 16 из 23 больных, 10 из которых перенесли заболевание в тяжелой степени (4 балла). В среднем по группе отмечалось статистически зна-

Т а б л и ц а
Концентрация цитокинов в сыворотке крови у лиц контрольной группы и больных с ОВДП до и после лечения (M ± m), пкг/мл

Показатель	Группа контроля (n = 20)	Основная группа до лечения (n = 23)	Основная группа после лечения (n = 23)	P ₁	P ₂	P ₃
ИЛ-4	15,58 ± 1,08	53,10 ± 9,80	39,27 ± 13,07	< 0,01	< 0,02	> 0,05
ИЛ-6	10,77 ± 0,13	9,94 ± 1,00	12,50 ± 3,19	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ФНО-α	9,49 ± 0,56	24,60 ± 8,70	7,60 ± 0,50	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Примечание. P₁ — уровень достоверности разницы показателей основной группы до лечения и группы контроля; P₂ — уровень достоверности разницы показателей основной группы до и после лечения; P₃ — уровень достоверности разницы показателей основной группы после лечения и группы контроля.

чимое повышение содержания ИЛ-4 до (53,1 ± 9,8) пкг/мл при лабораторной норме (группа контроля) (15,58 ± 1,08) пкг/мл (p < 0,01).

Концентрация ИЛ-6 в крови больных с ОВДП до лечения в среднем составляла (9,94 ± 1,00) пкг/мл, что достоверно не отличалось от показателей группы контроля — (10,77 ± 0,13) пкг/мл (p > 0,05). Размах полученных уровней был небольшим — от 5,84 до 38,80 пкг/мл.

При сравнении двух независимых выборок (основная и контрольная группы) было отмечено значительное варьирование уровней ФНО-α у отдельных больных ОВДП. У 4 пациентов с тяжелым течением и медленным восстановлением в процессе лечения этот показатель был повышенным (от 19,02 до 173,07 пкг/мл). Однако в среднем по группе наметилась лишь тенденция к повышению уровня ФНО-α, которая была статистически недостоверной (p > 0,05).

Нами сравнивались концентрации изучаемых цитокинов в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у больных основной группы до лечения. Поскольку проводился анализ разных биологических сред, то мы провели сопоставление центральных тенденций двух независимых выборок с использованием W-критерия Вилкоксона.

Оказалось, что содержание ИЛ-4 в спинномозговой жидкости пациентов было достоверно ниже, чем в сыворотке крови: (12,60 ± 1,24) и (53,10 ± 9,80) пкг/мл соответственно (p = 0,001). Подобная тенденция наметилась и в отношении ФНО-α. Его уровень в ликворе также был статистически значимо ниже показателя крови: (7,67 ± 0,15) и (24,60 ± 8,70) пкг/мл соответственно (p = 0,007). Изучение содержания ИЛ-6 в ликворе и сыворотке крови выявило противоположную тенденцию. Уровень ИЛ-6 в спинномозговой жидкости был выше у всех больных с ОВДП (7,80—39,41 пкг/мл) и в целом по основной группе — до (29,80 ± 4,20) пкг/мл, по сравнению с концентрацией в крови — (9,94 ± 1,00) пкг/мл (p < 0,001). Тяжесть состояния 8 больных соответствовала тяжелой (4 балла), у 2 — средней тя-

жести (3 балла). У этих пациентов было также повышено содержание белка в спинномозговой жидкости (0,73—2,3 г/л) при нормальном цитозе. По-видимому, это связано с интратекальным синтезом ИЛ-6 в центральной нервной системе и спинномозговой жидкости.

В острый период 9 больным проведен плазмаферез, 14 человек получали иммуноглобулин для внутривенного введения.

Клиническому улучшению состояния пациентов соответствовала положительная динамика иммунологических показателей и уровней цитокинов. Возросло процентное содержание CD3+ до 59,1 ± 1,6 (p < 0,05), CD4+ — до 24,2 ± 2,1 (p < 0,05) и снизилось количество CD8+ до 25,6 ± 1,3 (p < 0,01). Также отмечено снижение уровня IgM до (1,34 ± 1,8) г/л (p < 0,05) и повышение IgG до (10,9 ± 0,07) г/л (p < 0,01) наряду со снижением уровней ЦИК до 31,7 ± 2,5 ед. опт. плотности (p < 0,01).

В динамике получены сведения о статистически значимом снижении уровня ИЛ-4 после проведенного лечения с (53,1 ± 9,8) до (39,27 ± 13,07) пкг/мл (p < 0,02), который практически не отличался от нормы (p > 0,05). Изменение содержания ИЛ-6 в крови больных с ОВДП после лечения было статистически незначимым (p > 0,05) и составило (12,50 ± 3,19) пкг/мл при исходном уровне (9,94 ± 1,00) пкг/мл. В результате терапии показатели ИЛ-6 также достоверно не отличались от нормы — 10,77 ± 0,13 (p > 0,05). Наряду с этим зафиксирована тенденция к снижению уровня ФНО-α до (7,60 ± 0,50) пкг/мл при исходном значении (24,60 ± 8,70) пкг/мл (p > 0,05). Отмечено снижение концентрации ФНО-α ниже нормативных показателей (9,49 ± 0,56) в течение заболевания (p = 0,02).

Мы попытались провести оценку роли изучаемых цитокинов в развитии ОВДП. Основная сложность заключалась в том, что в условиях целостного организма цитокины работают во взаимодействии. В то же время необходимо учитывать особенности их продукции и доказанные функции при им-

мунопатологічних станах і процесах демієлізації в клініці і експерименті.

Особливо велике значення регуляторні цитокіни мають для активації Т-хелперів (Тх) 1-го, 2-го або 3-го типів. Наприклад, ІЛ-12 є потужним активатором Тх-0 і стимулятором переходу їх в Тх-1, а також інгібітором переходу Тх-0 в Тх-2. ІЛ-4, навпаки, є відповідальним за процес переходу Тх-0 в Тх-2 і здатний затримувати синтез ІЛ-12. ІЛ-4 і ІЛ-10, секретовані Тх-2, знижують вміст Тх-1 і індують гуморальну імунну відповідь, активуючи В-клітини через каскад цитокінів ІЛ-4, -5, -6, -13 і -40, що призводить до продукції антитіл проти мієліну і затриманню Тх-1 імунної відповіді [3].

С позиції клінічних, мієлінографічних показувачів, динаміки цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-6 і ФНО- α) в поєднанні з показувачами клітинного і гуморального імунітету можна передбачити, що у досліджуваних нами хворих з ОВДП регуляторний ІЛ-4 викликає розвиток імунної відповіді по Тх-2 типу з активацією В-кліток і гуморального звена імунітету. Це підтверджується збільшенням вмісту в сироватці крові імуноглобулінів М і ЦИК в гострий період ОВДП. Цей механізм більш сприятливий, ніж Тх-1 тип [3, 4]. Даний факт підтверджується типом перебігу ОВДП, при якому після стабілізації процесу настає відновлення функцій з одужанням або переходом в залишкові стани. В зв'язі з особливостями імунних реакцій у цих

хворих практично не буває загострень. С іншої сторони, переважає гуморальний механізм імунітету, що пояснює ефективність методів терапії, переважно впливаючих на гуморальне звено. Такими методами в нашому випадку були плазмаферез і призначення імуноглобулінів для внутрішньовенного введення. Під впливом терапії поряд з клінічним покращенням відбувалося достовірне зниження ІЛ-4, і ЦИК спостерігалася тенденція до зниження ФНО- α .

Висновки

Таким чином, отримана динаміка імуннологічних показувачів і цитокінового обміну відображає перебіг запального процесу і служить підтвердженням ефективності імунотерапії. Найбільші зміни у хворих з ОВДП стосувалися рівня ІЛ-4. В період наростання паралічів відмічено достовірне збільшення вмісту цього цитокіну. Рівень ІЛ-6 в сироватці крові практично не змінювався в процесі лікування і значимо не відрізнявся від лабораторної норми. В той же час відмічено достовірне значуще підвищення його вмісту в ликворі хворих порівняно з сироваткою крові, що, ймовірно, свідчить про інтратекстальний синтез ІЛ-6 в ЦНС. Рівень ФНО- α в крові хворих з ОВДП має тенденцію до підвищення в період наростання паралічів, незважаючи на важливу роль в ураженні мієлінових оболонок нервов [8, 9].

Література

1. Возіанов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокіни: біологічне і протипухлинні властивості. — К.: Наук. думка, 1998. — 317 с.
2. Ковальчук Л.В., Ганковська Л.В., Хорева М.В., Соколова Ю.В. Система цитокінів, комплементу і сучасні методи імунного аналізу. — М.: Медицина, 2001. — 158 с.
3. Лісяний Н.І. Імунологія і імунотерапія розсіяного склерозу. — К., 2003. — 252 с.
4. Aarli J.A. Role of cytokines in neurological disorders // *Curr. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 10 № 19. — P. 1931-1937.
5. Asbury A.K. New concepts of Guillain-Barre syndrome // *J. Child Neurol.* — 2000. — Vol. 15, № 3. — P. 183-191.
6. Kuwabara S. Guillain-Barre syndrome: epidemiology, pathophysiology and management // *Drugs.* — 2004. — Vol. 64, № 6. — P. 597-610.
7. Odaka M., Yuki N., Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 70, № 1. — P. 50-55.
8. Ossege L. M., Sindern E., Voss B., Malin S. Expression of TNF alpha/TGF-beta I mRNA ratio with good recovery and for immunoregulation the cerebrospinal fluid compartment // *Eur. J. Neurol.* — 2000. — Vol. 7, № 1. — P. 17-25.
9. Putzu G. A., Figarella-Branger O., Bouvier-Labit C., et al. Immunohistochemical localization of cytokines; C5b-9 and ICAM-1 in peripheral nerve of Guillain-Barre syndrome // *J. Neurol. Sci.* — 2000. — Vol. 174, № 1. — P. 16-21.

В.М. ЄФІМЕНКО, С.К. ЄВТУШЕНКО, М.В. ЄФІМЕНКО, СВ. ЗЯБЛИЦЕВ

Динаміка цитокінів та інших показувачів імунітету у хворих з гострими запальними демієлінізуючими поліневропатіями

Мета — визначити вихідний рівень показувачів імунітету, про- і протизапальних цитокінів, їх динаміку під впливом патогенетичної терапії у хворих з гострими запальними демієлінізуючими поліневропатіями (ГЗДП).

Матеріали та методи. Проведено комплексне клініко-імунологічне дослідження 23 хворих з ГЗДП віком від 9 до 72 років. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб віком від 18 до 25 років без ознак запальних та аутоімунних захворювань. Для визначення показувачів клітинного імунітету використовували набір моноклональних антитіл (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+). Рівні імуноглобулінів сироватки крові досліджували імуноферментним методом. За допомогою цього ж методу визначали вміст ІЛ-4, ІЛ-6 і ФНО- α у сироватці крові та лікворі на першому і третьому тижні захворювання.

Результати. У гострий період ГЗДП у хворих відзначалося достовірне зниження відсотку CD3 до $52,7 \pm 1,8$ ($p < 0,01$), CD4 — до $26,3 \pm 1,9$ ($p < 0,01$) і збільшення рівня CD8 до $33,5 \pm 1,7$ ($p < 0,01$). Збільшувалася також концентрація IgM до $(1,60 \pm 0,08)$ г/л ($p < 0,01$) при зниженні рівня Ig до $(8,3 \pm 0,6)$ г/л ($p < 0,01$). Відмічено підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), відзначене до $75,2 \pm 2,7$ од. опт. щільн. ($p < 0,01$) при нормі $23,3 \pm 2,1$, достовірне збільшення концентрації ІЛ-4 у крові в період розвитку паралічів ($53,10 \pm 9,80$) пкг/мл при нормі $15,58 \pm 1,08$, $p < 0,01$) зі зниженням до норми після лікування. Рівень ІЛ-6 у сироватці крові практично не змінювався в процесі лікування і не відрізнявся від значень норми. Водночас його значення в лікворі були більш ніж удвічі вище, ніж у крові, що не виключає інтратекальний синтез при ГЗДП. ФНП- α мав тенденцію до збільшення змісту в крові в період розвитку паралічів.

Висновки. Динаміка імунологічних показників і цитокінового обміну відображує активність запального процесу у хворих з ГЗДП і є підтвердженням ефективності імунотерапії. Найбільш показовими є зміни концентрації ІЛ-4 і ФНП- α . Рівень ІЛ-6 у сироватці крові практично не змінюється в процесі лікування й істотно не відрізняється від лабораторної норми.

Ключові слова: гострі запальні демієлінізуючі поліневропатії, імунітет, цитокіни.

V.N. YEFIMENKO, S.K. YEVTUSHENKO, M.V. YEFIMENKO, S.V. ZYABLITSEV

Dynamics of cytokines and other indicators of immunity in acute inflammatory demyelinating polyneuropathies

Purpose: to define the initial level of immunity indicators, pro- and antiinflammatory cytokines, their dynamic under the influence of pathogenetic therapy in patients with acute inflammatory demyelinating polyneuropathies (AIDP).

Materials and methods. Clinical-immunologic examination of 23 patients with AIDP at the age from 9 up to 72 has been carried out. Control group contained 20 practically health people at the age from 18- to 25 without sings of inflammatory or autoimmune diseases. The determination of cell immunity indicators was carried out by means of the set of monoclonal antibodies (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+). Levels of blood serum immunoglobulin were investigated by means of immunofluorescent method. By means of this method the value of IL-4, IL-6 and TNF- α in blood serum and cerebrospinal fluid has been investigated.

Results. Authors have notified decrease of CD3 up to $52,7 \pm 1,8\%$ ($P < 0,01$), CD4 up to $26,3 \pm 1,9\%$ ($P < 0,01$) and increase of CD8 up to $33,5 \pm 1,7\%$ ($p < 0,01$). The level of IgM increased up to $1,60 \pm 0,08$ g/l ($p < 0,01$) under the decreasing IgG up to $8,3 \pm 0,6$ g/l ($p < 0,01$). The increasing of circulatory immune complexes up to $75,2 \pm 2,7$ units of optical density ($P < 0,01$) under the normal $23,3 \pm 2,1$ has been noticed. The important increase of IL-4 in blood in the paralyzes development period ($53,10 \pm 9,80$ in normal $15,58 \pm 1,08$ pg/ml, $P < 0,01$) with decrease to normal after therapy has also been notified. The level of IL-6 in blood was practically stable in the therapy course and was nearly normal. At the same time its value in cerebrospinal fluid was 2 times more than in blood and it states about intrathecal synthesis under AIDP. TNF- α has had the tendency to increase in blood during the paralyzes development period.

Conclusions. The dynamics of immunologic indicators and cytokines changes has reflected the activity of inflammatory process in patients with AIDP and has confirmed the efficiency of immunotherapy. TNF- α and IL-4 changes are the most important. The level of IL-6 in blood serum has been stable and normal while treatment.

Key words: acute inflammatory demyelinating polyneuropathies, immunity, cytokines.



В.И. ЦЫМБАЛЮК, Л.А. ДУНАЕВСКАЯ,
М.А. ЕНИКЕЕВ

Институт нейрохирургии
им. А.П. Ромоданова АМН Украины, Киев

Некоторые клиничко-хирургические сопоставления при травматических повреждениях локтевого нерва на разных уровнях

Цель: изучить частоту и особенности травматических повреждений локтевого нерва на различных уровнях и характер соответствующих хирургических вмешательств.

Материалы и методы. Обследовано 398 больных с травматическими повреждениями локтевого нерва на разных уровнях: в области плеча и подмышечной впадины — 62, локтевого сустава — 65, предплечья и кисти — 257, одновременно на нескольких уровнях — 14. Показания к хирургическому лечению и выбор хирургической тактики определялись видом повреждения, сроком с момента травмы, данными клиничко-неврологического и электрофизиологического обследований.

Результаты. Повреждения чаще получали мужчины по сравнению с женщинами (302 и 96 соответственно). Открытых повреждений было 314, закрытых — 84. Преобладали открытые повреждения локтевого нерва в нижней трети предплечья и кисти (153 наблюдения) и закрытые в области локтевого сустава (49). При открытых повреждениях чаще наблюдалось полное повреждение нервного ствола, при закрытых — частичное либо сдавление нерва. Проведено 238 нейрорафий, 34 аутопластики нерва и 126 операций невролиза пораженного участка нерва. Установлена высокая степень соответствия клиничко-дооперационной диагностики операционным находкам. Вместе с тем, выявлены факты медицинских ошибок при оказании первой помощи, случаи неоправданной выжидательной тактики с последующим запоздалым оказанием специализированной помощи таким больным.

Выводы. Хирургическое вмешательство при открытых травматических повреждениях локтевого нерва на разных уровнях оптимально проводить в течение месяца после травмы при условии отсутствия положительной невролого-электрофизиологической динамики со стороны пораженного нервно-мышечного аппарата. При закрытых повреждениях период консервативного лечения может быть увеличен до 2—3 месяцев после травмы.

Ключевые слова: локтевой нерв, нейрорафия, аутопластика.

Травматические повреждения нервов верхней конечности составляют 75—80 % всех повреждений периферических нервов [9]. Наиболее часто повреждается локтевой нерв, который обеспечивает двигательную функцию руки. По данным различных авторов [2, 9], только его изолированное поражение встречается в 35—40 % случаев. Несмотря на разные подходы к решению данной проблемы [1—9], она остается актуальной из-за высокого уровня инвалидности пострадавших, как правило, наиболее трудоспособного возраста.

Целью исследования явилось изучение частоты и особенностей травматических повреждений лок-

тевого нерва на различных уровнях и характера соответствующих хирургических вмешательств.

Материалы и методы

В анализ включено 398 больных с повреждением локтевого нерва на различных уровнях (табл. 1), из них мужчин — 302, женщин — 96. Пациенты преимущественно молодого и среднего возраста (от 19 до 59 лет) — 328 человек.

При неврологическом исследовании учитывали характер и степень нарушения функции локтевого нерва — преимущественное обеспечение сгибания кисти, противопоставления большого пальца,

приведения пальцев. В результате преобладания разгибателей отмечается переразгибание основных и согнутое положение ногтевых фаланг пальцев, образуется «когтеобразная кисть», больной не может схватывать и удерживать между пальцами предметы. Развивается атрофия мышц первого тыльного промежутка, гипотенара и межкостных мышц, выявляются чувствительные расстройства на локтевой части кисти с ладонной стороны, в области пятого и локтевой стороны четвертого пальцев, с тыльной поверхности — в области пятого, четвертого и половины третьего пальцев. Из трофических расстройств отмечается цианоз, похолодание внутреннего края кисти, сухость кожи.

Показания к хирургическому лечению и выбор хирургической тактики определялись видом повреждения, сроком с момента травмы, данными клинично-неврологического, электрофизиологического обследования и уточнялись во время операции как визуально, так и с помощью электродиагностики. Характеристика проведенных хирургических вмешательств представлена в табл. 2.

Результаты и обсуждение

Среди 62 больных с повреждением локтевого нерва в подмышечной области и на плече в 47 наб-

людениях они были открытыми, а в 15 — закрытыми. К группе открытых повреждений относились резаные, огнестрельные, рваные, ушибленные повреждения нервного ствола. Причиной закрытых была травма нерва костными отломками при закрытых переломах плечевой кости и ключицы, а также компрессионно-ишемические повреждения. Учитывая анатомическое расположение локтевого нерва в этой области (в составе сосудисто-нервного пучка), его повреждение часто сочеталось с травмой срединного и лучевого нерва (22 наблюдения), сосудов и других анатомических образований (18 наблюдений). Такие травмы сопровождались кровопотерей и травматическим шоком. Невролого-электрофизиологическими исследованиями выявили у 43 больных признаки полного анатомического перерыва локтевого нерва, у 19 — его неполное повреждение или сдавление. Из них только один больной был прооперирован в первые две недели после травмы, трое — в течение первого месяца, 15 — в период до трех месяцев, 11 — до полугода, 19 — до года и 13 больных — больше чем через год после травмы. В 39 наблюдениях анатомическое повреждение ствола нерва подтвердилось: 30 больным произведена нейрорафия, 9 — аутопластика, остальным 23 — невролиз.

Т а б л и ц а 1

Распределение больных по уровням повреждения локтевого нерва с учетом характера повреждения

Уровень повреждения	Открытые повреждения	Закрытые повреждения	Всего
Верхняя треть плеча и подмышечная область	14	6	20 (5,03 %)
Средняя треть плеча	13	3	16 (4,02 %)
Нижняя треть плеча	20	6	26 (6,53 %)
Локтевой сустав	16	49	65 (16,33 %)
Верхняя треть предплечья	19	6	25 (6,28 %)
Средняя треть предплечья	69	5	74 (18,59 %)
Нижняя треть предплечья и кисть	153	5	158 (39,7 %)
На нескольких уровнях	10	4	14 (3,52 %)
Всего	314 (78,89 %)	84 (21,11 %)	398 (100 %)

Т а б л и ц а 2

Виды оперативных вмешательств в зависимости от уровня повреждения локтевого нерва

Уровень повреждения	Нейрорафия	Невролиз	Аутопластика	Всего
Верхняя треть плеча и подмышечная область	9	6	5	20
Средняя треть плеча	9	6	1	16
Нижняя треть плеча	12	11	3	26
Локтевой сустав	11	52	2	65
Верхняя треть предплечья	17	7	1	25
Средняя треть предплечья	48	12	14	74
Нижняя треть предплечья и кисть	127	24	7	158
На нескольких уровнях	5	8	1	14
Всего	238	126	34	398

В групі больних с повреждением локтевого нерва в области локтевого сустава (65 наблюдений) преобладали закрытые повреждения (49), в 52 случаях (80 %) имело место неполное повреждение нерва. Превалирование закрытых компрессионно-ишемических повреждений нерва в этой области объясняется особенностями его расположения: здесь локтевой нерв компремируется в костно-фиброзном канале (надмыщелколоктевом желобе) и в его продолжении — щели локтевого сгибателя запястья (кубитального туннеля). Постепенное ухудшение проводимости при компрессионно-ишемическом поражении нерва обусловило и позднее оказание специализированной помощи: только один больной прооперирован в течение первого месяца, 5 — в период от месяца до 3 месяцев, 13 — от трех до шести, от шести месяцев до года — 15 и 15 — свыше года.

При открытых повреждениях локтевого нерва в области сустава также преобладали поздние сроки проведения операции: до месяца — 2 больным, до 3 месяцев — 5, от 3 до 6 месяцев — 3, свыше 6 месяцев — 6. При хирургическом вмешательстве на поврежденном нерве в области локтевого сустава прибегли к нейрорафии в 11 случаях, аутопластике — в 2 и к невролизу — в 52.

Среди травматических повреждений локтевого нерва на предплечья и кисти (257 наблюдений) преобладали открытые повреждения (241 больной). В этой области часто встречались сочетанные повреждения (143 наблюдения), особенно в области нижней трети предплечья и кисти (91). Повреждались также и другие нервы, сосуды, сухожилия мышц. Компрессионно-ишемические нарушения преобладали при прохождении локтевого нерва через костно-фиброзный канал Гюйона, а также в коротком туннеле, через который глубокая ветвь локтевого нерва с одноименной артерией переходит из канала Гюйона в глубокое пространство ладони.

При повреждении локтевого нерва в нижней трети предплечья характер неврологической симптоматики определялся расположением этого пов-

реждения по отношению к месту отхождения тыльной ветви локтевого нерва. Так, при сохранности иннервации последней нарушения чувствительности выявлялись не на всем пятом пальце, а только на прилегающих сторонах пятого и четвертого пальцев. В этой группе больных сохранялась тенденция к позднему оказанию специализированной помощи. Так, в первые сутки прооперировано только 13 больных, в первые трое суток — 5, в течение первого месяца — 16, в период от 1 до 3 месяцев после травмы — 77, от 3 до 6 месяцев — 69, от 6 месяцев до года — 46, свыше одного года — 31. При хирургическом вмешательстве 192 пациентам произведена нейрорафия, 22 — аутопластика нерва и 43 — невролиз.

В группе больных с повреждением локтевого нерва на нескольких уровнях (14 наблюдений) хирургическое вмешательство начиналось с более проксимального повреждения. Если позволяло состояние больного и расположение повреждения, операция производилась в один этап.

Выводы

1. Проведенные клиничко-хирургические сопоставления у 398 пациентов с травматическим повреждением локтевого нерва на различных уровнях позволяют говорить о совпадении клинического диагноза и операционных находок в большинстве случаев на этапе оказания специализированной медицинской помощи больному.

2. Задача врача, осуществляющего первую медицинскую помощь — оценить целесообразность направления больного в специализированное учреждение. Помимо ошибочных медицинских воздействий, имеет место ошибочное затягивание сроков выжидательной тактики.

3. Наш опыт показывает, что при отсутствии положительной невролого-электрофизиологической динамики со стороны пораженного нервно-мышечного аппарата хирургическое вмешательство оптимально проводить при открытых повреждениях — до месяца после травмы, при закрытых — в период до 2—3 месяцев после травмы.

Литература

1. Страфун С.С. Тактика хірургічного лікування хворих з наслідками ушкоджень периферичних нервів верхньої кінцівки // Вісник ортопедії, травматології та протезування.— 2006.— № 1.— С. 18—24.
2. Лузан Б.М. Шляхи покращення якості лікування хворих з поєднаними ушкодженнями периферичних нервів // Матеріали III з'їзду нейрохірургів України (Алушта, Крим, 23—25 вересня 2003 р.).— К., 2003.— С. 285—286.
3. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы // 5-е изд.— СПб.: Политехника, 2004.
4. Лузан Б.М., Ломако Л.О. та ін. Результати невролізу при компресійно-ішемічних ушкодженнях периферичних нервів // Укр. нейрохір. журн.— 2002.— № 3.— С. 6—7.
5. Цимбалюк В.І. та ін. Диференційоване мікрохірургічне лікування хворих з компресійними ушкодженнями периферичних нервів // Укр. нейрохір. журн.— 2002.— № 3.— с. 5.
6. Миронов С.П., Крупаткин А.И. и др. Диагностика и выбор тактики лечения при повреждениях периферических нервов // Вестн. Травматол. и ортопедии.— 2005.— № 2.— С. 33—39.
7. Цимбалюк В.І., Лузан Б.М. Стан та перспективи нейрохірургічної допомоги при травматичних ушкодженнях периферичної нервової системи // Журн. УАН.— 2002.— Вип. 2.— С. 23—27.
8. Кардаш К.А. Сочетанные травматические повреждения периферических нервов // Вестн. неотложной и восстановительной медицины.— 2003.— Т. 4, № 3.— С. 497—500.
9. Хонда О.М., Дунаєвська Л.О. та ін. Компресійно-ішемічні ураження плечового сплетіння / Ювілейний VIII з'їзд ВУЛТ, присвяч. 15-річчю організації (1990—2005 рр.) / (Івано-Франківськ, 21—22 квітня 2005 р.): Тез. доп.— К., 2005.— С. 532—533.

V.I. ЦИМБАЛЮК, Л.О. ДУНАЄВСЬКА, М.А. ЄНІКЄЄВ

Деякі клініко-хірургічні порівняння при травматичних пошкодженнях ліктьового нерва на різних рівнях

Мета: вивчити частоту та особливості травматичних ушкоджень ліктьового нерва на різних рівнях і характер відповідних хірургічних втручань.

Матеріали та методи. Обстежено 398 хворих з травматичними ушкодженнями ліктьового нерва на різних рівнях: в ділянці плеча та пахвової западини — 62, ліктьового суглоба — 65, передпліччя та кисті — 257, одночасно на декількох рівнях — 14. Показання до хірургічного лікування та вибір хірургічної тактики визначалися видом ушкодження, терміном з моменту травми, даними клініко-неврологічного та електрофізіологічного обстежень.

Результати. Ушкодження частіше отримували чоловіки порівняно з жінками (302 і 96 відповідно). Відкритих ушкоджень було 314, закритих — 84. Переважали відкриті ушкодження ліктьового нерва в нижній третині передпліччя та кисті (153 спостереження) і закриті в ділянці ліктьового суглоба (49). При відкритих ушкодженнях частіше спостерігалось повне пошкодження нервового стовбура, при закритих — часткове або здавлення нерва. Проведено 238 нейрорафій, 34 аутопластики нерва та 126 операцій невролізу ураженої ділянки нерва. Встановлено високий ступінь відповідності клінічної доопераційної діагностики операційним знахідкам. Разом з тим, виявлено факти медичних помилок при наданні першої допомоги, випадки невинуватої вибіркової тактики з наступним спізнілим наданням спеціалізованої допомоги таким хворим.

Висновки. Хірургічне втручання при відкритих травматичних ушкодженнях ліктьового нерва на різних рівнях оптимально проводити протягом місяця після травми за умови відсутності позитивної невролого-електрофізіологічної динаміки з боку ураженого нервово-м'язового апарату. При закритих ушкодженнях період консервативного лікування може бути збільшений до 2—3 місяців після травми.

Ключові слова: ліктьовий нерв, нейрорафія, аутопластика.

V.I. TSIMBALUK, L.A. DUNAIEVSKAYA, M.A. YENIKEEV

Clinical-surgical comparisons under ulnar nerve traumatic injuries of different levels

Purpose: to study the frequency and peculiarities of ulnar nerve traumatic injuries of different levels and character of surgical operations.

Materials and methods. Clinical observation of 398 patients with ulnar nerve traumatic injuries of different levels have been carried out: upper arm and axilla regions — 62 patients, elbow joint region — 65 patients, forearm and hand regions — 257 patients, simultaneously on all levels — 14 patients. Surgery administration and surgery tactics have been determined by the type of injury, trauma term, clinical-neurological and electrophysiological examinations data.

Results. Men were more frequently injured in comparison to women (302 to 96). There were 314 open injuries and 84 closed ones. Open injuries of ulnar nerve in the region of hand and forearm lower third were in prevalence (153 cases), 49 cases were of closed injuries in the region of elbow joint. Complete damage of nervous trunk under open injuries was defined more frequently, partial damage or compression of nerve was present under closed injuries. 238 neurographies, 34 nerve autoplasic and 126 operations of nerve damaged part neurolyse have been performed. High degree of clinical pre-operation diagnostics has been set in conformity with surgical inventions. At the same time medical failures of the first aid rendering have been notified, there were cases of unjustified temporizing tactics with consequent retardation of first aid rendering.

Conclusions. Surgical operations under open ulnar nerve traumatic injuries of different levels should be performed during one month after the injury under the condition of positive neurological-electrophysiological damaged neuromuscular system dynamics absence. Under the condition of closed injury the period of conservative treatment can be prolonged up to 2—3 month after the injury.

Key words: ulnar nerve, neurography, autoplasic.



Т.І. НЕГРИЧ¹, М.Я. ХАВУНКА¹,
М.О. СТАРИКОВИЧ², Ю.Я. КІТ², Р.С. СТОЙКА²

¹ Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького

² Інститут біології клітини НАН України, Львів

Дослідження здатності до руйнування основного білка мієліну та ДНК в імуноглобулінів G із плазми крові хворих на розсіяний склероз

Мета роботи: порівняти здатність імуноглобулінів G (IgG), виділених з плазми крові хворих на розсіяний склероз (РС), гідролізувати ДНК і основний білок мієліну (ОБМ) та обговорити потенційну роль цієї активності абзимів як патогенетичного чинника та діагностичного маркера при РС.

Матеріали та методи. IgG виділяли з плазми крові 9-ти пацієнтів, використовуючи для цього афінну хроматографію на протеїн А-агарозі та аналізували їх ДНКазну та протеїназну активність. Як субстрати для каталітично активних IgG використовували лінійну форму плазмідної ДНК та комерційний препарат ОБМ мозку бика.

Результати. Встановлено, що у плазмі крові окремих хворих на РС присутні абзими (IgG), які мають здатність гідролізувати не лише ОБМ, а й ДНК. Один з 9 досліджуваних препаратів IgG активно гідролізував обидва субстрати. Цей IgG було отримано з плазми крові 41-річної жінки, хворої на РС у легкій рецидивній формі (за критеріями Куртцке). Гель-фільтрація даного IgG не усунула його здатності до гідролізу ДНК та ОБМ, що є додатковим доказом того, що прояв цієї активності пов'язаний саме з IgG, а не є наслідком забруднення препарату IgG сторонніми ензимами.

Висновки. Очищені препарати IgG із плазми крові хворих на РС мають здатність руйнувати ДНК. Препарати IgG істотно різняться між собою за нуклеазною активністю щодо ДНК. Ці ензиматичні активності імуноглобулінів, імовірно, залежать від індивідуальних клінічних характеристик хворих на РС.

Ключові слова: розсіяний склероз, IgG, абзими, гідроліз ДНК, гідроліз основного білка мієліну.

Розсіяний склероз (РС) є прогресуючим демієлінізуючим захворюванням, яке супроводжується утворенням у головному і/або спинному мозку склеротичних бляшок, що призводить до розвитку неврологічних порушень різного ступеня тяжкості [2, 12]. Разом з тим РС відносять до автоімунних захворювань, оскільки вважається, що саме імунні реакції відіграють головну роль у процесі демієлінізації аксонів [2, 12]. Так само, як і при інших автоімунних захворюваннях, у хворих на РС виявляють високий титр антитіл до антигенів власного організму — автоантитіл (авто-АТ). Авто-АТ, виявлені у хворих на РС, можна умовно поділити на два типи — специфічні та неспецифічні. До першого типу належать авто-АТ зі спорідненістю до окремих білків мієліну, зокрема до основного білка мієліну

(ОБМ), глікопротеїну мієліну олігодендроцитів, циклонуклеотидфосфодіестерази та інших білків [17, 20]. Авто-АТ до цих антигенів виявлені тільки у хворих на РС і тому їх наявність у спинномозковій рідині та крові використовують для діагностики цього захворювання та оцінки ступеня його тяжкості [1]. Інший тип авто-АТ, що має спорідненість до двоспиральної ДНК [10], фосфоліпідів [8] і гангліозидів [13], був виявлений у крові хворих на різні автоімунні захворювання (наприклад, системний червоний вівчак, склеродермію, автоімунний тироїдит тощо) [18].

До авто-АТ також належать імуноглобуліни, здатні не лише зв'язувати авто-АГ, а й каталізувати процес їх розщеплення. Такі авто-АТ отримали назву «натуральних каталітично активних антитіл», або

«натуральних абзимів» [22]. Натуральні абзими з різною каталітичною активністю були виявлені в плазмі крові хворих на низку аутоімунних захворювань, але не знайдені у клінічно здорових людей [30]. Вважають, що поява абзимів у організмі людини може бути пов'язана з індукцією у ньому аутоімунних процесів, які у подальшому призводять до маніфестації хвороби. Тому визначення вмісту абзимів у організмі людини може мати діагностичне значення.

Нещодавно у плазмі крові хворих на РС були виявлені абзими, здатні гідролізувати ДНК [1, 21] та ОБМ [16, 18]. Оскільки гідроліз ОБМ є причиною демієлінізації аксонів, є підстави припустити, що у цьому процесі задіяні абзими, які гідролізують ОБМ. Крім того, ми встановили, що абзими, які гідролізують ДНК, також виявляють цитотоксичну дію щодо клітин різних типів [27]. Цей факт дав нам підстави припустити, що наявні в організмі хворих на РС абзими, які здатні руйнувати ДНК і ОБМ, діють як патогенетичні чинники. Метою даної роботи було порівняти здатність IgG, виділених із плазми крові хворих на РС, гідролізувати ДНК і ОБМ та обговорити потенційну роль цієї активності абзимів як патогенетичного чинника та діагностичного маркера при РС.

Матеріали та методи

У дослідженні використано зразки плазми крові 9 осіб: 2 чоловіків і 7 жінок, хворих на РС, з різними клінічними формами захворювання (таблиця).

Найбільше хворих мали легкий ступінь тяжкості цієї хвороби (5 осіб), один пацієнт мав середній ступінь, 3 — тяжкі рухові розлади за шкалою Куртцке.

Цереброспінальна форма виявилась найбільш поширеною (6 осіб), кількість пацієнтів з церебральною та спінальною формами була практично однаковою (відповідно 2 та 1 хворий).

За типом перебігу захворювання пацієнти розподілилися таким чином: 2 — із вторинно-прогресуючим, 5 — із ремітуючо-рецидивуючим, жодного із первинно-прогресуючим і 2 хворих перебували у стадії дебюту РС.

Виділення імуноглобулінів. Імуноглобуліни класу G отримували, використовуючи наступну методику [5]. Венозну кров забирали у присутності гепарину. Для отримання плазми кров центрифугували при 5000 g протягом 30 хв. IgG виділяли з плазми афінною хроматографією на колонці, наповненій протеїн А-агарозою (виробництва «Fast Flow, Sigma», США). Елюцію IgG з колонки здійснювали за допомогою буфера 0,1 M Tris-гліцин, pH 2,3, фракції нейтралізували 1,5 M Tris-HCl, pH 8,8 і діалізували проти буферу TBS (20 Tris-HCl, pH 7,4, 150 mM NaCl). Концентрацію білка у зразках вимірювали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND-1000 (виробництва «NanoDrop Technologies», США). Білки препаратів IgG розділяли електрофорезом у 12 % поліакриламідному гелі (ПААГ) у присутності 0,1 % додецилсульфату натрію (SDS) [9]. Препарати IgG перевіряли на здатність гідролізувати ДНК або ОБМ, після чого зразки IgG з найвищою каталітичною активністю піддавали гель-фільтрації на колонці Toyorearl TSK HW-55 (виробництва «Toyo Soda», Японія), попередньо врівноважений буфером TBS. Хроматографічні фракції аналізували за допомогою електрофорезу в 12 % ПААГ у присутності 0,1 % SDS.

Імуноферментний аналіз (ІФА). ІФА здійснювали за такою методикою [29]. Для сорбції антигена у лунки 96-лункового планшета для імунологічних аналізів вносили 30 мкл розчину, який містив 2 мкг ОБМ у 0,1 M $K_2CO_3/KHCO_3$, pH = 8,6, та інкубували протягом 18 год при 4 °C. Лунки промивали (тричі) 200 мкл буфера А (1 % BSA у PBS), додавали 15 мкг IgG у 200 мкл буфера А й інкубували протягом 2 год при 37 °C. Лунки тричі промивали

Т а б л и ц я

Клінічна характеристика обстежених хворих на розсіяний склероз. До контрольної групи входило 9 осіб

№ пацієнта	Стать	Вік, роки	Тривалість хвороби	Клінічна форма РС	Ступінь тяжкості	Тип перебігу РС
3-й	Ч	26	3 роки	Змішана	Легкий	Ремітуючо-рецидивуючий (рецидив)
4-й	Ж	34	2 років	Змішана	Тяжкий	Вторинно-прогресуючий
5-й	Ж	46	9 років	Змішана	Тяжкий	Вторинно-прогресуючий
6-й	Ж	36	4 роки	Змішана	Середній	Ремітуючо-рецидивуючий (ремісія)
2-й	Ч	46	10 років	Змішана	Тяжкий	Первинно-прогресуючий
21-й	Ж	31	10 міс	Церебральна	Легкий	Дебют
16-й	Ж	38	1 міс	Змішана	Легкий	Дебют
18-й	Ж	34	1 рік	Церебральна	Легкий	Ремітуючо-рецидивуючий (рецидив)
10-й	Ж	41	6 міс	Спінальна	Легкий	Ремітуючо-рецидивуючий (рецидив)

200 мкл буфера А, додавали 50 мкл розчину кон'югати білок А — пероксидаза хрому («Sigma», США) у розведенні 1 : 500 й інкубували протягом 1 год при 37 °С. Лунки планшета тричі промивали 200 мкл буфера PBS у присутності 0,05 % Twin-20 і фарбували розчином діамінобензидин/Н₂О₂ протягом 30 хв при 37 °С. Планшети сканували й інтегруючи оптичну густину розчину в лунках визначали за допомогою комп'ютерної програми Gel-Pro Analyzer.

Активність IgG щодо гідролізу ДНК. ДНКазну активність IgG визначали за наступною методикою [11]. Як субстрат використовували лінійну форму ДНК плазмиди pBR322. Для отримання лінійної ДНК плазмиду pBR322 інкубували протягом 18 год разом із рестрикційною ендонуклеазою EcoRI (виробництва «Fermentas», Литва). Для аналізу зразки, які містили 10 мкг білка, інкубували разом із 3 мкг плазмідної ДНК у буфері 20 мМ Tris-HCl, 75 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂ протягом 1 год при 37 °С. Продукти реакції гідролізу ДНК розділяли електрофорезом в 1 % агарозі у буфері Tris-борат-ЕДТА, рН = 8,6, у присутності 0,001 % етидію броміду. Після завершення електрофорезу гель агарози фотографували при ультрафіолетовому освітленні. Аналіз ДНК-гідролізуючої активності фракцій, отриманих гель-фільтрацією препарату IgG, здійснювали, як описано вище. Для цього від фракцій відбирали аліквоти (30 мкл), до яких додавали 6 мкл 5-кратного буфера для інкубації, який містив 2 мкг плазмідної ДНК. Реакцію проводили протягом 2 год при 37 °С. Продукти реакції аналізували, використовуючи електрофорез, як описано вище.

Активність IgG щодо гідролізу ОБМ. Гідролітичне розщеплення ОБМ препаратами IgG здійснювали за такою методикою [16]: 15 мкг IgG інкубували із 5 мкг ОБМ (виробництва «Sigma» США) протягом 1 год при 37 °С у буфері 10 мМ Tris-HCl, рН = 8,0, у присутності 0,01 % Тритону X-100. Білки розділяли електрофорезом у 12 % ПААГ у присутності 0,1 % SDS. Активність гель-фільтраційних фракцій IgG щодо гідролізу ОБМ визначали за аналогічних умов.

Результати та обговорення

Результати наших досліджень з вивчення ензиматичної активності імуноглобулінів, виділених із плазми крові хворих на РС різних клінічних груп щодо ОБМ та ДНК, представлено на прикладі однієї вибірки.

Дані, отримані після зіставлення клінічних показників з результатами імуноферментного аналізу окремо взятої вибірки пацієнтів, повністю відображують стан проблеми захворювання у всій групі обстежених.

Оскільки у плазмі крові людей також можуть бути присутні ензими із ДНКазною та протеолітичною активністю, для оцінки каталітичних властивостей абзимів вирішальне значення мала чистота препаратів використаних антитіл [1, 30]. Зазвичай IgG

необхідної чистоти отримують за допомогою афінної хроматографії з використанням сорбентів із іммобілізованими бактеріальними білками А або G [30]. Препарати IgG, які використовували для вивчення каталітичної активності, виділяли з плазми крові за допомогою хроматографії на колонці з протеїн А-агарозою. Потім їх піддавали електрофорезу в поліакриламідному гелі за денатуруючих умов у присутності додецилсульфату натрію (рис. 1).

Установлено, що до складу препаратів IgG здебільшого входять білки з молекулярною масою 50 і 27 кДа, які відповідають важким (H) та легким (L) ланцюгам IgG [23]. Наявність інших білків у препаратах IgG не перевищувала 10 %, за винятком одного препарату (див. табл. 1, хворий № 5), де, крім поліпептидів, властивих IgG, також було виявлено білок з молекулярною масою 62 кДа (рис. 1, доріжка 5). Можна припустити, що цим додатковим білком є альбумін сироватки крові, який, до речі, не має каталітичної активності.

Виділені нами за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) препарати IgG було протестовано на наявність у їх складі автоантитіл, здатних взаємодіяти з ОБМ (рис. 2). Характерною ознакою ОБМ ссавців є висока консервативність їх первинної структури [25], що дозволило нам використати комерційний препарат ОБМ мозку бика як антиген при ІФА. За контроль було взято препарати IgG, виділені з плазми крові трьох клінічно здорових донорів.

Із наведених даних видно, що в усіх препаратах IgG хворих на РС містяться автоантитіла, які взаємодіють із ОБМ. Отримані результати дають підстави припустити, що саме ці антитіла є абзимами, здатними гідролізувати ОБМ.

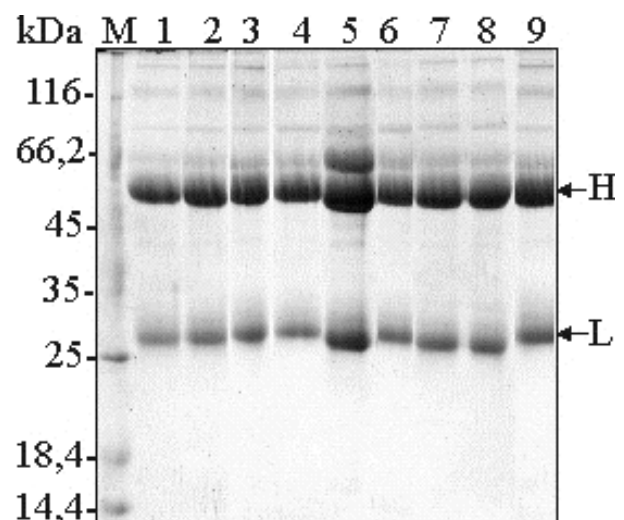


Рис. 1. Електрофорез у 12 % ПААГ у присутності 0,1 % SDS препаратів IgG, виділених із плазми крові хворих на РС, хроматографією на протеїн А-агарозі: 1 — 9 — препарати IgG;

M — білкові маркери молекулярної маси, кДа; H — важкі ланцюги IgG; L — легкі ланцюги IgG

Дослідження каталітичних властивостей IgG було продовжено у наступній серії експериментів. Для цього використано комерційний препарат ОБМ мозку бика, що є сумішшю поліпептидів, серед яких ОБМ є домінуючим за вмістом білком з молекулярною масою 21 кДа. Протеазну активність препаратів IgG оцінювали за результатами електрофорезу, який виявив руйнування білка 21 кДа та нагромадження низькомолекулярних продуктів його гідролізу. Встановлено, що два препарати IgG із дев'яти досліджених істотно знижували вміст білка 21 кДа на електрофореграмі, що свідчить про їх властивість гідролізувати цей білок (рис. 3).

Найвищу здатність до гідролізу ОБМ мав IgG, виділений нами із плазми крові хворого № 9 (див. табл. 1), дещо нижчою — IgG із плазми крові хворого № 5. Препарати IgG, отримані нами з плазми

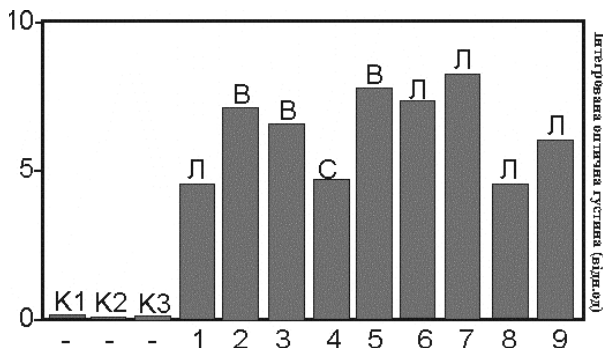


Рис. 2. Вміст антитіла до ОБМ, виявлених імуноферментним аналізом у препаратах IgG, виділених із плазми крові хворих на РС: 1—9 — препарати IgG плазми крові хворих на РС; K1—K3 — препарати IgG плазми крові контрольних донорів
Л — легкий, С — середній, В — важкий ступені тяжкості РС

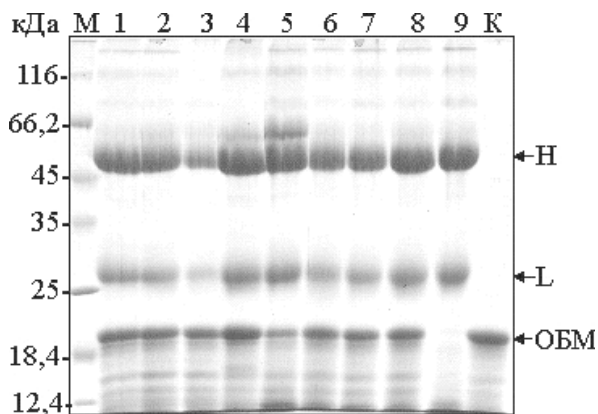


Рис. 3. Електрофорез у 12 % ПААГ у присутності 0,1 % SDS продуктів гідролізу ОБМ препаратами IgG, очищеними афінною хроматографією на протеїн А-агарозі із плазми крові хворих РС: К — ОБМ мозку бика; 1—9 — препарати IgG; М — білкові маркери молекулярної маси

крові трьох клінічно здорових донорів, не гідролізували ОБМ (див. рис. 3). При аналізі двох випадків, при яких здатність IgG до руйнування ОБМ виявилась особливо високою, звертають на себе увагу певні закономірності. Це дебют захворювання (пацієнт № 9), при якому, ймовірно, всі патологічні процеси перебігають найбільш бурхливо. Він припадає на відносно пізній початок розвитку самого захворювання у хворого № 9 (41 рік), що не є типовим для РС і прогностично несприятливим. У цього пацієнта була спінальна форма захворювання, яка вважається однією із прогностично несприятливих клінічних форм РС, незважаючи на умовність їх поділу.

У хворого № 5 появу високої каталітичної активності IgG щодо ОБМ можна пояснити досить тривалим перебігом РС (10 років), важким ступенем його клінічного прояву, а також первинно-прогресуючим типом перебігу патологічного процесу. Первинно-прогресуючий РС дослідники виділяють в окрему нозологічну форму, яка вважається найбільш несприятливою.

Отже, існують певні клініко-біологічні кореляції між здатністю IgG плазми крові хворих на РС спричиняти гідроліз ОБМ та клінічними особливостями перебігу цього захворювання. Тому ензиматичну активність IgG щодо ОБМ можна використовувати як важливий діагностичний та прогностичний маркер при РС.

Нами показано, що очищені препарати IgG із плазми крові хворих на РС мають здатність руйнувати ОБМ та істотно різняться між собою за рівнем їх активності щодо гідролізу ОБМ.

Порівняння результатів, отриманих за допомогою ІФА (рис. 2), та результатів аналізу активності препаратів IgG щодо гідролізу ОБМ (рис. 3), показало, що властивість IgG гідролізувати ОБМ слабо корелює з вмістом автоантитіла до ОБМ у препаратах IgG. Зокрема вміст цих автоантитіла у препаратах IgG з високою каталітичною активністю був нижчим, ніж у препаратах IgG, де таку активність не було виявлено. Тому можна припустити, що активність IgG щодо гідролізу ОБМ є індивідуальною особливістю автоантитіла до ОБМ у пацієнта № 9.

Найімовірніше, ензиматичні активності імуноглобулінів значною мірою залежать від індивідуальних клінічних характеристик РС, зокрема його тривалості, типу перебігу, ступеня тяжкості та стадії патологічного процесу.

В іншій серії експериментів препарати IgG досліджували щодо їх здатності руйнувати ДНК. Найчастіше ДНКазну активність абзимів визначають за їх властивістю гідролізувати ДНК плазмідної [28]. Це пов'язано з тим, що продукти гідролізу невеликої за розміром плазмідної ДНК досить легко детектувати за допомогою електрофорезу в гелі 1 % агарози. Існують три форми плазмідної ДНК — надспіралізована, релаксована та лінійна. Діючи на ці форми ДНК, абзими можуть виявляти два типи ка-

талітичної активності — топоізомеразну та ендонуклеазну [1, 22, 28]. Діючи, як топоізомераза, абзими спричиняють односторонні розриви у надспіралізованій формі ДНК, що призводить до розкручування (релаксації) ДНК і, як наслідок, — до зміни її електрофоретичної рухливості. Ендонуклеазна дія абзимів проявляється лише щодо лінійної форми ДНК [30], її наслідком є поява додаткових електрофоретичних смуг у вигляді швидкорухливих фрагментів ДНК. Визначення топоізомеразної активності абзимів значною мірою ускладнене тим, що у препаратах плазмідної ДНК можуть бути наявні всі три її форми, співвідношення яких важко оцінити за допомогою електрофоретичного аналізу. Водночас лінійна форма плазмідної ДНК рухається при електрофорезі у гелі агарози у вигляді однієї смуги, що спрощує аналіз ДНКазної активності. Керуючись цими аргументами, ми вибрали саме лінійну форму ДНК плазмиди як субстрат для визначення ДНК-гідролізуючої активності препаратів IgG. Цю форму ДНК отримували шляхом гідролізу надспіралізованої і релаксованої форми ДНК рестрикційною ендонуклеазою [15].

Виявлено, що лише один з 9 препаратів IgG здатний істотно гідролізувати лінійну форму ДНК (рис. 4, доріжка 9).

Ендонуклеазну активність має препарат IgG, отриманий нами з плазми крові хворої № 9 із спінальною формою РС у дебюті цього захворювання (див. табл. 1). Зіставлення активностей IgG щодо гідролізу ОБМ і ДНК показало, що один і той самий IgG має обидві каталітичні активності (рис. 3, препарат № 9).

Отже, нами вперше встановлено, що у плазмі крові одного й того самого хворого на РС наявні абзими (IgG), здатні гідролізувати як ОБМ, так і ДНК.

Як видно з рис. 1, препарати окремих каталітично активних IgG містять також домішки інших білків (наприклад, доріжка 9). Щоб виключити можливість того, що каталітична активність цих препаратів пов'язана не з IgG, а з іншими білками, афінно очищений препарат IgG додатково фракціонували

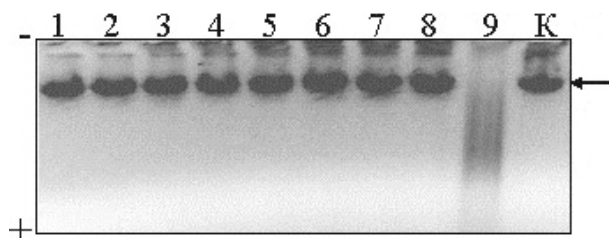


Рис. 4. Електрофорез у 1% агарозі в TBE-буфері при рН 8,3 продуктів гідролізу ДНК плазмиди препаратами імуноглобулінів (1—9), виділених із плазми крові хворих на РС, афінною хроматографією на протеїн А-агарозі: К — лінійна форма ДНК плазмиди pBR322. Стрілкою показано положення на електрофореграмі негідролізованої плазмідної ДНК

гель-фільтрацією на колонці, наповненій Toyopearl TSK HW55 (рис. 5). Отримані фракції аналізували щодо їх здатності гідролізувати ОБМ і ДНК.

За допомогою електрофорезу у ПААГ за денатуруючих умов було встановлено, що хроматографічні фракції 4—6 (рис. 5) містять здебільшого IgG (рис. 6А, доріжки 4—6). У складі фракцій 4 і 5, крім IgG, було також виявлено незначні домішки білків із молекулярною масою 62, 84 і 118 кДа (рис. 6А, доріжки 4, 5). Найбільшу кількість білкових домішок знайдено у фракціях 4 і 5, а найменшу — у фракції 6 (рис. 6А, доріжка 6).

Аналіз каталітичної активності цих фракцій показав, що лише фракції 5 і 6, які містять найбільш очищений IgG, здатні гідролізувати як ОБМ (рис. 6, А, доріжки 5, 6), так і лінійну форму ДНК плазмиди (рис. 6, Б, доріжки 5, 6). Це може бути додатковим доказом на користь того, що саме IgG, а не домішки інших білків плазми крові, мають здатність одночасно гідролізувати ОБМ і ДНК.

Слід зазначити, що фракція 5 не виявляла ні ОБМ-гідролізуючої (рис. 6, А, доріжка 5), ні ендонуклеазної (рис. 6, Б, доріжка 5) активності. Можна припустити, що до складу цієї фракції входять молекулярні чинники, здатні інгібувати каталітичну активність IgG. Найімовірніше, що ці чинники містяться у плазмі крові у вигляді комплексів з імуноглобулінами і виділяються разом з ними під час афінної хроматографії на протеїн А-агарозі. У зв'язку з тим, що сумарна молекулярна маса цих імунних комплексів є більшою за таку IgG, ці комплекси вдалося відділити від антитіл за допомогою гель-фільтрації. Електрофоретичний аналіз білків отриманих гель-фільтраційних фракцій показав, що фракція 4 може містити такі імунні комплекси. Згідно з профілем елюції білків з колонки, наповненої Toyopearl TSK HW-55, фракція 4 змивається з

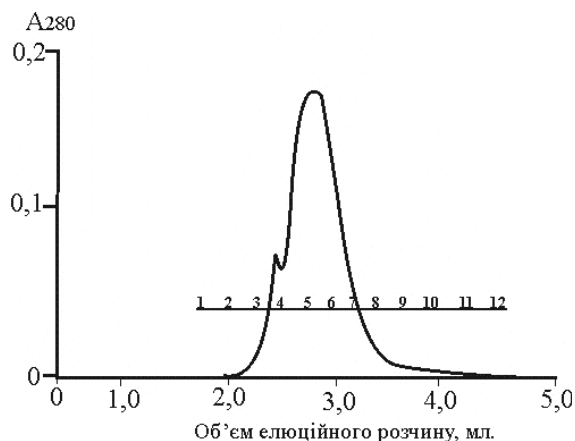


Рис. 5. Гель-фільтрація препарату IgG, що має ДНКазну та протеїназну активність (рис. 3.3.3) на колонці Toyopearl TSK HW-55 (180 × 5 см) у TBS-буфері (20 Tris-HCl, рН = 7,4, 150 мМ NaCl): 1—12 — положення хроматографічних фракцій, щодо яких вивчали здатність до гідролізу ДНК та ОБМ

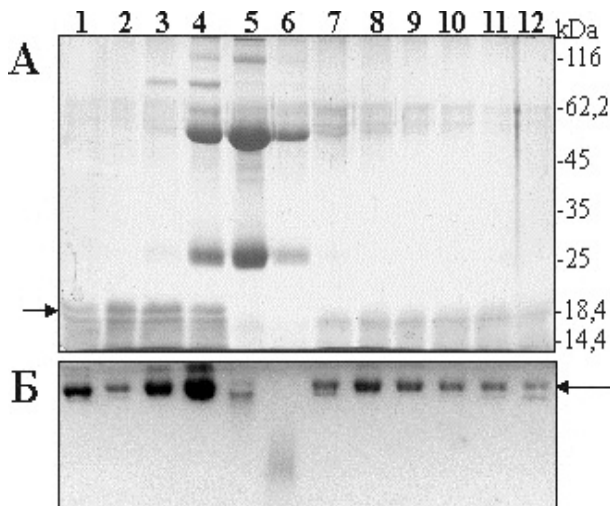


Рис. 6. Аналіз активності щодо гідролізу ДНК та ОБМ хроматографічних фракцій, отриманих гель-фільтрацією на колонці *Toyorearl TSK HW-55*: А — електрофорез у градієнті концентрації ПААГ (7—18,5 %) у присутності 0,1 % SDS продуктів гідролізу ОБМ. Гель зафарбовано *Coomassie G-250* 1—12-хроматографічні фракції.

Справа показано положення маркерів молекулярної маси білків на гелі.

Стрілкою зліва показано положення ОБМ; Б — електрофорез в 1 % агарозі у буфері TBE продуктів гідролізу лінійної форми ДНК плазмиди *rBR322 Ig*, наявних у хроматографічних фракціях. Стрілкою справа показано положення плазмідної ДНК.

колонки у вигляді окремого хроматографічного піка (рис. 5). Отже, сумарна молекулярна маса IgG, який міститься у фракції 4, є вищою, ніж у IgG хроматографічних фракцій 5 і 6. Така «підвищена» молекулярна маса може свідчити про те, що IgG фракції 4, найімовірніше, утворює комплекс з іншими білками. Раніше було показано, що білки плазми крові утворюють надмолекулярні комплекси з абзимами sIgA і таким чином пригнічується їхня протеїн- і ліпідкізна активність [7]. Не виключено, що білкові інгібітори абзимів також містяться у плазмі крові хворих на РС, проте необхідні додаткові дослідження, щоб відповісти на запитання, якою мірою ці ендogenous фактори можуть впливати на активність абзимів плазми крові хворих на РС.

Підсумовуючи отримані результати, можна стверджувати, що у плазмі крові окремих хворих

на РС наявні абзими (IgG), які мають здатність гідролізувати не лише ОБМ, а й ДНК. У зв'язку з тим, що IgG лише одного з дев'яти обстежених нами хворих на РС мав таку подвійну каталітичну активність, резонно було припустити, що індукція таких абзимів при захворюванні на РС не є масовим явищем. Разом з тим, актуальними є питання про те, чи корелює продукція абзимів при РС з особливостями клінічного перебігу цієї хвороби і чи може бути зумовлена поява абзимів індивідуальними особливостями імунного статусу хворого, які необхідно враховувати під час лікування РС.

Було встановлено [1, 16, 18, 21, 22, 28, 30], що препарати IgG плазми крові клінічно здорових людей не здатні гідролізувати ні ОБМ, ні ДНК. Отже, хоча наявність абзимів у крові хворих на РС і є відносно рідкісним явищем, проте воно певним чином корелює з проявами цього захворювання. Відомо, що РС характеризується різноманітними клінічними проявами та особливостями протікання цього захворювання у людини [12]. Як свідчать отримані нами дані, наявність абзимів у плазмі крові хворих на РС не залежить від віку і статі, а також від ступеня тяжкості РС. Єдиним показником, за яким хвора, в якій було виявлено абзими, відрізняється від інших, є наявність у неї спінальної форми РС. У пацієнтів з церебральною та змішаною формами РС нами не виявлено абзимів із подібною каталітичною активністю. Результати проведеного нами додаткового дослідження IgG плазми крові чотирьох хворих із діагностованою спінальною формою РС (дані не наведені) не підтвердили зробленого вище припущення про існування кореляції між наявністю специфічних абзимів та маніфестацією у цих пацієнтів спінальної форми РС. Очевидно, для отримання остаточного висновку необхідно продовжити дослідження із залученням більшої кількості хворих та розширенням переліку досліджуваних біохімічних показників.

Висновки

Таким чином, нами було показано, що очищені препарати IgG із плазми крові хворих на РС мають здатністю руйнувати ДНК. Було встановлено, що препарати IgG хворих на РС істотно різняться між собою за нуклеазною активністю щодо ДНК. Ця ензиматична активність імуноглобулінів, імовірно, залежить від індивідуальних клінічних характеристик хворих на РС.

Література

1. Барановский А.Г., Канышкова Т.Г., Могельнитский А.С., и др. Поликлональные антитела из крови и спинномозговой жидкости больных рассеянным склерозом эффективно гидролизуют ДНК и РНК // Биохимия.— 1998.— Т. 63, № 11.— С. 1239—1248.
2. Бойко А.Н., Фаворова О.О. Рассеянный склероз: молекулярные и клеточные механизмы // Мол. биология.— 1995.— Т. 4.— С. 727—749.
3. Иммуноглобулины / Под ред. Г. Литмена и Р. Гуда. М.: Мир, 1981.— 230 с.
4. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля.— М.: Медицина.— 1987.— 472 с.
5. Лисяний Н.И. Иммунология и иммунотерапия рассеянного склероза. Серия Нейроиммунология.— К., 2003.— Т. 4.— С. 251.
6. Невинский Г.А., Канышкова Т.Г., Бунева В.Н. Природные каталитически активные антитела (абзими) в норме и при патологии // Биохимия.— 2000.— Т. 65, № 11.— С. 1473—1487.
7. Acarin N., Rio J., Fernandez A.L., Tintore M. et al. Different antigen-glycoside antibody pattern between relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis // Acta Neurol. Scand.— 1996.— Vol. 93, N 2—3.— P. 99—103.

8. Baranovskii A.G., Ershova N.A., Buneva V.N. et al. Catalytic heterogeneity of polyclonal DNA-hydrolyzing antibodies from the sera of patients with multiple sclerosis // *Immunol Lett.*— 2001.— Vol. 76, N 3.— P. 163—167.
9. Chamczuk A.J., Ursell M., O'Connor P. et al. A rapid ELISA-based serum assay for myelin basic protein in multiple sclerosis // *J. Immunol. Methods.*— 2002.— Vol. 262, N 1—2.— P. 21—27.
10. Deibler G.E., Krutzsch H.C., Martenson R.E. A reinvestigation of the amino acid sequences of bovine, rabbit, monkey, and human myelin basic proteins // *J. Biol. Chem.*— 1985. Vol. 260, N 1.— P. 472—474.
11. Gabibov A.G., Kozyr A.V., Kolesnikov A.V. Disease association and cytotoxic effects of DNA-hydrolyzing autoantibodies // *Chem. Immunol.*— 2000. Vol. 70.— P. 130—156.
12. Kaiser R., Obert M., Kaufmann R., Czygan M. IgG-antibodies to CNS proteins in patients with multiple sclerosis // *Eur. J. Med. Res.*— 1997. Vol. 21, N 2.— P. 169—172.
13. Kit Y.Y., Mitrofanova E.E., Shestova O.E. et al. Human anti-DNA secretory immunoglobulins A possess endonuclease activity and they are able to cause the destruction of nuclear chromatin in vitro // *Укр. біохім. журн.*— 2000.— T. 72, N 3.— С. 73—76.
14. Kozyr A.V., Kolesnikov A., Aleksandrova E.S. et al. Novel functional activities of anti-DNA autoantibodies from sera of patients with lymphoproliferative and autoimmune diseases // *Appl. Biochem. Biotechnol.*— 1988.— Vol. 75.— P. 45—61.
15. Laemmly U.K. A cleavage of structural protein during the assembly of the head of bacteriophage T4 // *Nature.*— 1970.— Vol. 227.— P. 2244—2750.
16. Latry V.J., Bayry N., Thorennoor M.D., Kazatchkine S.V., Kaveri S. Lacroix-Desmazes. Biological functions of catalytic antibodies // *Transfus. Med. Hemother.*— 2003.— Vol. 30.— P. 264—267.
17. Lefranc D., Almeras L., Dubucquoi S. et al. Distortion of the self-reactive IgG antibody repertoire in multiple sclerosis as a new diagnostic tool // *J. Immunol.*— 2004.— Vol. 172, N 1.— P. 669—678.
18. Lernmark A. Autoimmune diseases: are markers ready for prediction? // *J. Clin. Invest.*— 2001.— Vol. 108, N 8.— P. 1091—1096.
19. Mantzourani E.D. et al. Structural requirements for binding of myelin basic protein (MBP) peptides to MHC II: effects on immune regulation // *Curr. Med. Chem.*— 2005.— Vol. 12, N 13.— P. 1521—1535.
20. Nevinsky G.A., Buneva V.N., Human catalytic RNA and DNA-hydrolyzing antibodies // *J. Immunol. Methods.*— 2002.— Vol. 269.— P. 235—249.
21. Nevinsky G.A., Buneva V.N. Catalytic antibodies in healthy humans and patients with autoimmune and viral diseases // *J. Cell. Mol. Med.*— 2003.— Vol. 7, N 3.— P. 265—276.
22. Nevinsky G.A., Kit Y.Y., Semenov D.V. et al. Secretory immunoglobulin A from human milk catalyzes milk protein phosphorylation // *Appl. Biochem. Biotechnol.*— 1998.— Vol. 75.— P. 77—91.
23. Paul S., Nishiyama Y., Planque S. et al. Antibodies as defensive enzymes // *Springer Semin Immunopathol.*— 2005.— Vol. 26, N 4.— P. 485—503.
24. Polosukhina D.I., Buneva V.N., Doronin B.M. et al. Hydrolysis of myelin basic protein by IgM and IgA antibodies from the sera of patients with multiple sclerosis // *Med. Sci. Monit.*— 2005.— Vol. 11, N 8.— P. 266—272.
25. Polosukhina D.I., Kanyshkova T.G., Doronin B.M. et al. Hydrolysis of myelin basic protein by polyclonal catalytic IgGs from the sera of patients with multiple sclerosis // *J. Cell. Mol. Med.*— 2004.— Vol. 8, N 3.— P. 359—368.
26. Roussel V., Yi F., Jauberteau M.O., Couderq C. et al. Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients // *J. Autoimmun.*— 2000.— Vol. 14, N 3.— P. 259—265.
27. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular cloning. A laboratory manual.* 2nd edition. CSHL Press, New York, 1989.— Vol. 3.
28. Starykovich M.O., Khavunka M.A., Nehrych T.I. et al. Cytotoxic activity of immunoglobulins isolated from blood serum of multiple sclerosis patients // *Укр. біохім. журн.*— 2005.— Vol. 77, N 2.— С. 238—239.
29. Vojdani A., Vojdani E., Cooper E. Antibodies to myelin basic protein, myelin oligodendrocyte peptides, alpha-beta-crystallin, lymphocyte activation and cytokine production in patients with multiple sclerosis // *J. Intern. Med.* 2003.— Vol. 254, N 4.— P. 363—374.
30. Williamson R.A., Burgoon M.P., Owens G.P. et al. Anti-DNA antibodies are a major component of the intrathecal B cell response in multiple sclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2001.— Vol. 98, N 4.— P. 1793—1798.

Т.И. НЕГРИЧ, М.Я. ХАВУНКА, М.О. СТАРИКОВИЧ, Ю.Я. КИТ, Р.С. СТОЙКА

Исследование способности разрушать основной белок миелина и ДНК у иммуноглобулинов G из плазмы крови больных с рассеянным склерозом

Цель работы: сравнить способность IgG, выделенных из плазмы крови больных рассеянным склерозом (РС), гидролизировать ДНК и основной белок миелина (ОБМ) и обсудить потенциальную роль этой активности абзимов как патогенетического фактора и диагностического маркера при РС.

Материалы и методы. IgG выделяли из плазмы крови 9 пациентов, используя для этого афинную хроматографию на протеин А-агарозе и анализировали их ДНКазную и протеинкиназную активность. Как субстраты для каталитически активных IgG использовали линейную форму плазмидной ДНК и коммерческий препарат ОБМ мозга быка.

Результаты. Установлено, что в плазме крови отдельных больных с РС присутствуют абзимы (IgG), обладающие способностью гидролизировать не только ОБМ, но и ДНК. Один из 9 исследованных препаратов IgG активно гидролизировал оба субстрата. Этот IgG был получен из плазмы крови 41-летней женщины с РС в легкой рецидивирующей форме (за критериями Куртцке). Гель-фильтрация данного IgG не устраняла его способность к гидролизу ДНК и ОБМ, что служит дополнительным доказательством того, что проявление этой активности связано именно с IgG, а не является следствием загрязнения препарата IgG посторонними энзимами.

Выводы. Очищенные препараты IgG из плазмы крови больных РС обладают способностью разрушать ДНК. Препараты IgG больных с РС существенно отличаются между собой по нуклеазной активности к ДНК. Эти энзиматические активности иммуноглобулинов, вероятно, зависят от индивидуальных клинических характеристик больных с РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, IgG, абзимы, гидролиз ДНК, гидролиз основного белка миелина.

T.I. NEGRYCH, M.Ya. KHAVUNKA, M.O. STARYKOVYCH, Yu.Ya. KIT, R.S. STOIKA

Study of ability to destroy DNA and myelin basic protein in immunoglobulin G of blood plasma of multiple sclerosis patients

Purposeю The activity in IgG preparations isolated from blood plasma of multiple sclerosis (MS) patients to hydrolyze DNA and myelin basic protein (MBP) was studied. Discuss the potential of this activity to be a pathogenetic and diagnostic MS marker.

Materials and methods. IgGs were isolated by affine chromatography on protein A-agarose, and their ability to hydrolyze linear form of plasmid DNA and commercial MBP from bovine brain was analyzed.

Results. It was found that some MS patients plasma at the same time had IgG that are able to hydrolyse both MBP and DNA. It was found that one of nine studied IgG preparations was able to hydrolyze both MBP and DNA substrates. This IgG was isolated from blood plasma of 41-year old woman diagnosed for light recidivate form of MS. The IgG of interest was additionally purified by gel filtration on Toyopearl TSK HW-55 F column. The results of that gel filtration in combination with electrophoretic study confirmed that both DNA- and MBP-hydrolyzing activities belong to the IgG, and not to other enzymatic impurities in the preparation.

Conclusions. Thus, in blood of some MS patients there are abzymes (IgG) which can destroy both DNA and MBP. MS patients IgG preparations differ a lot by their DNA nuclease activity. Perhaps this immunoglobulin enzymatic activity depends on MS patients individual clinical features.

Key words: multiple sclerosis, abzymes, DNA hydrolysis, myelin basic protein hydrolysis.

Л.И. СОКОЛОВА¹, А.Н. ХОНДА²¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев²Медицинский институт Украинской ассоциации народной медицины, Киев

Неврологические аспекты закрытой черепно-мозговой травмы

Рассмотрены вопросы классификации, патогенеза, особенностей клинических проявлений, диагностики и лечения разных клинических форм закрытой черепно-мозговой травмы. Приведены неврологические синдромы при сотрясении головного мозга, ушибах разной степени тяжести, сдавлении мозга гематомами, диффузном аксональном повреждении. Дана сравнительная оценка дополнительных диагностических методов. Рассмотрены принципы консервативного и хирургического лечения. Приведены отдаленные последствия закрытых черепно-мозговых травм.

Ключевые слова: закрытая черепно-мозговая травма, классификация, клиника, диагностика, лечение.

Травматические поражения нервной системы — одна из актуальных проблем современной медицины. Ежегодно статистика фиксирует более 200 случаев черепно-мозговых травм (ЧМТ) на 100 тыс. населения. В структуре смертности от травматизма на их долю приходится около 2/3 случаев. ЧМТ — одна из причин, ведущих к инвалидности и временной утрате трудоспособности. Поэтому проблема черепно-мозгового травматизма имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Острый период ЧМТ нередко характеризуется динамичностью и непредсказуемостью: ухудшение состояния больного может произойти буквально в любую минуту. Особенно опасны ЧМТ для пострадавших старших возрастных групп, что обусловлено более частым формированием у них внутримозговых гематом и сосудистой декомпенсации. У детей летальность значительно ниже, чем у взрослых, за исключением случаев субдуральных гематом и глубокой гипотензии. Уточнение неврологических аспектов закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) позволит улучшить результаты лечения этой категории больных.

Под черепно-мозговой травмой понимают повреждение мягких тканей головы, черепа и головного мозга. Закрытой называют такую ЧМТ, при которой не нарушается герметичность полости чере-

па. При этом сохраняется целостность мягких покровов головы или имеется рана мягких тканей без нарушения целостности апоневроза. Переломы костей свода черепа без повреждения мягких тканей над ними также относят к ЗЧМТ.

Еще в 1774 г. французский хирург Ж. Пти выделил и описал три основные формы ЧМТ, которые легли в основу последующих классификаций:

- сотрясение головного мозга — commotio cerebri;
- ушиб головного мозга — contusio cerebri;
- сдавление головного мозга — compressio cerebri.

Согласно современной классификации, принятой в 1982 г., выделяют шесть клинических форм ЧМТ:

- 1) сотрясение головного мозга;
- 2) ушиб головного мозга легкой степени;
- 3) ушиб головного мозга средней степени тяжести;
- 4) ушиб головного мозга тяжелой степени;
- 5) сдавление головного мозга на фоне его ушиба;
- 6) сдавление головного мозга без сопутствующего ушиба.

В зависимости от тяжести ЗЧМТ разделяют на легкую (формы 1 и 2), средней тяжести (3) и тяжелую (формы 4—6). Отдельно выделяют диффузное аксональное повреждение головного мозга.

Патогенез ЗЧМТ представляет собой сложный комплекс взаимодействия биохимических, ликвородинамических, биомеханических, сосудистых и других факторов, общих для разных форм ЧМТ. Во время удара сочетанно действуют разные факторы: и деформация черепа, и связанная с явлениями градиента давления кавитация, и ротационное смещение мозга. При любой ЧМТ отмечается аксональное повреждение мозга различной степени выраженности, которое сопровождается депрессией структур ретикулярной формации. Именно травма малоподвижного ствола мозга при его смещении внутри черепа является причиной повреждения гипоталамо-стволовых отделов, что влечет за собой блокаду активирующей ретикуло-кортикальной системы и снижение уровня корковой активности. Следствием этого является торможение в коре, что проявляется угнетением корковой деятельности с потерей сознания. Блокада сенсорной афферентации на ретикулярном уровне приводит к дисфункции вегетативной нервной системы и ангиодистоническим нарушениям. Изменения в системе кровообращения распространяются также на сосудистые сплетения мозговых желудочков, вызывая ликвородинамические нарушения в виде гиперпродукции спинномозговой жидкости и затруднения ее оттока. При сотрясении головного мозга возможен также гипотензивный синдром, который связывают с повышением тонуса симпатической нервной системы и распространенным спазмом мозговых сосудов. Дисциркуляторные явления сопровождаются увеличением объема циркулирующей крови в сосудах мозга, отеком мозга, нарушением функции гематоэнцефалического барьера.

Сотрясение головного мозга (СГМ) — наиболее легкая форма ЧМТ, которая характеризуется наличием *общемозговых, вегетативных и микроочаговых неврологических симптомов*. При этом выявляются ушибы мягких тканей головы, подкожные гематомы или раны.

В патоморфологическом плане макроскопические изменения ткани мозга (очаги деструкции) отсутствуют. Микроскопически могут наблюдаться увеличение отдельных клеток, полнокровие сосудов, перивазальный отек. Изменения касаются в основном клеточного и субклеточного уровня, в первую очередь, мембранного комплекса и энергообразующих систем. Ультраструктурные изменения в нейронах проявляются уже в первые секунды после травмы.

В клинической картине СГМ ведущим симптомом является кратковременная потеря сознания непосредственно в момент травмы. Длительность бессознательного состояния колеблется от нескольких секунд до 10—20 минут. Иногда больные отрицают потерю сознания, возможно, из-за ее кратковременности. В момент травмы или после нее пациенты могут отмечать «оглушенность», «спу-

танность», «затемнение» сознания. При этом двигательная функция не страдает, они могут двигаться, выполнять беспорядочные действия. Типичной формой такого проявления могут быть травмы у лиц молодого возраста — боксеров, футболистов. Более длительная потеря сознания при СГМ возможна на фоне алкогольного опьянения. Без потери сознания не бывает ЧМТ.

После восстановления сознания симптомом, указывающим на СГМ мозга, является амнезия — утрата памяти на события, которые предшествовали травме (ретроградная). Считается, что антероградной (антеградной) амнезии — потери памяти на события, происходящие после травмы, — при сотрясении мозга не бывает. Амнезия, как и потеря сознания, является важным объективным симптомом СГМ и длится обычно 3—5 дней.

Постоянным признаком СГМ является головная боль, которая обусловлена главным образом ликвородинамическими нарушениями гипертензионного характера. Чаще она локализуется в лобно-височной области, сочетаясь с тошнотой, рвотой, головокружением, брадикардией. Значительно реже головная боль обусловлена развитием внутричерепной гипотензии и локализуется в теменной или затылочной области. В связи с этим больные, особенно дети и подростки, опускают голову за край кровати — симптом «свисающей головы». Резкие движения головой, кашель вызывают при гипотензии болевой толчок в теменной области.

Рвота, часто неоднократная, возникает в первые сутки после травмы, но при несоблюдении постельного режима может появляться и в более поздний период. Ее причинами являются рефлекторное или непосредственное раздражение рвотного центра при повышенном внутричерепном давлении. Раздражение ядер блуждающего нерва вызывает брадикардию, вестибулярных ядер — системное головокружение.

Больные отмечают общую слабость, повышенную утомляемость, возможны шум в ушах, нарушения сна (астенический синдром).

Вегетативно-сосудистые нарушения возникают вследствие дисфункции гипоталамического отдела и проявляются в виде субфебрилитета, повышенной потливости, стойкого распространенного дермографизма, лабильности пульса и артериального давления, бледности или гиперемии кожи, акроцианоза.

К группе нестойких, преходящих микроочаговых симптомов поражения нервной системы нужно отнести нестойкий мелкоразмашистый нистагм, незначительный парез взгляда вверх и в сторону, усиление головной боли при чтении (симптом Гуревича—Мана), нарушения конвергенции при напряжении аккомодации, проявляющиеся невозможностью чтения мелкого текста (симптом Седана). Свидетельством слабости заднего продольного пучка является парез взгляда вверх с одновременным рас-

хождением глазных яблок (симптом Парино). В пользу СГМ могут свидетельствовать односторонняя сглаженность носогубной складки, ослабленная реакция зрачков на свет, снижение брюшных, подошвенных и кремастерных рефлексов, слабо выраженные симптомы раздражения мозговых оболочек, а также лабильная, негрубая асимметрия сухожильных и периостальных рефлексов, слабopоложительные патологические рефлексы, незначительная мышечная слабость. Возможны кратковременные диплопия, анизокория, рефлексы орального автоматизма. Среди субкортикальных рефлексов у лиц молодого возраста в 90 % случаев СГМ отмечают наличие симптома Маринеско-Радовичи.

Поскольку в основе сотрясения мозга лежат функциональные нарушения, то через несколько дней эти симптомы обычно исчезают. Обычно в течение 2—3 недель состояние больного улучшается, неврологические симптомы нивелируются. Могут сохраняться повышенная утомляемость и вегетативные расстройства, которые через несколько месяцев также исчезают с наступлением полного выздоровления, социальной и трудовой реадaptации больного.

Диагностика СГМ основывается на анамнестических данных и жалобах пациента: учитывается факт травмы головы с нарушением сознания. Важное значение имеет сомато-неврологическое обследование на предмет обнаружения повреждения мягких тканей головы, общемозговой, вегетативной и нестойкой микроочаговой симптоматики. Необходимо учитывать и данные вспомогательных методов обследования, которые существенны не столько для подтверждения диагноза СГМ, сколько для исключения более тяжелой патологии.

Краниография при СГМ не выявляет повреждения свода и основания черепа. Наличие перелома свидетельствует об ушибе головного мозга, даже при отсутствии выраженной очаговой симптоматики. **Эхоэнцефалография** (ЭхоЭГ) не показывает смещения срединного — ЭХО (М-эхо) (норма до 2 мм). Для уточнения диагноза при ЧМТ часто возникает необходимость в проведении **люмбальной пункции** (ЛП). У четверти больных с СГМ возможно незначительное повышение ликворного давления (норма 100—180 мм вод. ст. в положении на боку), у четверти — незначительное снижение, у половины — давление спинномозговой жидкости остается без изменений. Качественных изменений при таком виде травмы в ликворе не отмечается. **Компьютерная томография** (КТ), контрастные методы исследования также не выявляют при СГМ патологических изменений.

Лечение. Даже легкая ЧМТ вызывает различные функциональные расстройства нервной системы, нарушения мозгового кровообращения, ликвородинамики, которые усложняют окончательную диагностику СГМ на догоспитальном этапе и могут привести к диагностическим

ошибкам. Поэтому медицинский персонал скорой помощи должен придерживаться требования о необходимости госпитализации всех больных с ЧМТ, независимо от тяжести их состояния.

Больные с легкой ЧМТ с наличием раны головы могут госпитализироваться в отделения хирургического профиля (нейрохирургическое, травматологическое, хирургическое). При отсутствии раны головы больной госпитализируется в неврологическое отделение. При наличии сочетанной ЧМТ пострадавшие госпитализируются в многопрофильную больницу.

Для неотложной помощи на догоспитальном этапе допустимо применение седативных препаратов в случае состояния возбуждения или для обезболивания.

Основа лечения СГМ в стационаре — охранительно-лечебный режим. Средний срок госпитализации больного — 10—14 дней, в первые 3—7 дней обязательно назначают постельный режим. Улучшению обменных процессов в нервной ткани способствует введение 40 % раствора глюкозы в первые дни, в последующие — назначение ноотропных препаратов (пирацетама, церебролизина), витаминов группы В и С. Положительно влияет на мозговую гемодинамику в остром периоде эуфиллин, позднее — трентал и кавинтон.

С целью легкой дегидратации при гипертензионном синдроме применяют 25 % раствор солянокислой магнезии внутримышечно. Для усиления эффекта назначают фуросемид, диакарб на фоне калийсодержащих препаратов. При исчезновении головной боли дегидратационную терапию прекращают.

При ликворной гипотонии в течение 2—3 дней назначают неограниченное употребление жидкости per os, а парентерально — введение изотонического раствора хлорида натрия. В отдаленный период по показаниям проводят общеукрепляющую восстановительную терапию.

В течение нескольких месяцев после СГМ не рекомендуется употребление алкогольных напитков и изменение условий проживания на климатические условия с интенсивной инсоляцией. В этот период запрещается работа во вредных условиях производства, тяжелый физический труд.

Для **ушиба головного мозга (УГМ)** характерно сочетание обратимых функциональных и органических морфологических изменений головного мозга с кровоизлияниями и контузионными очагами.

Для клиники УГМ характерны **выраженные общемозговые симптомы в сочетании со стойкими очаговыми симптомами** нарушения функций полушарий и ствола головного мозга. Наличие переломов костей черепа и крови в ликворе при субарахноидальном кровоизлиянии также указывает на ушиб головного мозга.

При ушибе мозга патоморфологически определяется очаг ушиба — макроскопически заметное

повреждение мозговой ткани на фоне микроскопического поражения остального мозга в результате сотрясения. Наиболее тяжелой формой является размозжение мозговой ткани с грубым ее разрушением, разрывом мягкой оболочки и сосудов. Ушибы могут возникать как в месте удара, так и в противоположном ему, по принципу противоудара, и сопровождаться диффузным отеком головного мозга. Травматические очаги бывают единичными и множественными и располагаются в одном или обоих полушариях.

Общемозговые нарушения при УГМ выражены больше, чем при сотрясении. Потеря сознания продолжается от 10—20 мин до нескольких суток, недель или месяцев. Диапазон нарушения сознания — от умеренного оглушения до комы. Степень и длительность потери сознания свидетельствуют о тяжести травмы мозга. Для определения степени нарушения сознания и прогноза ЧМТ используют шкалу комы Глазго, которая базируется на суммарной оценке трех показателей: открывания глаз, двигательных и речевых нарушений. Также характерна неоднократная рвота.

Топической диагностике локализации ушиба помогают очаговые неврологические симптомы, которые появляются в момент травмы или сразу же после нее. Локальные неврологические симптомы более четко определяются при конвексительных очагах поражения. При базальной локализации они часто маскируются общемозговой симптоматикой.

При корковой локализации травматического очага его симптомы проявляются в виде двигательных нарушений по типу моно- или гемипареза, пареза взора, афазии, нарушения гнозиса и праксиса, гемианопсии, астазии-абазии. Ушиб лобного полюса влечет за собой изменения поведения больного: аспонтанность, агрессивность, дезориентацию, возбуждение. При расположении очагов в глубинных областях полушарий наблюдаются двигательные и чувствительные гемисиндромы. Очаги в подкорке могут проявляться гиперкинетическим синдромом. Ушиб мозгового ствола вызывает развитие бульбарного и альтернирующих синдромов, нарушение дыхания по типу Чейна—Стокса. При ушибе мозжечка возникают атаксия и грубый нистагм.

При **УГМ легкой степени** клинические симптомы подобны таковым при сотрясении головного мозга. Однако при этом могут появляться менингеальные симптомы как следствие субарахноидального кровоизлияния, возможны также переломы костей черепа, негрубая очаговая симптоматика. Неврологические симптомы регрессируют в течение 2—3 недель, в фазе клинической компенсации у большинства больных наступает полная социально-трудовая реадaptация.

УГМ средней степени тяжести характеризуется продолжительной потерей сознания — от 10—20

минут до нескольких часов. Часто наблюдаются психомоторное возбуждение, длительная ретро- и антеградная (антероградная) амнезия, выраженная головная боль, может быть многократная рвота, субфебрилитет, возможны транзиторные расстройства жизненно важных функций: бради-, тахикардия, повышение артериального давления, тахипноэ.

Как правило, обнаруживается менингеальный синдром, отчетливая неврологическая симптоматика. Очаговые симптомы повреждения нервной системы регрессируют в течение 3—5 недель. При ушибе средней степени, как правило, обнаруживается кровь в ликворе и переломы костей черепа. Длительное время наблюдаются остаточные явления перенесенной ЧМТ в виде стойкого неврологического дефицита.

УГМ тяжелой степени характеризуется продолжительной потерей сознания (до нескольких суток) выраженным менингеальным синдромом с массивным субарахноидальным кровоизлиянием, наличием грубых неврологических симптомов — парезов и параличей конечностей, общих или очаговых судорог. О глубоком поражении ствола мозга свидетельствуют плавающие движения глазных яблок, их разное стояние по вертикали или отклонение вниз, анизокория, отсутствие реакции зрачков на свет, горметония, двусторонние патологические рефлексы на стопах, брадикардия. Как правило, такая степень ушиба мозга сопровождается переломами свода и основания черепа. Неврологическая симптоматика регрессирует, как правило, медленно, фаза компенсации не всегда является полной.

Диффузное аксональное повреждение в последнее время рассматривается как особая форма ЧМТ. Она обусловлена функциональной разобщенностью между собой больших полушарий и ствола мозга. Характеризуется длительной многосуточной потерей сознания, наличием выраженных стволовых симптомов. Кома сопровождается децеребрацией или декортикацией. При таком повреждении мозга очень высока летальность — до 90 %. Наблюдается изменение тонуса мышц — гипертонус сменяется диффузной гипотонией, часто выявляются асимметричные тетрапарезы и резко выраженные вегетативные расстройства. Характерной особенностью аксонального повреждения головного мозга является переход от продолжительной комы к устойчивому или транзиторному вегетативному состоянию, которое длится от нескольких суток до нескольких месяцев. Возможно развитие апаллического синдрома вследствие декортикации. После выхода из этого состояния характерны брадикинезия, дискоординация, олигофазия, нарушения психики, аффективные состояния.

Диагностика ушиба головного мозга основана как на клинических данных, так и на данных допол-

нительных методов исследования. В зависимости от области преобладающего поражения выделяют четыре клинические формы: экстрапирамидную, дизэнцефальную, мезэнцефалобульбарную и цереброспинальную. Уточнить диагноз ушиба головного мозга помогают следующие дополнительные методы обследования:

Краниография. Наличие перелома костей черепа при краниографии — достоверный признак ушиба головного мозга.

ЭхоЭГ. При изолированных ушибах головного мозга смещение М-эхо, как правило, отсутствует; большие контузионные очаги со значительным отеком могут давать смещение М-эхо до 3—4 мм.

Электроэнцефалография (ЭЭГ). У больных наблюдаются общемозговые нарушения биотоков с признаками раздражения стволово-дизэнцефальных структур. Могут регистрироваться очаговые нарушения в виде локального снижения амплитуды ЭЭГ или преобладания патологической активности, что наиболее выражено на 5—10-й день после травмы. При динамическом наблюдении отмечается чередование нескольких типов изменений ЭЭГ, которые совпадают с клиническим течением заболевания.

При люмбальной пункции наличие крови в ликворе является бесспорным признаком ушиба головного мозга даже при невыраженных клинических проявлениях.

КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют уточнить наличие и локализацию контузионного очага при ушибе головного мозга.

Лечение ушиба головного мозга преимущественно консервативное, при показаниях оно может быть дополнено хирургическим лечением.

На догоспитальном этапе при тяжелом состоянии проводится устранение нарушений дыхания и гемодинамики. Обеспечивается адекватная вентиляция дыхательных путей, включая при необходимости интубацию для профилактики аспирационного синдрома. При психомоторном возбуждении вводят реланиум, сибазон, при судорогах усиливают противосудорожную терапию, проводят противоотечную терапию лазиксом, маннитолом, сульфатом магния, в случае необходимости добавляют дексон до 1 мг/кг массы тела или метипред внутривенно или внутримышечно до 30 мг/кг массы тела. Для обезболивания применяют анальгетики.

Интенсивность консервативного лечения обусловлена степенью тяжести ушиба головного мозга. При ушибе легкой степени лечебная тактика такая же, как и при сотрясении головного мозга. Обязательным является покой, а для любой степени тяжести еще и постельный режим. Для нормализации нейродинамических процессов, уменьшения выраженности астенического синдрома назначают седативные препараты, анальгетики, витаминотерапию.

При субарахноидальных кровоизлияниях проводят разгрузочные люмбальные пункции с извле-

чением кровянистого ликвора (10—15 мл) и проведением гемостатической терапии. При наличии ликворной гипотензии наряду с разгрузочными люмбальными пункциями эндолюмбально вводят 10—20 мл воздуха. Пункции проводят до полной санации ликвора.

При ушибах головного мозга средней степени тяжести лечебные мероприятия также направлены на борьбу с гипоксией, отеком и набуханием мозга. Рекомендуются нейровегетативные блокады, вводят литические смеси, антигистаминные препараты и нейролептики.

Параллельно проводят противовоспалительную, гемостатическую и общеукрепляющую терапию. Проведение такой терапии, а в дальнейшем — реабилитационного лечения, включающего рассасывающую и восстановительную терапию, уменьшает количество осложнений и степень выраженности функционального дефекта головного мозга.

При ушибах головного мозга тяжелой степени (3—8 баллов по шкале Глазго) действия врачей направлены на устранение первичных нарушений функции подкорковых и стволовых отделов мозга. При этом основной задачей является восстановление проходимости дыхательных путей, обеспечение адекватной вентиляции легких, включающее искусственное дыхание через интубационную трубку или трахеостому с помощью дыхательных аппаратов.

Хирургическое лечение при ушибе головного мозга направлено на удаление размозженного мозгового вещества, мозгового детрита, а также на снижение внутричерепного давления и уменьшение дислокационных явлений. Метод отмывания размозженного мозгового вещества является операцией выбора при локализации массивного очага поражения в области основания височной и лобной долей. Клиническая практика подтверждает, что наилучшие результаты в таких случаях достигаются комплексным лечением, которое включает консервативную терапию и хирургическое вмешательство, что позволяет значительно снизить летальность при ушибе головного мозга.

Сдавление, компрессия головного мозга может быть обусловлено внутричерепными гематомами (эпидуральными, субдуральными, внутримозговыми и желудочковыми), гидромами (гигромами), вдавленными переломами, а также нарастающим отеком мозга. Сдавление головного мозга может быть без сопутствующего ушиба или на фоне ушиба.

Под **гематомой** следует понимать такое количество крови, которое может вызвать синдром компрессии и дислокации головного мозга. Различают острые гематомы — клинически проявляются нарастанием симптоматики в первые несколько суток после травмы, подострые — клинически проявляются в первые 3 недели и хронические, клиническая картина которых проявляется в более поздние сроки.

Травматические внутричерепные гематомы характеризуются своеобразной фазностью невроло-

гической симптоматики с наличием так называемого светлого промежутка. По течению этот промежуток может быть классическим — явным и стертым — скрытым.

Классическая картина травматической внутричерепной гематомы характеризуется следующей динамикой: непосредственно после травмы головы у больного развивается первичный симптомокомплекс черепно-мозговой травмы в виде общемозговой и, возможно, очаговой симптоматики. С предварительным диагнозом сотрясения или ушиба головного мозга больные поступают в лечебное учреждение. Хотя у больного формируется гематома, в результате действия компенсаторных механизмов наступает период кажущегося благополучия, то есть светлый промежуток с уменьшением неврологической симптоматики. Этот латентный период, продолжительность которого обусловлена источником кровотечения, выраженностью резервных пространств — субарахноидальных пространств, цистерн, желудочков мозга, — сменяется периодом клинического проявления внутричерепной гематомы, который характеризуется повторным нарастанием общемозговых и очаговых, в том числе стволовых, симптомов.

Таким образом, наиболее информативными клиническими признаками внутричерепной гематомы являются наличие светлого промежутка, в том числе так называемого стертого светлого промежутка без выраженного улучшения состояния больного, нарастание на фоне нарушенного сознания парезов и параличей конечностей, анизокории, брадикардии и появление эпилептических припадков.

Такое классическое течение, как правило, характерно для субдуральной гематомы, где источником кровотечения являются поврежденные вены или синусы головного мозга, иногда — артериальные или артериовенозные аневризмы сосудов головного мозга. *Субдуральная гематома* — это скопление крови или ее сгустков под твердой мозговой оболочкой, как правило, над двумя-тремя долями мозга.

Источником кровотечения при *эпидуральных гематомах*, локализующихся над твердой мозговой оболочкой, являются оболочечные сосуды — а. *meningea media* или ее ветви, вены диплоэ, разрывы синусов. Они чаще локализуются в височной области и ограничены швами кости по линии прирастания твердой мозговой оболочки. Эпидуральные гематомы характеризуются быстрым нарастанием симптоматики при артериальном кровотечении, коротким светлым промежутком, сочетанием с переломом височной кости, выраженностью общемозговой симптоматики. При таких гематомах чаще отмечается сопор или кома, а не оглушение, как при субдуральной гематоме.

Для *внутричерепных и желудочковых гематом* характерна выраженная как общемозговая,

так и очаговая симптоматика, возможна горметония и децеребрационная ригидность, появление которых указывает на неблагоприятный прогноз.

При гидроме происходит локальное скопление ликвора в субдуральном пространстве между твердой и арахноидальной оболочками через разрыв последней по типу клапана, пропускающего ликвор в одном направлении. В клинической картине среди симптомов нарастающей компрессии головного мозга часто наблюдается симптоматика раздражения коры головного мозга в виде очаговых судорог.

Диагностика травматических внутричерепных гематом основывается на тщательном обследовании соматического, психоневрологического статуса больного с учетом динамики клинической картины и результатов дополнительных методов обследования. Последние проводятся в определенной последовательности, начиная с простых, а при неясности диагноза дополняются более сложными. Простейшим и доступным неинвазивным методом диагностики при этом является ЭхоЭГ. Смещение М-эхо более 4—6 мм, появление дополнительного эхо-сигнала «гематомного эха» дают возможность уточнить диагноз внутричерепной гематомы. Но при гематомах лобнополюсной, затылочной, двусторонней локализации смещение М-эхо может быть незначительным и даже отсутствовать.

Краниография (обзорная в двух проекциях и прицельная) при ЧМТ показана всем больным. В диагностике внутричерепных гематом она имеет косвенное значение. Наличие переломов костей черепа, в особенности височной кости, повышает вероятность образования внутричерепной гематомы. По данным литературы, переломы костей черепа выявляются в 66 % случаев острых субдуральных гематом, в 33 % — подострых и в 50 % — внутримозговых гематом.

Люмбальная пункция при подозрении на внутричерепную гематому должна проводиться с большой осторожностью. Высокое ликворное давление, наличие субарахноидального кровоизлияния указывают на вероятность гематомы. Но ликворная гипотензия, в особенности при ликворее, не исключает наличия внутричерепной гематомы. Противопоказанием к проведению люмбальной пункции в острый период является выраженный гипертензионный синдром, наличие витальных нарушений, быстрое нарастание компрессионного синдрома. В случаях, когда диагноз внутричерепной гематомы не вызывает сомнений, необходимость в проведении люмбальной пункции отпадает.

Церебральную ангиографию в диагностике травматической внутричерепной гематомы впервые применил в 1936 г. W. Zohr. Она позволяет уточнить не только локализацию, но и дифференцировать различные виды гематом — эпидуральную, субдуральную, внутримозговую.

Смещение сосудов — передней и средней мозговых артерий, мозжечковых артерий и вен мозга,

наличие бессосудистой зоны, замедление мозгового кровотока указывают на внутримозговую гематому, ее характер и локализацию. Для эпидуральных гематом характерна бессосудистая зона в форме двояковыпуклой линзы. Для субдуральных — в виде серпа или полумесяца с неровным внутренним сосудистым контуром.

В последнее время церебральная ангиография при дифференциальной диагностике гематом вытесняется КТ или МРТ. Эти методы произвели революцию в диагностике ЧМТ. КТ является главным методом обследования в острой стадии, а МРТ более информативна в подострой и хронической стадиях.

Для внутримозговой гематомы характерны явные симптомы — измененная плотность гематомы по сравнению с мозговым веществом, и косвенные — смещение желудочковой системы. Эпидуральная гематома имеет двояковыпуклую форму (рис. 1 и 2). Она ограничена внутренней пластинкой черепа и твердой мозговой оболочкой по линии прикрепления к черепным швам. Субдуральная — не ограничена линией швов костей и распространяется на большую часть полушария (рис. 3). В некоторых случаях при отсутствии своевременной диагностики острой фазы диагностируются хронические субдуральные гематомы (рис. 4). Внутримозговые гематомы (рис. 5 и 6), субарахноидальные (рис. 7) и внутрижелудочковые (рис. 8) кровоизлияния могут иметь самую разнообразную форму. Контузионные очаги мозга характеризуют-

ся зоной повышенной, сниженной или нормальной плотности, которая может быть окружена отеком. На повышение внутричерепного давления указывает вклинение мозга (подфальксное, височно-тенториальное, мозжечково-тенториальное, миндалин мозга в шейно-затылочно-дуральную воронку), облитерация субарахноидальных цистерн базиса мозга в результате компрессии.

Последним диагностическим и первым хирургическим приемом при внутримозговых гематомах является наложение диагностических поисковых (трефинационных) фрезевых отверстий. Диагностические возможности трепанации значительно возрастают, если ревизию проводят с помощью

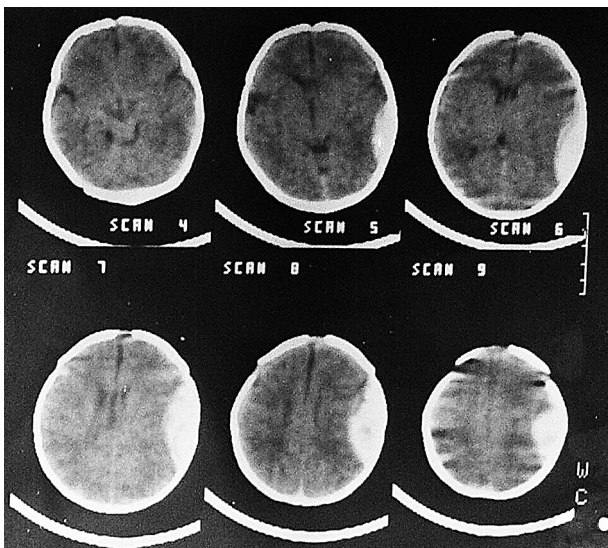


Рис. 1. Эпидуральная гематома КТ: в левой височно-теменной области, сливаясь с костями свода черепа, определяется гиперденсивный очаг в форме двояковыпуклой линзы с ровным медиальным контуром толщиной около 2 см, протяженностью до 5 см, обусловленный острой эпидуральной гематомой. Подпаутинные пространства в передне-среднелобных областях содержат элементы крови. Образования средней линии на 3 мм смещены вправо

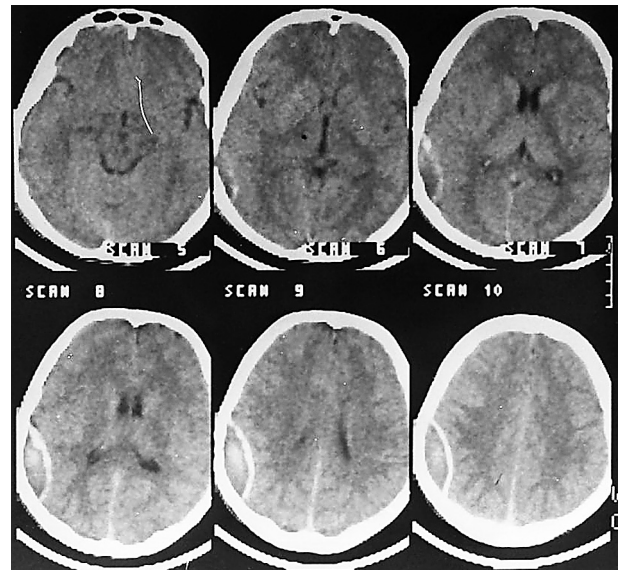


Рис. 2. Острая (острейшая — первые часы после травмы, кровь еще не успела свернуться) эпидуральная гематома в левой теменной области

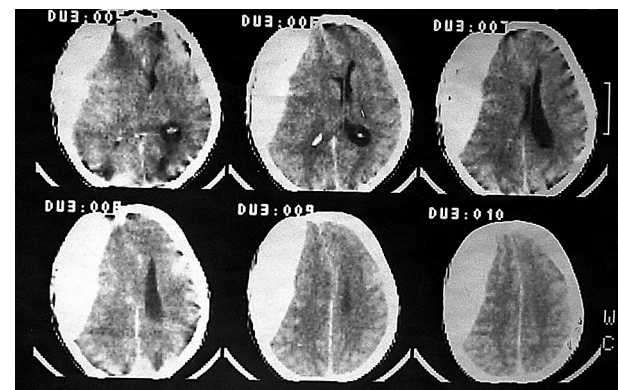


Рис. 3. Субдуральная гематома КТ: Над левым полушарием большого мозга в лобно-теменно-височной области определяется полулунной формы с неправильным внутренним контуром, толщиной около 3,5 см очаг повышенной плотности, обусловленный острой субдуральной гематомой. Образования средней линии на 1,5 см смещены вправо. Левый боковой желудочек сдавлен, правый — расширен

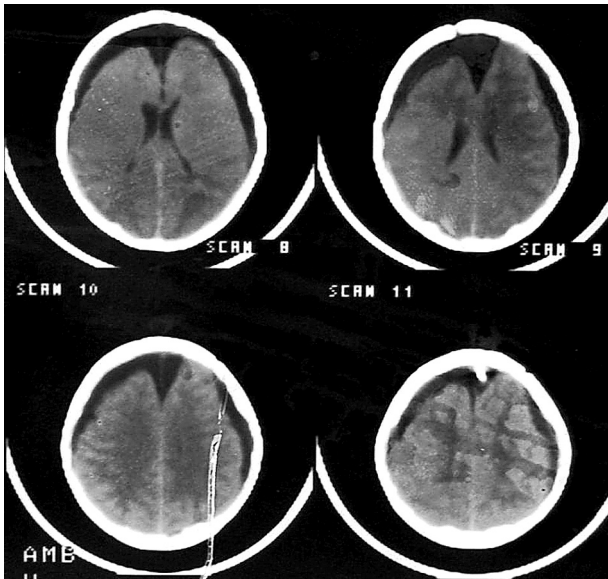


Рис. 4. Двустороння хроническая субдуральная гематома

КТ: Над переднесредними отделами обеих полушарий большого мозга определяются серповидной формы с неровным внутренним контуром, изоплотные ликвору очаги толщиной 1—1,5 см, распространяющиеся в переднюю часть межполушарной щели. Передние рога боковых желудочков смещены кзади

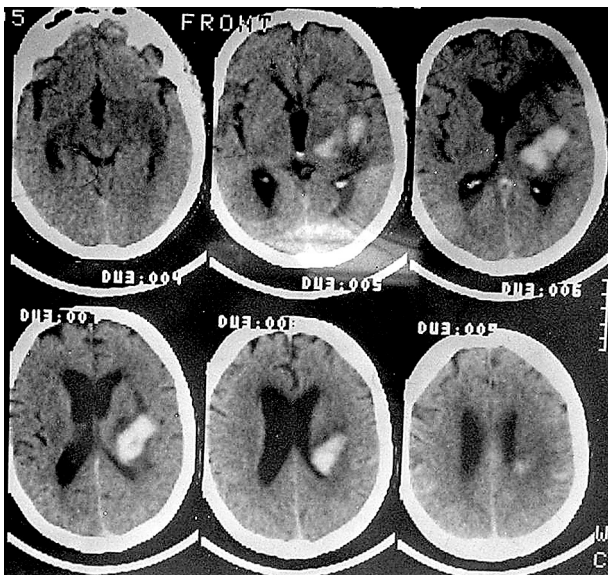


Рис. 5. Внутримозговая гематома

КТ: В правой теменно-височной области парамедианно определяется неправильной формы очаг повышенной плотности (68 ед. Н) размером около 2,5 × 3 × 3,5 см, по периферии окруженный зоной отека шириной до 1 см, обусловленный внутримозговой гематомой. Третий, боковые желудочки и подпаутинные пространства расширены, а задний отдел правого желудочка сдавлен

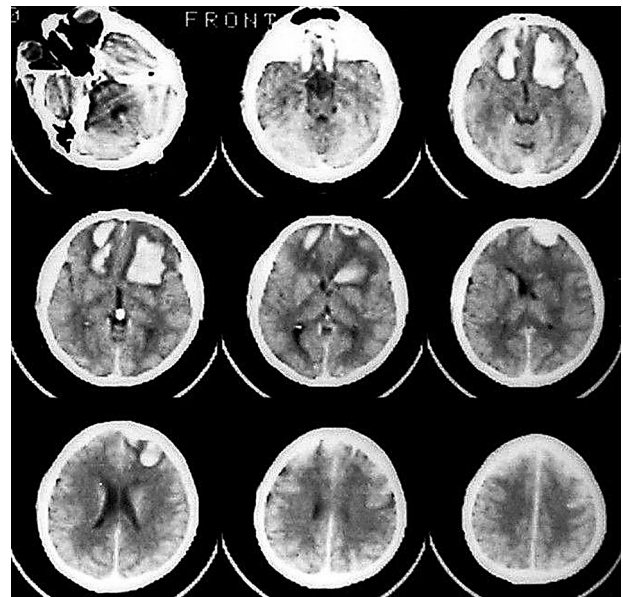


Рис. 6. Внутримозговые гематомы в области геморрагических ушибов

КТ: В проекции белого вещества обеих лобных областей, а также в области коры полюсов лобных долей, больше справа, определяются очаги повышенной плотности неправильной формы (76 ед. Н), обусловленные геморрагическими ушибами с формированием внутримозговых гематом. Вокруг очагов — признаки перифокального отека шириной около 1—1,5 см. Полюс переднего рога правого бокового желудочка смещен кзади. Передний участок прозрачной перегородки смещен влево на 3 мм

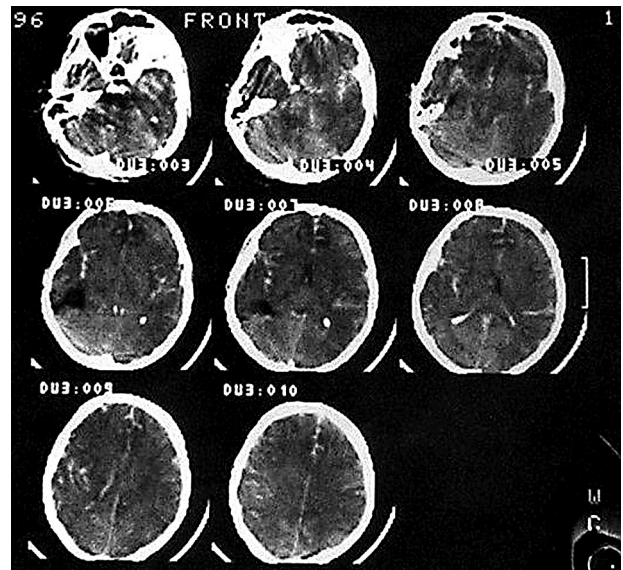


Рис. 7. Травматическое субарахноидальное кровоизлияние

КТ: Подпаутинные пространства и цистерны мозга имеют повышенную плотность (больше слева) вследствие субарахноидального кровоизлияния

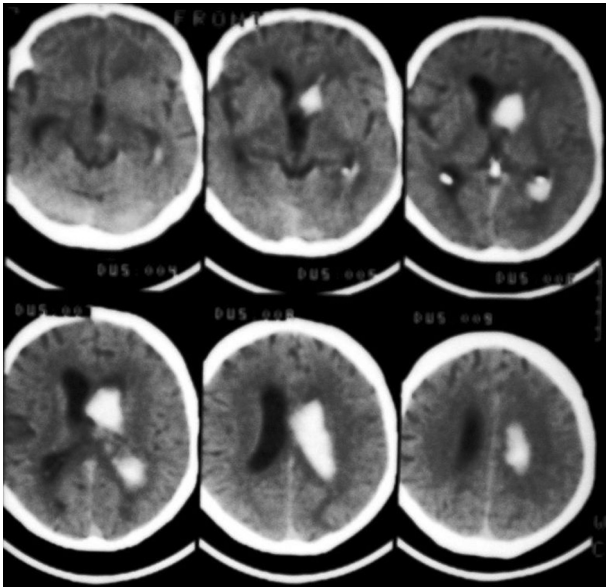


Рис. 8. Травматическое внутрижелудочковое кровоизлияние

КТ: передний рог и тело правого желудочка наполнены кровью, третий и боковые желудочки расширены до 1,8 см в области передних рогов. Расширены подпаутинные пространства, преимущественно слева

эндоскопа — эндозенцефалоскопа с волоконной оптикой и световодом. Фрезевые отверстия ориентируют в соответствии со схемой Кронлейна и топографией сосудов твердой мозговой оболочки, проекцией латеральной (сильвиевой) и центральной (роландовой) борозд мозга, венозных синусов, расположением переломов костей черепа. Выявленные в зоне трепанации изменения твердой мозговой оболочки — отсутствие пульсации, ее синюшность указывают на скопление под ней крови.

Диагноз подтверждается после разреза твердой мозговой оболочки, осмотра субдурального пространства с помощью шпателя или эндоскопа. Для подтверждения внутримозговой гематомы проводят пункцию в зоне флюктуации, добиваясь снижения напряжения мягкой мозговой оболочки и вещества мозга, отсутствия его пульсации.

При выявлении внутричерепной гематомы расширяют фрезевые отверстия или накладывают новые для образования лоскута. Если гематома не выявлена, а мозг пролабирует в рану и вяло пульсирует, может быть принято решение о наложении

трепанационных отверстий на противоположной стороне черепа.

Лечение внутричерепных гематом хирургическое. Удаление травматических внутричерепных гематом проводят с помощью трех основных методов: костнопластической, резекционной трепанации и через наложенные фрезевые отверстия.

Отдаленные последствия ЗЧМТ формируются к шести месяцам — одному году после травмы. В их основе лежит дисфункция стволово-диэнцефальных и гипоталамических отделов мозга. При этом выделяют следующие основные синдромы:

- *церебрастенический* — проявляется головной болью, быстрой утомляемостью, повышенной раздражительностью, снижением внимания и памяти, эмоциональной лабильностью, нарушением сна;
- *гидроцефальный* — наблюдается чаще всего у детей, проявляется стойкой головной болью, которая сопровождается рвотой в утренние часы; на глазном дне и при проведении ЭхоЭГ определяют признаки внутричерепной гипертензии;
- *гипоталамический* — чаще наблюдается в молодом возрасте и характеризуется обменно-эндокринными нарушениями и вегетативно-висцеральными кризами.

Эти синдромы возникают как при легких, так и при тяжелых ЗЧМТ. Но при последних возможны также стойкие очаговые явления в виде двигательных, чувствительных и других неврологических синдромов. Одним из возможных последствий ушиба мозга является посттравматический арахноидит, который проявляется головной болью, рвотой, очаговой симптоматикой, соответствующей топике и распространению поражения. К наиболее тяжелым последствиям ушиба головного мозга относится травматическая эпилепсия. Проявляется она очаговыми или генерализованными приступами, которые, как правило, протекают односторонне. Типична судорожная готовность, подтвержденная ЭЭГ. Наблюдаются также изменения интеллектуально-мнестической и эмоционально-волевой сферы.

Таким образом, проблема ЗЧМТ остается достаточно актуальной для нашего общества. Современная диагностика и адекватное лечение в острый период помогают предотвратить необратимые нарушения и избежать негативных последствий травмы в отдаленный период.

Л.І. СОКОЛОВА, А.Н. ХОНДА

Неврологічні аспекти закритої черепно-мозкової травми

Розглянуто питання класифікації, патогенезу, особливостей клінічних проявів, діагностики та лікування різних клінічних форм закритої черепно-мозкової травми. Наведено неврологічні синдроми при струсі головного мозку, забоях різних ступенів тяжкості, здавленні мозку гематомами, дифузному аксональному пошкодженні. Наведено порівняльну оцінку додаткових діагностичних методів. Розглянуто принципи консервативного та хірургічного лікування. Наведено віддалені наслідки закритих черепно-мозкових травм.

Ключові слова: закрыта черепно-мозкова травма, класифікація, клініка, діагностика, лікування.

L.I. SOKOLOVA, A.N. HONDA

Neurological aspects of a closed craniocerebral injury

Problems of classification, pathogenesis, peculiarities of clinical manifestations, diagnostics and treatment of different clinical types of closed craniocerebral injury have been described in the lecture. Syndroms of the brain concussion, contusion of different severity types, haematoma compression and diffuse axon lesion are introduced. Comparative estimation of additional diagnostic methods is given. Principles of conservative and surgical treatment are viewed. Distinct consequences of a closed craniocerebral injury are cited.

Key words: closed craniocerebral injury, classification, clinic, diagnostics, treatment.



Г.Г. СКИБО, Т.М. КОВАЛЕНКО, І.О. ОСАДЧЕНКО,
О.М. ЦУПИКОВ, Т.А. ПІВНЕВА

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ

Структурні зміни в гіпокампі при експериментальній ішемії мозку

Ступінь ураження тканини мозку при ішемії залежить від її тривалості. Встановлено селективне пошкодження, відстрочена загибель пірамідних нейронів та активація глії в зоні СА1 гіпокампа при короткочасній ішемії.

Мета роботи — вивчення структурних змін нейронів та реакції гліальних клітин у зоні СА1 гіпокампа при експериментальній ішемії мозку в різні строки постішемичного періоду.

Матеріали та методи. Ішемію мозку моделювали у піщанок монгольських шляхом перетискання обох сонних артерій протягом 7 хвилин. Вивчали структуру нейронів та розподіл імуногістохімічно міченої глії в зоні СА1 гіпокампа через 15 хвилин, 2 години, 1, 3, 7, 14 і 30 діб після ішемії.

Результати. В перші години після ішемії спостерігалися зміни в структурі синаптичних терміналей, через одну добу з'являлись ознаки ураження тіл нейронів, з 3-ї по 7-у добу відбувалась відстрочена загибель більшості нейронів. Ці явища супроводжувались активацією та збільшенням кількості мічених астроцитів і мікрогліальних клітин, просторовим їх перерозподілом у різних шарах зони СА1 в різні строки постішемичного періоду. Максимальна гліальна реакція спостерігалась на 7—14-у добу після ішемії.

Висновки. Після ішемії в зоні СА1 гіпокампа виникали ранні зміни в синаптичних терміналях, що свідчить про високий ступінь синаптичної пластичності мозку при пошкодуючій дії ішемії — реперфузії. Після 7-хвилинної ішемії мозку на 3—7-у добу у зоні СА1 гіпокампа відбувалась відстрочена загибель нейронів, розвивався реактивний астрогліоз та різке збільшення кількості мікрогліальних клітин. Моделювання ішемії головного мозку у піщанок дає можливість вивчати механізми ішемичного ушкодження нервової тканини і тестувати фармакологічні агенти з метою оцінки їх нейропротекторних властивостей.

Ключові слова: ішемія мозку, зона СА1 гіпокампа, відстрочена загибель нейронів, астроцити, мікрогліальні клітини.

Протягом останніх десятиліть проблема гострого церебрального інсульту стала надзвичайно актуальною в усьому світі через високий рівень летальності, інвалідизації та соціальної дизадаптації хворих.

Ступінь ураження тканини мозку при ішемії насамперед залежить від її тривалості. Тривале припинення загального або локального кровотоку в мозку призводить до незворотних змін і загибелі клітин. Проте, якщо тривалість ішемичного впливу помірна, то в ураженій тканині мозку відбувається повільний процес «дозрівання» до інфаркту [10]. Якщо ішемія дуже короткочасна, то в тканині мозку не розвивається інфаркт взагалі. У такому випадку певні групи популяцій нейронів селективно пошкоджуються і руйнуються, виявляючи надзвичайну чутливість до ішемії. Доведено, що такі чутли-

ві нейрони містяться в гіпокампі, стріатумі та корі мозку.

Як об'єкт досліджень нами був обраний гіпокамп — структура мозку, відповідальна, як відомо, за процеси формування пам'яті та навчання. Ще два десятиліття тому було виявлено селективне зменшення кількості пірамідних клітин в СА1 зоні гіпокампа при короткочасній ішемії [10, 16]. Детальний аналіз часової залежності показав, що смерть нейронів є повільним процесом, який триває 2—3 дні до появи морфологічних ознак (відстрочена нейрональна смерть) [2, 9]. Явище відстроченої загибелі нейронів свідчить про те, що існує певний проміжок часу після ішемичного впливу, коли морфологічних змін ще немає, а зміни функціональних характеристик нейронів уже виявляються. В цей період потрібно застосовувати фармако-

логічну корекцію, яка дасть змогу перервати каскад ушкоджуючих процесів у нейронах, забезпечити повернення їх до нормального стану та запобігти відстроченій нейрональній загибелі.

У численних дослідженнях ішемічного впливу основна увага приділена вивченню загальних механізмів ушкодження та загибелі клітин, а модифікація нервових зв'язків та синаптичної морфології в ранні строки після ішемії залишилася практично поза увагою вчених. Є дані про здатність ішемізованої тканини гіпокампа до пластичних змін, що проявляються в рості волокон та реконструкції синаптичних терміналей [6, 11, 15]. Тому вивчення ранніх клітинних механізмів пошкодження мозку при ішемічному впливі є актуальним і має важливе значення для розробки способів фармакологічної корекції зазначеного ураження.

У контролі гомеостазу мозку та процесів регенерації нейронів беруть участь гліальні клітини — астроцити, які, як вважають [8], відіграють значну роль у зміні морфологічної пластичності гіпокампа після ішемічного пошкодження. При пошкодженнях мозку і, зокрема, при церебральній ішемії, спостерігається швидка активація астроцитарних і мікрогліальних клітин [21]. Було показано, що астроцити беруть активну участь у процесах виживання нейронів [14, 20]. Активовані мікрогліальні клітини, в свою чергу, продукують багато цитотоксичних агентів, які можуть відігравати значну роль як у підтриманні гомеостазу пошкоджених нейронів, так і при їх загибелі [14, 19].

До цього часу важливим і маловивченим залишається питання, яким чином активація гліальних елементів впливає на виживання чи смерть нейронів за несприятливих впливів на головний мозок.

Метою нашої роботи було вивчення динаміки структурних змін нейронів і реакції астро- та мікроглії в зоні CA1 гіпокампа при моделюванні порушення кровопостачання мозку.

Матеріали та методи

Дослідження гіпокампа проводили при моделюванні ішемії мозку у піщанок монгольських (*Meriones unguiculatus*). Цей вид тварин широко застосовують у наукових дослідженнях, оскільки будова кровоносної системи головного мозку цих тварин має специфічні особливості. Через недорозвинуте Вілізієве коло для створення моделі ішемії мозку цілком достатньо перетискання обох загальних сонних артерій без необхідності припинення кровотоку хребцевими артеріями [7].

При виконанні роботи ми дотримувалися принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин. Для оперативного втручання тварин попередньо наркотизували внутрішньом'язевим введенням каліпсола (75 мг/кг) та ксилазину (2 мг/кг), робили поперечний розтин шкіри на шії і тупе розшарування підшкірно-жирової тканини та м'язів з

наступним відпрепаруванням обох загальних сонних артерій. Під обидві судини підводили шовкові лігатури. Ішемію головного мозку спричиняли перетисканням (оклюзією) обох загальних сонних артерій за допомогою атравматичних мікрозатискачів протягом 7 хв з наступним їх зняттям та відновленням кровотоку (реперфузія). Тривалість постішемічного реперфузійного періоду становила 15 хв, 2 год, 1, 3, 7, 14 та 30 діб. Післяопераційну рану обробляли порошком стрептоциду, зашивали поліамідним шовним матеріалом і обробляли шкіру 5 % спиртовим розчином йоду. З метою взяття матеріалу для гістологічних досліджень тварин анестезували ефіром і проводили фіксацію мозку методом транскардіальної перфузії 4 % розчином параформальдегіду і 2,5 % розчином глютаральдегіду на 0,1 М фосфатному буфері, pH = 7,4. Робили поперечні зрізи виділеного гіпокампа завтовшки ~400 мк і дофіксували їх у цьому ж розчині 1,5 год, а потім у 1 % OsO₄ протягом 1 год. Тканину заливали в епоксидні смоли (Epon — Araldit) за загальноприйнятою методикою. Напівтонкі зрізи завтовшки ~1 мк, забарвлені толуїдиновим синім та крезилвіолетом, вивчали на світлооптичному рівні. Проводили морфометричний аналіз одержаних препаратів за допомогою комп'ютерної системи аналізу зображень Image Tool та Bioquant (R&M Biometrics, США). Підраховували відносну кількість нейронів, які вижили (були неушкодженими) в зоні CA1 гіпокампа на 1 мм довжини пірамідного шару [9] в різні строки після ішемії, порівняно з контролем. Ультратонкі зрізи завтовшки 50—70 нм, контрастовані в уранілацетаті та цитраті свинцю, вивчали за допомогою електронного мікроскопа JEM-100CX (Японія).

Для виявлення реакції астроглії на ішемічне пошкодження використовували імуногістохімічний метод забарвлення з використанням антитіл до гліального фібрилярного кислого білка (ГФКБ), який є специфічним маркером астроцитів. Для цього частину фіксованої тканини гіпокампа поміщали у парафін, потім депарафіновані зрізи мітили поліклональними кролячими антитілами, специфічними до ГФКБ (1:500) (Dako, Данія). Для виявлення реакції мікроглії використовували антитіла до мікроглії Iba-1 (1:750) (Wako, Японія). Вплив ендогенної пероксидази блокували 0,3 % розчином перекису водню. Зрізи інкубували в розчині первинних антитіл при 4 °C протягом 20 год і 12 год з вторинними кролячими антитілами, кон'югованими з пероксидазою хрину. Для візуалізації імуногістохімічного забарвлення використовували розчин діамінобензидину з додаванням 0,03 % перекису водню. Після забарвлення зрізи дегідрували і заливали полістиролом (Permount, США). Для кількісної оцінки реакції астроглії та мікроглії використовували індекс щільності (сумарна кількість мічених клітин, підрахована в кожному шарі середньої частини зони CA1 на 100 мкм² площини зрізу).

Результати та обговорення

У гіпокампі контрольних тварин пірамідні нейрони в зоні CA1 розташовувалися у вигляді довгого шару завширшки у 3—5 клітин, це дало можливість підраховувати за допомогою комп'ютерної системи аналізу зображень кількість тіл нейронів на одиницю довжини пірамідного шару, а саме: на 1 мм довжини [10]. Тіла нейронів містили велике світле округле ядро з добре розрізняваними одним чи двома ядерцями та вузьку смужку дещо темнішої цитоплазми навколо ядра (рис. 1). У контрольних тварин у зоні CA1 нараховували (203 ± 14) клітин на 1 мм її довжини.

Для моделювання порушення кровопостачання мозку у щижанок була обрана тривалість ішемічного періоду 7 хв на основі проведеного нами попереднього морфологічного аналізу [1], який показав, що після оклюзії сонних артерій саме протягом 7 хв виявлялась відстрочена на кілька діб (3—7) загибель нейронів у зоні CA1 гіпокампа. При цьому терміні ішемії початкові зміни в нейронах зони CA1 світлооптично виявлялись через одну добу після ішемії у вигляді незначного набрякання нейронів, просвітлення цитоплазми і збільшення об'єму клітин та їх ядер, але загибелі клітини не спостерігали. В подальші строки на перший план виходили некротичні зміни. Некроз окремих клітин

розпочинався з 3-ої доби і наростав до 7-ої. На 3-ю добу після оклюзії кількість неушкоджених нейронів у зоні CA1 становила близько 70 % від кількості нейронів у контрольних тварин. На 7-у добу кількість неушкоджених нейронів у цій зоні зменшувалася до (20 ± 6) клітин на 1 мм довжини зони CA1 гіпокампа, що становило всього 9,8 % від кількості нейронів у цій же зоні у контрольних тварин (рис. 2).

У віддалені строки після ішемії (14 і 30 діб) спостерігалось спустошення пірамідного шару в зоні CA1 через повне зникнення некротизованих нейронів, залишки яких фагоцитувались клітинами мікроглії.

Проведений у ранні строки реперфузії (15 хв) детальний аналіз ультраструктурних змін у зоні CA1 після 7-хвилинної ішемії не виявив змін у сомі нейронів, однак у дендритах і синаптичних терміналях зрідка спостерігались округлі вакуолі з електроннопрозорим вмістом, які, ймовірно є розширеними цистернами ендоплазматичного ретикулу. По 2-годинному інтервалі після ішемії наростала вакуолізація в терміналях у вигляді множинних мембранних структур неправильної форми. Змін у мітохондріальному апараті не спостерігались, окрім незначного просвітлення матриксу та розширення міжкритних проміжків.

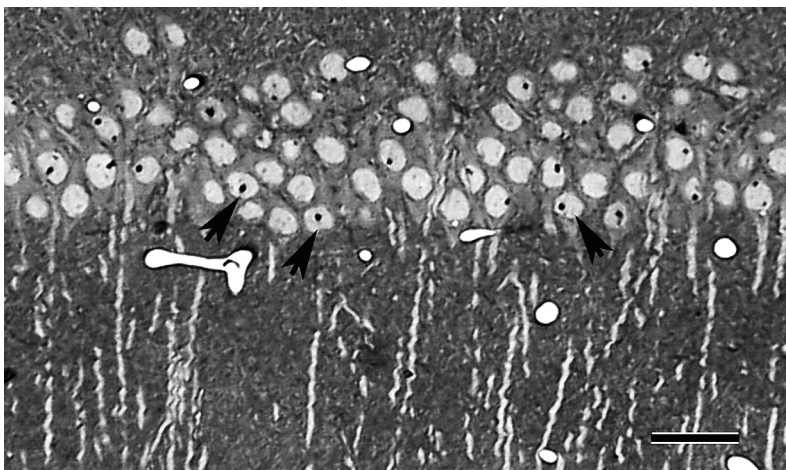


Рис. 1. Мікрофотографія фрагмента пірамідного шару нейронів у зоні CA1 гіпокампа контрольної тварини. Стрілками показані ядра пірамідних нейронів з темними ядерцями. Напівтонкий зріз, забарвлення толуїдиновим синім. Шкала 100 мкм

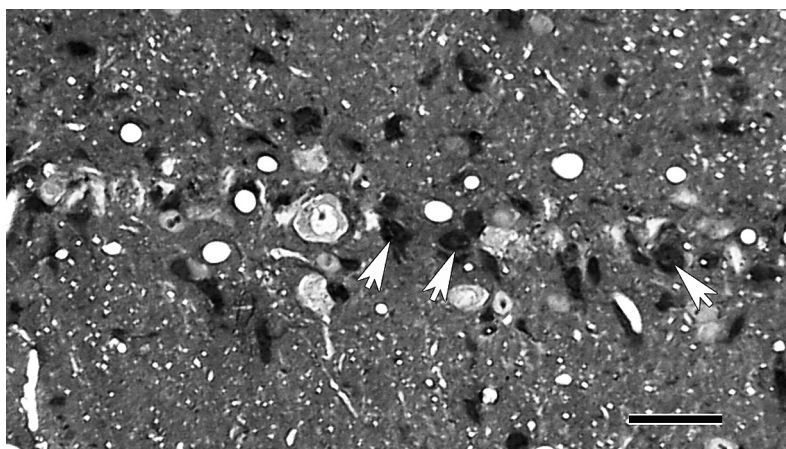


Рис. 2. Мікрофотографія фрагмента зони CA1 гіпокампа щижанки на 7-у добу після 7-хвилинної ішемії. Стрілками показані залишки загиблих нейронів пірамідного шару. Напівтонкий зріз, забарвлення толуїдиновим синім. Шкала 100 мкм

Через одну добу після оклюзії електронномікроскопічно виявлялися помірні зміни в пірамідних нейронах зони CA1 гіпокампа: просвітлення цитоплазми нейронів унаслідок їх набрякання та початкові прояви порушення структури мітохондрій, часткова фрагментація та вакуолізація цистерн ендоплазматичного ретикулуму і нагромадження гранул ліпофусцину. Ці зміни свідчили про недостатність енергетичного забезпечення нейронів, спричинену ішемією. Після першої доби спостерігалось значне просвітлення дендритів та дендритних шипиків, що може бути зумовлено їх набряканням.

Із збільшенням постішемичного терміну з 3-ї по 7-у добу в нейронах наростали явища деструкції — вакуолізація цитоплазми, значна осміофілія ядра та цитоплазми (рис. 3). Мембрани, як плазматичні, так і цитоплазматичні, руйнувались, відбувався лізис органел. Такі некробіотичні зміни призводили до загибелі нейронів. З 3-ї доби чітко прослідковувалась активація мікрогліальних клітин, які скупчувались навколо дегенеруючих нейронів та периваскулярно. В гліальних клітинах спостерігалися активація лізосомального апарату, локальний набряк цитоплазми, чітко виявлялась участь мікроглії в поглинанні та розщепленні дегенеруючих залишків нейронів. У мікросудинах спостерігався прогресуючий з часом периваскулярний набряк структур, що складають гематоенцефалічний бар'єр, головним чином, астроцитарних відростків.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що при 7-хвилинному терміні оклюзії та подальшій постішемичній реперфузії в зоні CA1 гіпокампа відбувалося відстрочене у часі прогресуюче ураження нейронів. І хоча нейрони цієї зони в цілому зберігали свою структурну цілісність протягом 1-ої доби після ішемічного впливу, вже на ранній стадії на ультраструктурному рівні спостерігалися чіткі зміни в синаптичних контактах.

Для виявлення на мікрофотографіях можливих структурних модифікацій синаптичних терміналей у stratum radiatum CA1 зони гіпокампа в умовах ішемії — реперфузії проводили морфометричний аналіз синапсів з чітко вираженим постсинаптич-

ним ущільненням. Підраховували загальну кількість синапсів на одиницю площі зрізу та відносну кількість різних типів синапсів: а) простих, б) перфорованих (з наявністю однієї або більше переривчастостей у постсинаптичному ущільненні (ПСУ) [5] та в) множинних (мультисинапсів) при наявності двох та більше окремих дендритних шипиків, які контактували з однією терміналлю [18].

Уже на 15-й хвилині реперфузії спостерігалось чітке збільшення відносної кількості синапсів з перфорованим ПСУ, яка продовжувала зростати. Крім того, частка множинних синапсів збільшувалась через 2 год реперфузії та знову поверталась до попередніх значень через 24 год після ішемії. Тобто, змінювалось співвідношення типів синапсів у бік перфорованих та мультисинапсів. Недавніми дослідженнями було показано, що синапси в певних умовах проявляють високий рівень функціональної та структурної пластичності [13]. Висловлено припущення, що перфоровані синапси можуть бути більш ефективними для синаптичної передачі, ніж прості [3]. Форма дендритних шипиків може змінюватися при змінах концентрації внутрішньоклітинного кальцію [17], а при індукції LTP можливе утворення нових типів синапсів [4].

Щодо ультраструктурної характеристики тканини гіпокампа у віддалені строки після ішемії, то було зафіксоване значне наростання патологічних змін на 7-у добу. В нейропелі stratum radiatum CA1 зони більшість становили дегенеруючі синапси. Спостерігалось нагромадження вакуолей і лізосом в постсинаптичних структурах, руйнування і лізис цитоскелетних елементів і мембран. Ці зміни, ймовірно, були пов'язані з пошкодженням тіл CA1 нейронів. У пресинаптичних терміналях зміни були менш вираженими, в них була збережена значна кількість синаптичних везикул.

Можна припустити, що ранні ультраструктурні зміни, які спостерігалися нами в синапсах після ішемії — реперфузії, утворюють сигнал, який може прогресивно поширюватися ретроградно від синапсів до клітинного тіла [12, 22], спричиняючи відстрочену нейрональну смерть у постішемичний період.

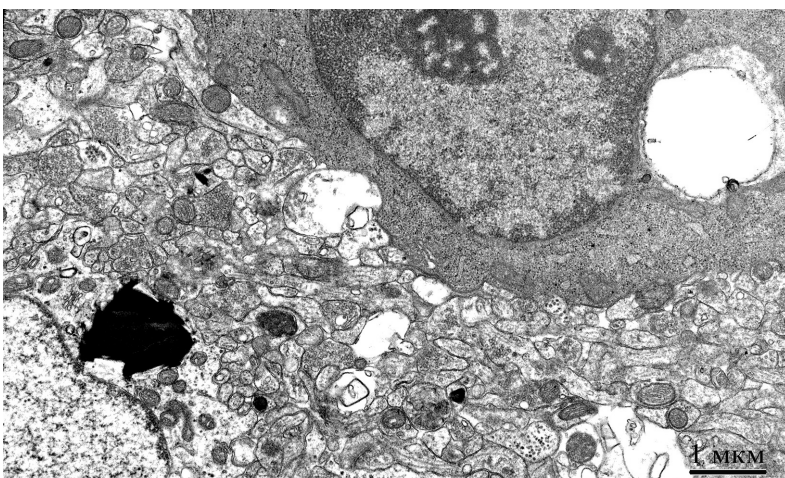


Рис. 3. Електронна мікрофотографія дегенеративних змін у нейропелі зони CA1 гіпокампа щіванки на 7-у добу після 7-хвилинної ішемії, нагромадження гранул ліпофусцину та вакуолізація нейронів і терміналей

Імуноцитохімічне дослідження показало, що ішемія зумовлювала значне збільшення кількості ГФКБ-позитивних астроцитів і Iba-1-позитивних мікрогліальних клітин порівняно з контролем. Вираженість індукованого ішемією збільшення імунореактивності астроцитів і мікроглії та їх локалізація в шарах гіпокампа значною мірою залежали від тривалості постішемичного періоду. Так, вже на 1-у добу після ішемії мічені астроцити виявлялися в усіх шарах нейропіля завдяки їх вираженій гіпертрофії, хоча їх кількість істотно не змінювалася. На 3-ю добу кількість мічених астроцитів помітно зростала майже в усіх шарах зони CA1, за винятком str. pyramidale. Збільшення було значним, майже втричі, в hilus (рис. 4), тоді як у str. radiatum, str. lacunosum-moleculare і str. moleculare збільшення щільності астроцитів становило 40—50 %. На 7-у добу кількість мічених астроцитів збільшувалася вдвічі в str. lacunosum-moleculare і в str. moleculare, зменшувалася в hilus. Максимальний ступінь реактивного астроцитозу в str. pyramidale спостері-

гався лише на 14-у добу після ішемії (збільшення в 2,4 разу порівняно з контролем). Слід зазначити, що кількість мічених астроцитів у str. radiatum протягом 3—14 діб після ішемії залишалась майже однаковою. На 30-у добу постішемичного періоду щільність локалізації мічених астроцитів у всіх шарах, крім str. pyramidale, поверталась до вихідних значень.

Таким чином, після ішемії в зоні CA1 гіпокампа мав місце реактивний астрогліоз, насамперед у hilus, де ця реакція була максимальною, у str. pyramidale цей процес відбувався з найбільшою затримкою.

Активована мікроглія виявлялась уже на 1-у добу після ішемії в усіх шарах зони CA1. На 3-ю добу втричі збільшувалася кількість мічених мікрогліальних клітин рівномірно майже в усіх шарах, а на 7-у — спостерігалось максимальне зростання їх кількості в str. pyramidale, (порівняно з контролем — у 60 разів) (рис. 5), яке зберігалось до 14-ї доби. На 30-у добу щільність локалізації мічених мікрогліальних клі-

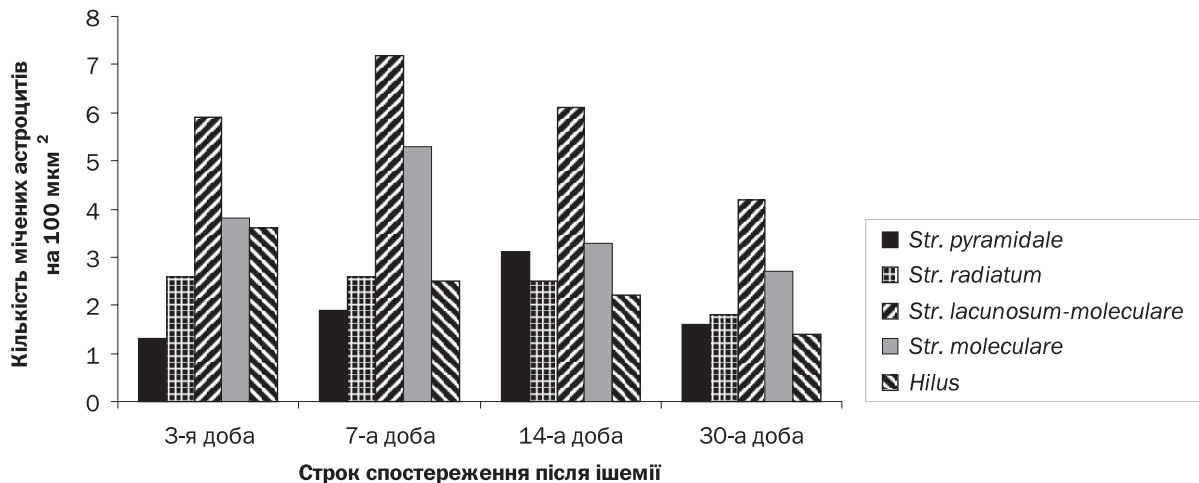


Рис. 4. Гістограма розподілу ГФКБ-позитивних астроцитів у зоні CA1 гіпокампа щанок після експериментальної ішемії мозку

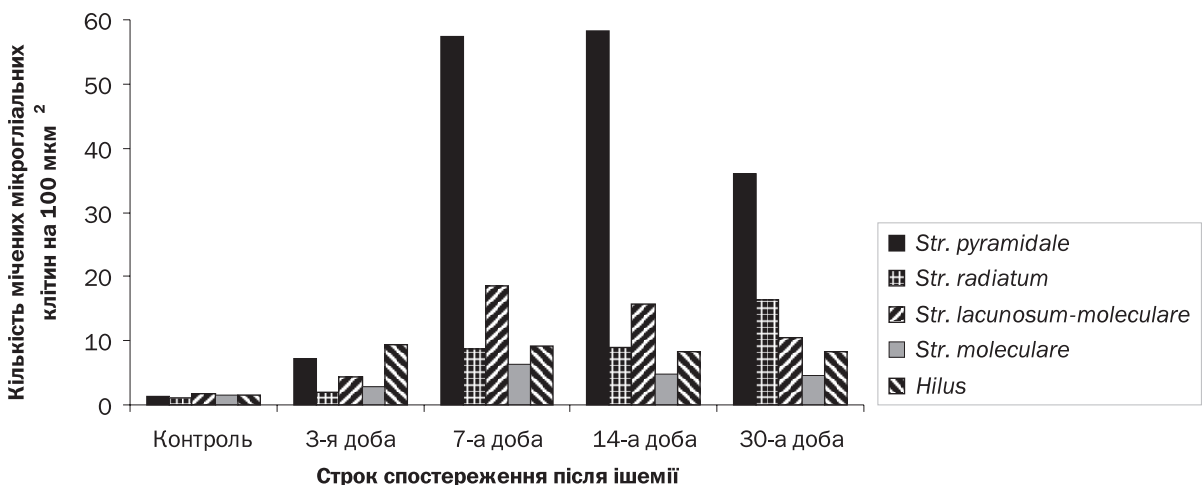


Рис. 5. Гістограма розподілу Iba-1-позитивних мікрогліальних клітин у зоні CA1 гіпокампа щанок після експериментальної ішемії мозку

тин зменшувалася майже вдвічі порівняно з 7-ю і 14-ю добою. Отже, динаміка змін кількості мікроглії в різних шарах зони CA1 гіпокампа піщанки після 7-хвилинної ішемії головного мозку характеризувалася чіткою специфікою, а саме: максимальне збільшення кількості мічених мікрогліальних клітин спостерігалось на 7—14-у добу в str. pyramidale, в зоні розташування тіл пірамідних нейронів.

Таким чином, наші дослідження із застосуванням моделі глобальної ішемії мозку показали, що першими ознаками реакції нервової тканини в перші години після ішемії є структурні зміни синаптичних терміналей; до кінця 1-ї доби реперфузії з'являються перші прояви ураження соми нейронів. До 3—7-ї доби ці порушення наростають, що призводить до відстроченої загибелі нейронів. Активізація та збільшення кількості мічених астроцитів і мікрогліальних клітин, а також просторовий їх розподіл у різних шарах зони CA1 у різні строки після ішемічного впливу тісно пов'язані з послідовною дегенерацією нейронів цієї зони. Максимальна гліальна реакція спостерігалась після остаточної загибелі нейронів зони CA1 гіпокампа, тобто на 7—14-у добу після ішемії.

Висновки

1. Дані проведених досліджень свідчать про те, що ранні прояви порушень у нервовій тканині при ішемічному впливі в зоні CA1 гіпокампа відбуваються в синаптичних терміналях, що вказує на високий ступінь синаптичної пластичності мозку при пошкодуючій дії ішемії — реперфузії.

2. Після 7-хвилинної ішемії мозку та подальшої реперфузії у зоні CA1 гіпокампа піщанок на 3—7-у добу відбувається відстрочена загибель нейронів, розвивається реактивний астрогліоз та різко зростає кількість мікрогліальних клітин.

3. Дослідження із застосуванням моделі двосудинної оклюзії судин головного мозку у піщанок відкриває широкі можливості для подальшого вивчення механізмів ішемічного ушкодження нервової тканини. Очевидно, що часовий інтервал між ішемічним впливом та появою морфологічних змін при відстроченій загибелі нейронів доцільно використовувати для тестування різноманітних фармакологічних агентів з метою запобігання пошкодженню та загибелі нейронів або зупинення цих процесів. Одержані результати є досить перспективними для практичної медицини.

Література

1. Коваленко Т.М., Осадченко І.О., Сможанік К.Г., Цупиков О.М. Структурні прояви нейропротекторної дії кверцетину щодо гіпокампу при експериментальній ішемії мозку // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.*— 2005.— № 1.— С. 50.
2. Скибо Г.Г. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга // *Патология.*— 2004.— Т. 1, № 1.— С. 22—30.
3. Edwards F.A. Anatomy and electrophysiology of fast central synapses lead to a structural model for long term potentiation // *Physiol. Rev.*— 1995.— Vol. 75.— P. 759—787.
4. Engert F., Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity // *Nature.*— 1999.— Vol. 399.— P. 66—70.
5. Geinisman Y., Morrell F., de Toledo-Morrell L. Axospinous synapses with segmented postsynaptic densities: a morphologically distinct synaptic subtype contributing to the number of profiles of «perforated» synapses visualized in random sections // *Brain Res.*— 1987.— Vol. 423.— P. 179—188.
6. Jourdain P., Nikonenko I., Alberi S., Muller D. Remodeling of hippocampal synaptic networks by a brief anoxia-hypoglycemia // *J Neurosci.*— 2002. Vol. 15.— P. 3108—3116.
7. Kato R., Araki T., Kogure K., Murakami N., Uemura K. Sequential cerebral blood flow changes in short-term cerebral ischemia in gerbils // *Stroke.*— 1990.— Vol. 21.— P. 1346—1349.
8. Kettenmann H., Ransom B.R. *Neuroglia.*— Oxford University Press, 2005.— P. 421—429.
9. Kirino T. Delayed neuronal death // *Neuropathol.*— 2000.— Vol. 20.— P. S95—S97.
10. Kirino T., Tamura A., Sano K. Selective vulnerability of the hippocampus to ischemia — reversible and irreversible types of ischemic cell damage // *Progress in Brain Res.*— 1985.— Vol. 63.— P. 39—58.
11. Kovalenko T., Osadchenko I., Nikonenko A. et al. Ischemia-induced modifications in hippocampal CA1 stratum radiatum excitatory synapses // *Hippocampus.*— 2006.— Vol. 16, N 10.— P. 814—825.
12. Liu C.L., Siesjo B.K., Hu B.R. Pathogenesis of hippocampal neuronal death after hypoxia-ischemia changes during brain development // *Neuroscience.*— 2004.— Vol. 127, N 1.— P. 113—123.
13. Luscher C., Nicoll R.A., Malenka R.C., Muller D. Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane // *Nature neuroscience.*— 2000.— Vol. 3.— P. 545—550.
14. Nedergaard M., Dirnagl U. Role of glial cells in cerebral ischemia // *Glia.*— 2005.— Vol. 50, N 4.— P. 281—286.
15. Nikonenko I., Jourdain P., Muller D. Presynaptic remodeling contributes to activity-dependent synaptogenesis // *J. Neurosci.*— 2003.— Vol. 23.— P. 8498—8505.
16. Schmidt-Kastner R., Freund T. F. Selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia. // *Neuroscience.*— 1991.— Vol. 40, N 3.— P. 599—636.
17. Segal I., Korkotian I., Murphy D.D. Dendritic spine formation and pruning: common cellular mechanisms? // *Trends Neurosci.*— 2000.— Vol. 23.— P. 53—57.
18. Sorra K.E., Harris K.M. Occurrence and three-dimensional structure of multiple synapses between individual radiatum axons and their target pyramidal cells in hippocampal area CA1 // *J. Neurosci.*— 1993.— Vol. 13.— P. 3736—3748.
19. Sugawara T., Lewen A., Noshita N. et al. Effect of global ischemia duration on neuronal, astroglial, oligodendroglial, and microglial reactions in the vulnerable hippocampal CA1 subregion in rats // *J. Neurotrauma.*— 2002.— Vol. 19, N 1.— P. 85—98.
20. Takuma K., Baba A., Matsuda T. Astrocyte apoptosis: implications for neuroprotection // *Progress in Neurobiol.*— 2004.— Vol. 72.— P. 111—127.
21. Trendelenburg G., Dirnagl U. Neuroprotective role of astrocytes in cerebral ischemia: focus on ischemic preconditioning // *Glia.*— 2005.— Vol. 50, N 4.— P. 307—320.
22. Weeks A.C., Ivancic T.L., Leboutillier J.C. et al. Unique changes in synaptic morphology following tetanization under pharmacological blockade // *Synapse.*— 2003.— Vol. 47.— P. 77—86.

Г.Г. СКИБО, Т.Н. КОВАЛЕНКО, І.А. ОСАДЧЕНКО, О.М. ЦУПИКОВ, Т.А. ПИВНЕВА

Структурные изменения в гиппокампе при экспериментальной ишемии мозга

Цель работы — изучение структурных изменений нейронов и реакции глиальных клеток в зоне СА1 гиппокампа при экспериментальной ишемии мозга в разные сроки постишемического периода.

Материалы и методы. Ишемию мозга моделировали у песчанок монгольских путем пережатия обеих сонных артерий в течение 7 минут. Изучали структуру нейронов и распределение иммуногистохимически меченной глии в зоне СА1 гиппокампа через 15 минут, 2 часа, 1, 3, 7, 14 и 30 суток после ишемии.

Результаты. В первые часы после ишемии наблюдались изменения в структуре синаптических терминалей, через одни сутки появились признаки повреждения тел нейронов, с 3-х по 7-е сутки происходила отсроченная гибель большинства нейронов. Эти явления сопровождались активацией и увеличением количества меченных астроцитов и микроглиальных клеток, пространственным их перераспределением в разных слоях зоны СА1 в разные сроки постишемического периода. Максимальная глиальная реакция наблюдалась на 7—14 сутки после ишемии.

Выводы. После ишемии в зоне СА1 гиппокампа возникали ранние изменения в синаптических терминалях, что свидетельствует о высокой степени синаптической пластичности мозга при действии ишемии — реперфузии. После 7-минутной ишемии мозга на 3—7-е сутки в зоне СА1 гиппокампа происходила отсроченная гибель нейронов, развивался реактивный астроглиоз и резко увеличивалось количество микроглиальных клеток. Моделирование ишемии головного мозга у песчанок дает возможность изучать механизмы ишемического повреждения нервной ткани и тестировать фармакологические агенты с целью оценки их нейропротекторных свойств.

Ключевые слова: ишемия мозга, зона СА1 гиппокампа, отсроченная гибель нейронов, астроциты, микроглиальные клетки.

G.G. SKIBO, T.N. KOVALENKO, I.A. OSADCHENKO, O.M. TSUPYKOV, T.A. PIVNEVA

Structural changes of hippocampus area after experimental ischemia of the brain

Purpose. To study the structural neuronal changes and the glial cell reaction in hippocampal CA1 area at different terms following experimental brain ischemia.

Methods. Brain ischemia was modelled in gerbils by clamping a. carotis on both sides for 7 minutes. The neuronal structure and distribution of immunolabeled glial cells in CA1 area were investigated after 15 min, 2 hours, 1, 3, 7, 14, 30 days following ischemia.

Results. Synaptic terminals structural changes were revealed in early period after reperfusion; the signs of neuronal damage - after 1 day. Delayed neuronal death was observed starting from 3 till 7 day. These events were accompanied by increase of labeled astrocytic and microglial cells number, their activation and spatial redistribution. Glial reaction maximum was observed at day 7-14 after ischemia.

Conclusions. Observed changes in synaptic terminals in CA1 hippocampal area gives an evidence to suggest high level of brain synaptic plasticity induced by ischemia-reperfusion. The delayed neuronal death, reactive astrogliosis and prominent increase in microglial cell number were observed in CA1 hippocampal area at day 3—7 following 7 min of ischemia. Brain ischemia in gerbils provides a suitable model for nervous tissue ischemic damage mechanisms studies and potential neuroprotective agents screening.

Key words: brain ischemia, hippocampal CA1 area, delayed neuronal death, astrocytes, microglial cells.



Н.И. ЛИСЯНЫЙ, Л.Н. БЕЛЬСКАЯ, О.В. МАРКОВА

Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова
АМН України, Київ

Функциональная активность фагоцитирующих клеток мозга при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите и его терапии клетками аллогенного головного мозга

Цель: изучение активности фагоцитирующих клеток (ФК) мозга на различных этапах развития экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ) и влияния различных субпопуляций клеток аллогенного головного мозга на течение энцефаломиелита у крыс.

Материалы и методы. Исследования проведены на 305 крысах-самках. Исследовали ткань головного мозга и селезенки крыс. ЭАЭ моделировали одноразовым введением в подушечки лап гомогената спинного мозга взрослых крыс с добавлением полного адьюванта Фрейнда. Коррекцию ЭАЭ проводили цельной суспензией клеток аллогенного головного мозга новорожденных крыс, нейрональнообогатщенной и глиальнообогатщенной клеточными фракциями (внутрибрюшинное введение на 12-е, 14-е, 16-е сутки после индукции энцефаломиелита) и клетками-предшественниками, полученными из головного мозга 18-суточных плодов. Группой сравнения служили животные с ЭАЭ без лечения

Результаты. Первые неврологические признаки заболевания отмечали на 7–9-е сутки индукции ЭАЭ. В период выраженных клинических проявлений (12-е, 20-е сутки после индукции ЭАЭ) статистически достоверно повышалась продукция фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) ФК мозга, а в период спонтанного выздоровления от острого эпизода ЭАЭ снижались продукция токсических молекул кислорода и ФНО- α цитокинсинтезирующая активность. Введение в брюшную полость крыс с ЭАЭ нейронально- или глиальнообогатщенных клеточных фракций разнонаправленно влияло на продукцию ФНО- α ФК мозга: введение нейрональнообогатщенной фракции достоверно уменьшало по отношению к группе сравнения уровень ФНО- α , зарегистрированный в супернатантах, полученных при культивировании ФК мозга, на 20-е и 40-е сутки наблюдений. Внутрибрюшинное введение глиальнообогатщенной клеточной фракции не облегчало тяжесть течения ЭАЭ и замедляло выздоровление животных.

Выводы. Активация ФК мозга выявлялась с 5-х суток после индукции ЭАЭ и сохранялась до 35-х суток, что значительно превышало период клинических проявлений заболевания. Введение нейрональнообогатщенной фракции, в отличие от глиальнообогатщенной, облегчало клиническое течение ЭАЭ у животных, тормозило цитокинсинтезирующую активность микроглии и инфильтрирующих ЦНС клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

Ключевые слова: экспериментальный аллергический энцефалит, фагоцитирующие клетки, нейрональные клетки.

Аутоиммунная патология ЦНС составляет значительную часть среди иммунозависимых заболеваний человека. Первое место в указанной категории болезней занимает рассеянный склероз (РС), представляющий серьезную медицинскую и

социальную проблему [2, 5, 6]. Несмотря на продолжительное изучение этиологии и патогенеза РС и его общепринятой экспериментальной модели — экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ), остается много нерешенных и

противоречивых вопросов. Существует значительный объем информации о системных иммунных изменениях. Однако местные иммунные процессы, а также процессы демиелинизации в головном мозге изучены недостаточно. Важную роль в местных иммунных реакциях и процессах миелиндеструкции играют фагоцитирующие, цитотоксические клетки, экстравазирующиеся из крови в мозг, резидентные активированные микроглиальные клетки, входящие в состав воспалительных инфильтратов ЦНС [17, 21] и в значительной степени обуславливающие тяжесть клинического течения ЭАЭ [14, 20]. Этим и объясняется повышенное внимание исследователей к изучению данной клеточной популяции и ее роли в патогенезе ЭАЭ.

Локальную продукцию множества токсических факторов и цитокинов, способствующих повреждению ткани ЦНС, последующий фагоцитоз фрагментов миелина активированными макрофагами и микроглиальными клетками считают основными эффекторными механизмами демиелинизации аксонов [18, 19]. В то же время фагоцитарно-метаболическая и цитокинсинтезирующая активность клеток в головном мозге, иммунной системе и селезенке изучена недостаточно.

Проблема лечения аутоиммунных демиелинизирующих расстройств центральной нервной системы, и в частности РС, остается нерешенной и требует дальнейших разработок. Одним из перспективных подходов к повышению эффективности лечения данной патологии, с учетом последних публикаций, может быть терапия фетальными тканями ЦНС, а также отдельными клеточными популяциями, в том числе и нейральными стволовыми клетками. Учитывая факт положительного эффекта эмбриональной нервной ткани в комплексном лечении различных патологий [8, 10], вызывает интерес использование клеток эмбриональной нервной ткани при аутоиммунных демиелинизирующих заболеваниях, а также изучение их влияния на патогенетические звенья данной патологии.

Цель работы — изучение активности фагоцитирующих клеток мозга на различных этапах развития ЭАЭ и влияния различных субпопуляций клеток аллогенного головного мозга на течение энцефаломиелита у крыс.

Материалы и методы

Исследования проведены на 305 крысах-самках массой (200 ± 15) г (разводка вивария Института нейрохирургии АМН Украины).

Материалом для экспериментальных исследований служила ткань головного мозга и селезенка крыс.

ЭАЭ моделировали одноразовым введением в подушечки лап крыс гомогената спинного мозга взрослых крыс (50 мг/100 г) с добавлением полного адьюванта Фрейнда [1]. Коррекцию ЭАЭ кры-

сам проводили цельной суспензией клеток аллогенного головного мозга новорожденных крыс, нейронально- и глиальнообогатенной клеточными фракциями (внутрибрюшинное введение на 12-е, 14-е, 16-е сутки после индукции энцефаломиелита), и клетками-предшественниками, полученными из головного мозга 18-суточных плодов в условиях длительного культивирования *in vitro* [7] (суспензию вводили однократно путем внутримозговой инъекции, на 5-е или 15-е сутки после индукции ЭАЭ). Обогащение суспензии клеток головного мозга нейронами или глией проводили с помощью ранее описанного метода [1], в основу которого положены биологические особенности данных клеточных популяций — адгезия к пластику. Животным группы сравнения вводили питательную среду. Наблюдение за клиническим течением заболевания осуществляли долгосрочно (до 3-х месяцев) с учетом нескольких критериев [7]. Течение заболевания оценивали в баллах: отсутствие видимых клинических проявлений — 0 баллов, сниженный тонус хвоста — 1, слабость или легкий паралич задних конечностей — 2, тяжелый паралич задних или всех четырех конечностей — 3, предсмертное состояние — 4, смерть — 5 баллов.

Иммунологические исследования проводили на 5, 12, 20, 35 и 70-е сут после индукции ЭАЭ.

Фагоцитирующие клетки (ФК) мозга выделяли в градиенте плотности (перколл) [17], мононуклеары селезенки — в градиенте фикол-верографина по общепринятой методике. Фагоцитарную активность клеток изучали в НСТ-тесте [3] и тесте люминол-зависимой хемилюминесценции [4]. Спонтанную и индуцированную продукцию фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в супернатантах определяли по цитолитическому действию на клетки мишени L-929 [9].

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с помощью программы «Microsoft Excel».

Результаты и обсуждение

Первые неврологические признаки заболевания крыс в наших экспериментах отмечали на 7—9-е сут после индукции ЭАЭ. Пик клинических проявлений наблюдался на 15—18-е сут (рис. 1).

К 35-м суткам у животных постепенно восстанавливался мышечный тонус и двигательная активность. На пике клинических проявлений 45 % животных имели степень тяжести 3—4 балла, 28,3 % — 1—2 балла, малосимптомное течение отмечено у 26,7 % крыс.

Динамическое исследование функциональной активности ФК мозга и мононуклеаров селезенки крыс после индукции ЭАЭ выявило значительные колебания изучаемых показателей. После индукции ЭАЭ на 5-е сутки отмечалось повышение фагоцитарной активности в НСТ-тесте (по продукции супероксидного аниона) макрофагов мозга и микрог-

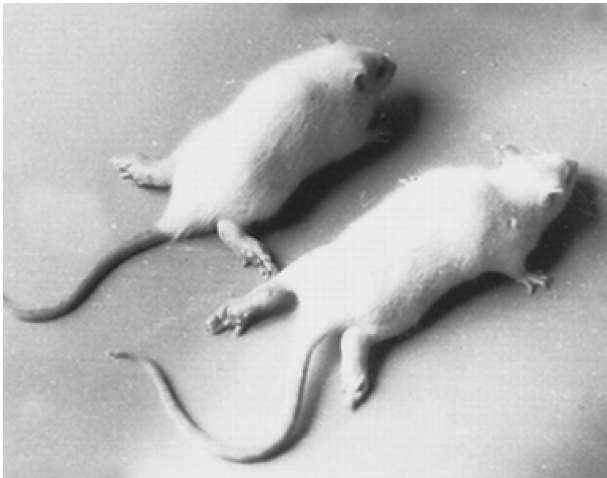


Рис. 1. Клинические проявления острого экспериментального аллергического энцефаломиелита у крыс. Степень тяжести 3 балла

лиальных клеток. В системном компартменте (селезенка) в этот срок наблюдения отмечено снижение ($p < 0,01$) спонтанной продукции супероксидного аниона ($(53,6 \pm 4,1)$ усл. ед. при контрольных показателях $(83,2 \pm 5,9)$ усл. ед.), что, по-видимому, объясняется миграцией в ранние сроки активно фагоцитирующих клеток в зону иммунизации.

В период манифестации клинических проявлений в мозге выявлена значительная активация фагоцитирующих клеток микроглии и инфильтрирующих лейкоцитов (табл. 1).

Повышение продукции супероксидного аниона и прооксидантов (гидроксильного радикала, перекиси водорода и гипохлорита) происходило за счет истощения функционально-метаболических резервов клеток, поскольку была снижена продукция токсических радикалов кислорода в ответ на дополнительный стимул — зимозан. Обнаруженные изменения продукции реактивных молекул кислорода в ЦНС можно объяснить тем, что после моделирования ЭАЭ в головном и спинном мозге формируется воспалительный клеточный инфильтрат с набором иммунокомпетентных клеток, которые способны, с одной стороны, непосредственно продуцировать токсические молекулы кислорода, а с

другой — влиять на интенсивность фагоцитоза клеток продукцией цитокинов, таких как интерферон гамма (ИНФ- γ) и ФНО- α [18,19].

В период клинических проявлений ЭАЭ (12-е, 20-е сутки после индукции энцефаломиелита) статистически достоверно ($p < 0,01$) повышается продукция ФНО- α фагоцитирующих клеток (ФК) мозга.

Высокий уровень продукции данного провоспалительного цитокина иммунокомпетентными клетками мозга может быть связан с активацией резидентных к синтезу ФНО- α макрофагов (микроглия, периваскулярные макрофаги), с инфильтрацией ткани мозга в данный период исследования гематогенными моноцитами-макрофагами, продуцирующими ФНО- α [13]. Следует отметить, что уровень ФНО- α , зарегистрированный в супернатантах фракции клеток, обогащенной микроглией, был в два раза выше, чем уровень продукции данного цитокина макрофагами мозга, что, по-видимому, можно объяснить влиянием на ФНО- α синтезирующей способности микроглии энцефалитогенных Т-клеточных клонов, которые накапливались в ткани мозга в данный период исследования и выделялись на градиенте плотности перколл. По нашему мнению, нельзя не учитывать участия антигенспецифических Т-лимфоцитов, поскольку, во-первых, в литературе описана экспрессия ФНО- α энцефалитогенными Т-клеточными клонами [16], во-вторых, активированные энцефалитогенные Т-клетки продуцируют ИНФ- γ , который повышает ФНО- α продуцирующую способность микроглиальных клеток [15], в-третьих, Т-клетки могут повышать уровень продукции ФНО- α микроглией посредством VLA-4 интегрин [12].

В период спонтанного выздоровления от острого эпизода ЭАЭ (35-е сутки после индукции) снижается продукция токсических молекул кислорода и ФНО- α цитокинсинтезирующая активность ФК мозга, но данные показатели остаются повышенными по сравнению с контрольными значениями, что, по-видимому, можно объяснить уменьшением количества антигенспецифических Т-лимфоцитов в мозге за счет апоптоза, а продукция ФНО- α , которая определяется в этот период исследования, оче-

Т а б л и ц а 1

Функциональная активность фагоцитирующих клеток (микроглии и инфильтрирующих лейкоцитов) мозга крыс в период клинических проявлений ЭАЭ ($M \pm m$)

Показатель	Сроки после индукции ЭАЭ		Контроль
	12-е	20-е	
Спонтанная продукция O_2^- , усл. ед.	69,7 \pm 4,5*	64,5 \pm 5,9*	27,7 \pm 1,9
Стимулированная продукция O_2^- , %	126,2 \pm 0,9*	140,7 \pm 13,5	182,8 \pm 11,4
Спонтанная ЛХЛ, имп/с	81,6 \pm 6,4*	77,2 \pm 6,8	37,9 \pm 2,5
Индекс активации на стимул, ЛХЛ	2,47 \pm 0,3	2,56 \pm 0,4*	6,34 \pm 0,7

Примечания: * Достоверна разница показателя относительно контроля ($p < 0,05$);
х достоверна разница показателя относительно контроля ($p < 0,01$).

Таблиця 2
Продукція ФНО- α фагоцитуючими клітками мозгу і мононуклеарами селезінки крис в різні строки після індукції ЕАЭ (М \pm т)

Срок після індукції ЕАЭ, сутки	Цитотоксическа активність ФНО- α , %	
	Мікроглія і інфільтруючі лейкоцити	Мононуклеари селезінки
5-е	5,2 \pm 0,6	17,8 \pm 1,5*
12-е	37,4 \pm 2,2*	21,4 \pm 3,6
20-е	25,9 \pm 1,6*	30,8 \pm 1,9
35-е	11,2 \pm 1,9	32,6 \pm 3,8
70-е	4,7 \pm 1,6	30,4 \pm 2,7
Контроль	2,9 \pm 0,3	28,7 \pm 3,1

Примечание. * Достоверность разницы показателя относительно контроля ($p < 0,01$).

видно, опосередується переважно мікроглією і макрофагами. Співпадіння в місцях в головному мозгу в віддалені строки після індукції ЕАЭ (70-е сутки) рівня синтезу ФНО- α до показателів інтактних тварин свідчить про затухання місцевого імунопатологічного процесу і, можливо, про повне звільнення тканини ЦНС від інфільтруючих гематогенних моноцитів-макрофагів.

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено певний зв'язок між рівнем продукції токсических молекул кисню, ФНО- α і етапом розвитку ЕАЭ.

С метою покращення ефективності лікування демієлінізуючих захворювань ЦНС і дослідження цілесобразності використання клітинної імунотерапії нами опробовано системне введення (внутрішньовентально) нез'єднаної суспензії кліток головного мозгу і фракцій, збагачених нейронами або глією, а також вивчено вплив внутрішньовентального введення даних популяцій на функціональну активність фагоцитуючих кліток мозгу. Цілесобразність безпосередньої трансплантації кліток головного мозгу (після тривалого культивування *in vitro*) в паренхіму ЦНС головного мозгу, на наше переконання, була обумовлена спробою концентрації лікувального ефекту кліток в місці тканинної деструкції.

Тричітратне внутрішньовентальне введення вихідної суспензії кліток головного мозгу новонароджених крис не супроводжалося суттєвими змінами тяжкості клінічного стану тварин порівняно зі станом крис групи контролю. Корегуючий ЕАЭ ефект був отриманий в разі використання неприлипаючої до пластику нейрональнозбагаченої клітинної фракції. Ефект полягав у зменшенні тяжкості перебігу ЕАЭ, т. є. після застосування нейрональної фракції ми вже не спостерігали випадків погіршення стану крис, в той час як в групі порівняння (криси з індуктованим ЕАЭ) продовжувала наростати тяжкість хвороби (рис. 2).

К 15—18-м суткам частка тварин з тяжкою хворобою 0—2 балла серед крис, яким вводили нейрональні клітки, становила 84 %, а в групі порівняння — 63 %. Перші ознаки поступового одужання тварин при застосуванні нейрональнозбагачених кліток ми спостерігали на 23-і сутки з моменту індукції, а в групі порівняння лише на 26—27-і сутки. Внутрішньовентальне введення прилипаючих до пластику кліток (гліобласти, астроцити, периваскулярні макрофаги, мікрогліальні клітки) суспензії головного мозгу новонароджених крис не полегшало перебігу ЕАЭ і затримувало одужання тварин (рис. 3).

На 35-і сутки частка крис з тяжкою ЕАЭ 3 балла серед лікуваних гліальнозбагаченої фракцією кліток головного мозгу була вдвічі більшою, ніж в групі порівняння. Тварини цієї групи почали одужувати тільки після 40-х суток.

Введення в вентральну порожнину нейронально або гліальнозбагачених клітинних фракцій

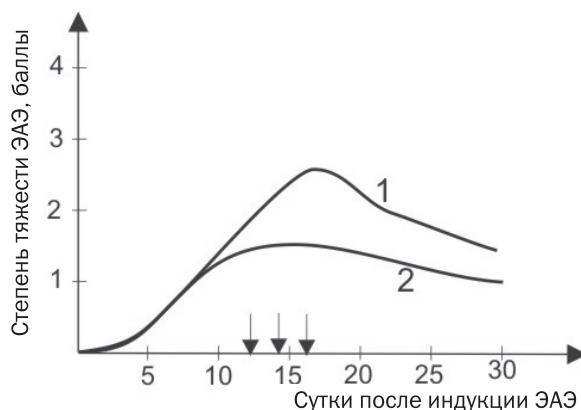


Рис. 2. Показатели состояния животных с ЭАЭ после внутрішньовентального введення нез'єднаної кліток головного мозгу новонародженої криси (↓ — строк проведення лікування):
 1 — перебіг ЕАЭ без лікування;
 2 — перебіг ЕАЭ після лікування

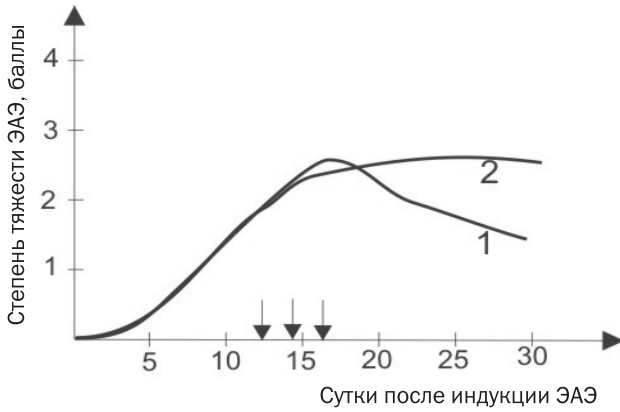


Рис. 3. Показатели состояния животных с ЭАЭ после внутрибрюшинного введения прилипающих к пластику клеток головного мозга новорожденной крысы (↓ — срок проведения лечения): 1 — течение ЭАЭ без лечения; 2 — течение ЭАЭ после лечения

крысам с ЭАЭ разнонаправленно повлияло на продукцию провоспалительного цитокина ФНО-α фагоцитирующими клетками мозга. Введение неприлипающих к пластику клеток (нейрональная фракция) головного мозга новорожденных животных достоверно ($p < 0,01$) уменьшило по сравнению с группой контроля (животные с ЭАЭ без лечения) уровень ФНО-α, зарегистрированный в супернатантах, полученных при культивировании фагоцитирующих клеток мозга на 20-е и 40-е сутки наблюдения (рис. 4).

Выявленные изменения в продукции ФНО-α могут иметь несколько объяснений: 1) возможно, введение нейронов способствует переключению иммунного ответа с Th₁-типа на Th₂-тип; 2) введение нейронов приводит к восстановлению микроглиально-нейрональных функциональных взаимосвязей, что обуславливает снижение активности микроглии и соответственно цитокинпродукции ФНО-α; 3) нельзя исключить, что введенные клетки могут влиять на клетки ЦНС через группу нейронов сенсорного пути, что приводит к изменениям непосредственно в ткани ЦНС. Введение глии значительно повысило уровень ФНО-α в супернатан-

тах фракции клеток, обогащенных микроглией, на 20-е и, особенно (в 2 раза), на 40-е сутки после индукции ЭАЭ по сравнению с группой нелеченных животных. По нашему мнению, введение глии или препятствует естественному освобождению ткани ЦНС от инфильтрирующих лейкоцитов, или вызывает активацию местного иммунопатологического процесса, который может быть связан с новой волной антигенспецифической реакции на миелин, поскольку глиальные клетки (микроглия, астроциты) обладают антигенпрезентирующими свойствами [11]. Также нельзя исключить, что клетки глии продуцируют своеобразный спектр цитокинов и монокинов, оказывающих непосредственное влияние на процесс миелиндеструкции или опосредованно влияющих на активность микроглии, что способствует утяжелению протекания ЭАЭ.

Непосредственная имплантация (одноразово) нейральных клеток-предшественников в паренхиму мозга в период развития пика клинических проявлений (15-е сутки после индукции ЭАЭ) не оказала выраженного лечебного эффекта по сравнению с группой контроля. При введении клеток-предшественников, полученных из головного мозга 18-суточных плодов крыс в условиях длительного культивирования *in vitro*, на 5-е сутки после индукции энцефаломиелита тяжесть ЭАЭ (в период пика клинических проявлений) была ниже у леченных животных, чем у животных группы сравнения (рис. 5).

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что использование клеточной терапии для лечения ЭАЭ крыс путем внутрибрюшинного введения нейрональнообогатенной суспензии клеток аллогенного головного мозга новорожденных животных обеспечивало положительное протекторное влияние на клиническое течение заболевания и супрессию развития иммунопатологических сдвигов в период развития острой фазы энцефаломиелита. Внутримозговое введение нейральных предшественников, полученных путем длительного культивирования фетальных клеток *in vitro*, облегчает тяжесть течения ЭАЭ. Полученные результаты важны для раскрытия механизмов лечебных эффектов фетальных тканей человека и

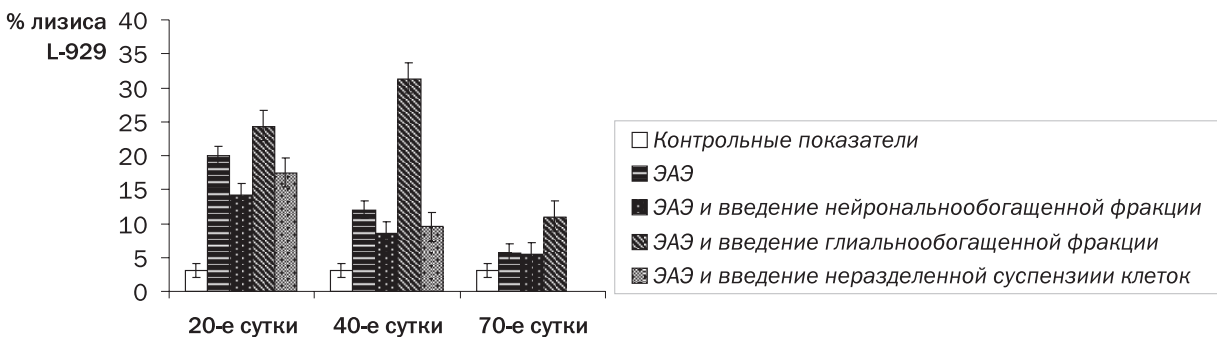


Рис. 4. Продукция ФНО-α микроглией и инфильтрирующими ЦНС лейкоцитами после коррекции ЭАЭ клетками аллогенного головного мозга новорожденных животных

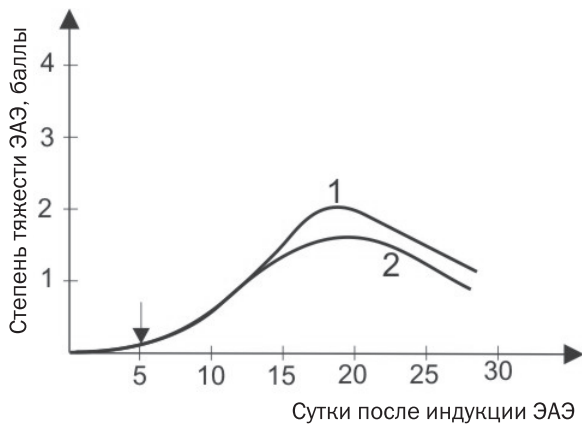


Рис. 5. Показатели состояния животных с ЭАЭ после внутримозгового введения суспензии НСК и клеток-прогениторов, полученных в условиях длительного культивирования (↓ — срок проведения лечения):
1 — течение ЭАЭ без лечения;
2 — течение ЭАЭ после лечения

животных и могут быть использованы для разработки способов клеточной и тканевой терапии аутоиммунных заболеваний.

Литература

1. Бельська Л.М. Вивчення активності фагоцитуючих клітин мозку при експериментальному алергічному енцефаломієліті та його корекції: Автореф. дис. ... канд. біол. наук.— К., 2003.— 20 с.
2. Гусев Е. И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеяный склероз.— М., 1997.— 463 с.
3. Гордиенко С.М. Сравнительная оценка результатов восстановления нитросинего тетразолия при микроскопическом и спектрофотометрическом варианте метода с различными солями тетразолия // Лабораторное дело.— 1983.— № 2.— С. 21—27.
4. Дамбаева С.В., Мазуров Д.В., Голубев Н.М., Пинегин Б.В. Влияние некоторых иммуномодуляторов на функциональную активность клеток периферической крови доноров // Иммунология.— 2000.— № 6.— С. 15—20.
5. Завалишин И.А., Головкина В.И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики.— М., 2000.— 639 с.
6. Лисяный Н.И. Иммунная система головного мозга.— К., 1999.— 216 с.
7. Лисяный Н.И., Маркова О.В., Бельская Л.Н. Применение нейральных стволовых клеток для лечения демиелинизирующих заболеваний // Нейрогенная дифференцировка стволовых клеток.— К., 2005.— 368 с.
8. Павленко В.В., Кутько И.И., Воробьева Т.М. Применение подкожных имплантаций специфической межвидовой эмбриональной нервной ткани у больных с резистентными формами шизофрении // Укр. вестн. психоневрол.— 1995.— Т. 5, Вып. 2 (6).— С. 249—252.
9. Рахмилевич А.Л., Мигдал Т.Л., Пелевина М.А. Продукция фактора некроза опухолей и интерлейкина-1 мононуклеарами периферической крови человека при стимуляции липополисахаридом и мурамилдипептидом in vitro // Иммунология.— 1989.— № 2.— С. 80—82.
10. Цимбалюк В.І., Сутковий Д.А., Троян О.І. Вплив трансплантації фетальної нервової тканини на активність процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у віддалений період експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми // Укр. журн. нейрохірургії.— 2001.— № 1.— С. 109—114.

Выводы

1. Активация фагоцитирующих клеток мозга выявлялась с 5-х суток после индукции ЭАЭ и сохранялась до 35-х суток, что значительно превышало период клинических проявлений заболевания.
2. Наиболее высокая фагоцитарная активность и ФНО-α продуцирующая способность макрофагов мозга и микроглии определялась в период клинических проявлений ЭАЭ.
3. Введение глиальнообогатщенной фракции взвеси клеток головного мозга активировало цитокиносинтезирующую активность микроглии и макрофагов мозга, что сопровождалось утяжелением клинического течения энцефаломиелита.
4. Введение нейроннообогатщенной фракции животным с ЭАЭ облегчало тяжесть клинического течения заболевания, тормозило цитокиносинтезирующую активность микроглии и инфильтрирующих ЦНС клеток моноцитарно-макрофагального ряда.
5. Внутримозговое введение нейральных предшественников, полученных путем длительного культивирования фетальных клеток in vitro, оказывает положительное протекторное влияние на клиническое течение заболевания.

11. Benveniste E.N. Cytokine actions in the central nervous system // Cytokine Growth Factor Rev.— 1998.— Vol. 9, N 3—4.— P. 259—275.
12. Fisch H., Gifford G. In vitro production of rabbit macrophage tumor cell cytotoxin // Int. J. Cancer.— 1983.— Vol. 32.— P. 105—110.
13. Chabot S., Williams G., Wee Yong V. Microglial Production of TNF- is induced by activated T Lymphocytes. Involvement of VLA-4 and inhibition by interferon1b // J. Clin. Invest.— 1997.— Vol. 100.— P. 604—612.
14. Meda L., Cassatella M., Szendrei G.et al. Activation of microglial cells by b-amyloid protein and interferon-g // Nature.— 1995.— Vol. 37.— P. 647—650.
15. Martiney J.A., Rajan A.J., Charles P.C.et al. Prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis by CN1-1493, F Macrophage-deactivating antigen // The J.— 1998.— Vol. 160.— P. 5588—5595.
16. Powell M.B., Mitchell D., Lederman J.et al. Lymphotoxin and tumor necrosis factor-a production by myelin basic protein specific T cell clones correlate with encephalitogenicity // Int. Immunol.— 1990.— Vol. 2.— P. 539—547.
17. Sedgwick D., Schwender S., Imrich H.et al. Isolation and direct characterization of resident microglial cells from the normal and inflamed central nervous system // Proc. Natl.Acad. Sci. USA.— 1991.— Vol. 88.— P. 7438—7442.
18. Smith K.J., Kapoor R, Felts PA. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species // Brain Pathol.— 1999.— Vol. 9 (1).— P. 69—92.
19. Smith M.E. Phagocytosis of myelin in demyelinating disease: a review // Neurochem Res.— 1999.— Vol. 24.— P. 261—268.
20. Tran E.H, Hoekstra K., van Rooijen N.et al. Immune invasion of the central nervous system parenchyma and experimental allergic encephalomyelitis, but not leukocyte ex-travasation from blood are prevented in macrophage-depleted mice // J. Immunol.— 1998.— Vol. 161.— P. 3767—3775.
21. White C. A., Mc Combe P.A., Pender M.P. The roles of Fas, Fas ligand and Bcl-2 in T cell apoptosis in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis // J. Neuroimmunol.— 1998.— Vol. 82.— P. 47—55.

М.І. ЛІСЯНИЙ, Л.М. БЕЛЬСЬКА, О.В. МАРКОВА

Функціональна активність фагоцитуючих клітин мозку при експериментальному алергічному енцефаломієліті і його терапії клітинами аллогенного головного мозку

Мета: вивчення активності фагоцитуючих клітин мозку на різних етапах розвитку експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) і впливу різних субпопуляцій клітин аллогенного головного мозку на перебіг енцефаломієліту в щурів.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на 305 щурах-самках. Досліджували тканину головного мозку і селезінки щурів. ЕАЕ моделювали одноразовим введенням у подушечки лап гомогенату спинного мозку дорослих щурів з додаванням повного ад'юванта Фрейнда. Корекцію ЕАЕ проводили цільною суспензією клітин аллогенного головного мозку новонароджених щурів, нейрональнозбагаченою і гліальнозбагаченою клітинними фракціями (внутрішньоочеревинне введення на 12-у, 14-у, 16-у добу після індукції енцефаломієліту) і клітинами-попередниками, отриманими з головного мозку 18-добових плодів. Групою порівняння були тварини з ЕАЕ без лікування.

Результати. Перші неврологічні ознаки захворювання відзначали на 7–9-у добу індукції ЕАЕ. У період виражених клінічних проявів (12-а, 20-а доба після індукції ЕАЕ) статистично вірогідно підвищувалася продукція фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП- α) ФК мозку, а в період спонтанного одужання від гострого епізоду ЕАЕ знижувалися продукція токсичних молекул кисню і ФНП- α цитокінсинтезуюча активність. Введення в черевну порожнину щурів з ЕАЕ нейронально- або гліальнозбагачених клітинних фракцій різноспрямовано впливало на продукцію ФНП- α ФК мозку: введення нейрональнозбагаченої фракції вірогідно зменшувало стосовно групи порівняння рівень ФНП- α , зареєстрований у супернатантах, отриманих при культивуванні ФК мозку, на 20-у і 40-у добу спостережень. Внутрішньоочеревинне введення гліальнозбагаченої клітинної фракції не полегшувало тяжкість перебігу ЕАЕ і сповільнювало видужання тварин.

Висновки. Активація ФК мозку виявлялася з 5-ї доби після індукції ЕАЕ і зберігалася до 35-ї доби, що значно перевищувало період клінічних проявів захворювання. Введення нейрональнозбагаченої фракції, на відміну від гліальнозбагаченої, полегшувало клінічний перебіг ЕАЕ у тварин, гальмувало цитокінсинтезуючу активність мікроглії і інфільтруючих ЦНС клітин моноцитарно-макрофагального ряду.

Ключові слова: експериментальний алергічний енцефаліт, фагоцитуючі клітини, нейрональні клітини.

N.I. LISYANYI, L.N. BELSKAJA, O.V. MARKOVA

Functional phagocyte cerebrum cells activity under experimental allergic encephalomyelitis and its therapy by means of allogenic cerebrum cells

Purpose: determination of phagocyte cerebrum cells activity under the different stages of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) development and influence of allogenic cerebrum different cells subpopulation on the encephalomyelitis course in rats.

Materials and methods. Clinical examinations of 305 female rats have been carried out. Rat's cerebrum and spleen tissues were examined. EAE was modeled by means of single administration of adult rats spinal cord homogenate with the addition of complete Freund's adjuvant into the rat's arm. EAE correction was carried out by means of neuronal enriched and glial enriched by cellular fractions (intra-abdominal administration on 12th, 14th, 16th days after encephalomyelitis induction) allogenic cerebrum undiluted cells suspension of new-born rats and precursor-cells obtained from the 18th days fetus cerebrum. Comparison group contained animals with EAE without treatment.

Results. First neurological manifestations were notified on 7th and 9th days of EAE induction. During the period of marked clinical manifestations (12th, 20th days after EAE induction) the production of alpha-tumor necrosis factor (TNF- α) by phagocyte cerebrum cells (PCC) increased, during the period of spontaneous convalescence of acute EAE episode the production of oxygen toxic molecules and TNF- α synthesis reduced. Intra-abdominal administration of neuronal enriched and glial enriched cellular fractions to rats with EAE influenced the TNF- α PCC production. In comparison with controlled group the administration of neuronal enriched cellular fractions decreased TNF- α level notified in supernatants obtained under PCC cultivation on 20th and 40th examination days. Intra-abdominal administration of glial enriched cellular fraction didn't relieve EAE severity course and retarded animals convalescence.

Conclusion. PCC activation has been marked since 5th day after EAE induction and has been preserved up to 35th days and it has significantly increased disease clinical manifestations period. In contrast to glial enriched fraction, neuron enriched fraction relieved EAE animals treatment, retarded microglia and central nervous system infiltrated cells of monocytic - macrophage line cytogenesis activity.

Key words: experimental allergic encephalitis, phagocyte cells, neuronal cells.



Є.Л. МАЧЕРЕТ¹, Г.М. ЧУПРИНА¹,
Р.В. СУЛІК¹, О.О. КОРКУШКО²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

² Медичний інститут Української асоціації народної медицини, Київ

Фітотерапія у комплексному лікуванні хворих з ішемією головного мозку

Мета: обґрунтувати ефективність застосування препарату Болюси Хуато (БХ) у комплексному лікуванні хворих із судинною патологією головного мозку.

Матеріали та методи. В обстеженні взяли участь 95 пацієнтів з початковими проявами недостатності мозкового кровообігу (ППНМК) і дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) I—II ст. і 52 хворих з наслідками ішемічного інсульту. 30 пацієнтів з хронічною ішемією мозку і 31 — з наслідками ішемічного інсульту приймали БХ у вигляді монотерапії, 23 хворих з ППНМК і ДЕ I—II ст. — у комплексі з методами рефлексотерапії. 63 пацієнта склали групу контролю.

Результати. За даними доплерографії, у пацієнтів дослідної групи після проведеного лікування спостерігалось статистично достовірне підвищення лінійної швидкості кровотоку, яке було більш вираженим у випадку комбінованого лікування з методами рефлексотерапії. За даними електроенцефалографії (ЕЕГ), реєструвалося наростання сумарного спектру альфа-активності, бета-1- і бета-2-активності, зниження сумарного спектру повільнохвильової активності. У пацієнтів з наслідками ішемічного інсульту після проходження 3-місячного курсу лікування комплексним нейрометаболітом БХ виявлено позитивну динаміку когнітивних порушень, зростання середнього сумарного бала, оціненого за допомогою Міні-Ментал тесту (MMSE) із $19,3 \pm 3,7$ до $22,9 \pm 2,1$ ($p < 0,05$). При дослідженні динаміки показників за допомогою реабілітаційного профілю активності, максимальний ефект спостерігався у профілях «спілкування», «ставлення до навколишнього середовища», «догляд за собою».

Висновки. Монотерапія нейрометаболітом Болюси Хуато дала позитивні результати у пацієнтів з початковими проявами недостатності мозкового кровообігу, дисциркуляторною енцефалопатією I—II ст., наслідками ішемічного інсульту. Найбільша ефективність препарату спостерігалася в групі хворих, які отримували препарат у комплексі з методами рефлексотерапії.

Ключові слова: фітотерапія, дисциркуляторна енцефалопатія, ішемічний інсульт.

Цереброваскулярна патологія є однією з найважливіших медико-біологічних і соціальних проблем людства. Частка цереброваскулярних захворювань у структурі серцево-судинної патології становить 30—50 %, а смертність від цих захворювань 20—40 % (близько 12 % загальної смертності населення). На жаль, нині спостерігається тенденція до зростання частоти і «помолодження» судинних захворювань головного мозку. Це зумовлено несприятливою економічною та екологічною ситуацією в країні, часто неадекватним лікуванням початкових форм зазначеної патології. Важливу роль у формуванні цереброваскулярної патології відіграє також соціальний чинник. Так, установлено, що у більшості економічно розвинених країн

Західної Європи та США рівень захворюваності на судинну патологію мозку і рівень смертності від інсультів мають стабільну тенденцію до зниження, тоді як в Україні ці показники протягом останніх двох десятиліть зростають і перевищують європейські у 2,5—3 рази [1, 4, 7—9].

Традиційні методи лікування та профілактики цереброваскулярних захворювань (провідне місце серед яких посідає фармакотерапія) є не досить ефективними, спричиняють низку небажаних ефектів (поліпрагмазія, алергізація, токсична дія), пов'язані зі значними фінансовими витратами для хворого і тому потребують перегляду. Найбільш доцільним, на нашу думку, є комплексний підхід до профілактики прогресування розладів мозкового

кровообігу, що ґрунтується на комбінуванні медикаментозних і немедикаментозних методів лікування. Серед останніх провідну роль відіграють методи рефлексотерапії (РТ) (насамперед лазеропунктура і голкорексотерапія) і китайська фітотерапія [2—7].

Для цереброваскулярних захворювань характерне мультисистемне враження соматичної сфери, що пов'язано з наявністю фонових і супутніх захворювань. Ослаблення регуляторно-трофічних впливів центральної нервової системи (ЦНС) на соматичну сферу призводить до зниження системної гемодинаміки і формування явищ хронічного ендотоксикозу, що значно ускладнює проведення фармакотерапії [4, 6, 7, 9].

Традиційна китайська медицина, що ґрунтується на тисячолітньому позитивному досвіді, розглядає головний мозок і систему його енергзабезпечення не окремо, а у комплексі взаємозв'язків з іншими органами та системами. Вважається, що розвиток патології кровообігу головного мозку може спричинятися дисфункціями різних систем, насамперед, «серця», «перикарду», «печінки», «нирок» [7].

Механізми ліквідації патології та відновлення нормального функціонування передбачають залучення зазначених вище систем. Диференційно впливати на них дозволяє стимуляція певних точок акупунктури і рефлексогенних зон, вибраних згідно з правилами традиційної китайської медицини, та призначення специфічних, часто багатокомпонентних фітопрепаратів. Правильно підібрані акупунктурні та фітотерапевтичні рецепти, на відміну від інших методів, можуть стати тим чинником, який, плавно діючи на механізми ауторегуляції мозкового кровообігу, може надати йому достатньої саногенетичної інерції для відновлення втраченої гармонії.

На особливу увагу при лікуванні хворих з цереброваскулярною патологією заслуговує комплексний препарат Болюси Хуато (БХ), що застосовується як у вигляді монотерапії, так і у комбінації з різними методами РТ [3, 5, 6, 7].

Препарат Болюси Хуато — це комплексний фітопрепарат з переважно ноотропною і вазоактивною дією, до складу якого входить десять лікарських рослин (ЛР) (тирлич крупнолистий, дереза китайська, дудник даурський, дудник китайський,

женьшень, любисток сичуаньський, офіопогон японський, софора японська, еводія лікарська, коричник китайський), а також активоване вугілля, яке надає пігулкам чорного забарвлення.

Перевагою застосування БХ у хворих з цереброваскулярною патологією є його багатокомпонентність, що забезпечує вплив на різні ланки патогенезу у випадку ішемії головного мозку за рахунок підтримання системної гемодинаміки, активації механізмів ауторегуляції церебрального та органного кровообігу, зниження ендотоксикозу внаслідок тривалої ентосорбції [3, 5, 6, 7].

Використання цього препарату, що не містить у своєму складі хімічних синтетичних компонентів, є особливо актуальним в умовах високої алергізації населення. Біологічно активні речовини екстрактів ЛР, що входять до складу препарату, позитивно впливають на функцію нервової та серцево-судинної систем, поліпшуючи кровообіг і функціональний стан головного мозку. Це супроводжується відновленням мікроциркуляції й активацією метаболічних процесів у тканинах мозку. Різні компоненти препарату зумовлюють легкий седативний, протисудомний, анагетичний ефекти, поліпшують когнітивні функції, виявляють антидепресивну дію [3, 5, 6, 7].

Окрім цього, ЛР, що входять до складу нейрометаболіту, істотно поліпшують коронарний кровообіг, плавно і рівномірно знижують загальний периферичний опір судин та артеріальний тиск. Компоненти препарату гальмують агрегацію тромбоцитів, виявляють гіполіпідемічну дію (знижують рівні тригліцеридів і загального холестерину плазми крові, гальмують утворення холестерину у печінці) [3, 5, 6, 7].

Метою нашої роботи було обґрунтування ефективності застосування препарату Болюси Хуато у комплексному лікуванні хворих із судинною патологією головного мозку.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 147 хворих із цереброваскулярною патологією, серед яких 95 з початковими проявами недостатності мозкового кровообігу (ППНМК) і дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) I—II ст., а також 52 пацієнти з наслідками ішемічного інсульту. З них 84

Т а б л и ц я 1

Розподіл хворих із цереброваскулярною патологією залежно від виду лікування

Клінічна форма	Основна група (n = 84)		Група контролю (n = 63) Традиційна медикаментозна терапія
	Препарат БХ у вигляді монотерапії (I група)	Препарат БХ у комплексі з методами РТ та іншими видами лікування (II група)	
ППНМК	21	7	15
ДЕ I—II ст.	9	16	27
Наслідки ішемічного інсульту	31	—	21
Усього	61	23	63

хворі отримували препарат БХ (61 — у вигляді монотерапії, 23 — у комплексі з методами РТ), а 63 — традиційну медикаментозну терапію (група контролю; табл. 1).

У дослідженні були використані такі методи: клініко-неврологічне дослідження, електроенцефалографія (ЕЕГ), ультразвукова доплерографія (УЗДГ), аналіз варіабельності серцевого ритму, нейропсихологічне дослідження (шкала САН, тест «трійки», тест «10 слів», тест міні-ментал (Mini-Mental State Examination)). Хворим з наслідками ішемічного інсульту проводили також оцінку порушення життєдіяльності та соціальної активності за допомогою реабілітаційного профілю активності (rehabilitation activities profile).

При проведенні клініко-неврологічного обстеження у пацієнтів було виявлено низку супутніх захворювань і синдромів ураження нервової системи (табл. 2).

При клініко-неврологічному обстеженні у хворих I та контрольної груп до лікування превалювали пірамідний, кохлеовестибулярний синдроми, когнітивні порушення. Найчастішим супутнім захворюванням була артеріальна гіпертензія у поєднанні із атеросклерозом. Велика частота діагностування цих синдромів корелює із структурою клінічних форм, що спостерігаються у даних групах. У II групі найчастіше зафіксовано кохлеовестибулярні, емоційно-вольові та вегето-судинні розлади у вигляді відчуття дискомфорту, головного болю, головокружіння, шуму, дзвону в голові, зорових розладів у вигляді мерехтіння мушок та фотопсій, нестійкості при ході, когнітивні порушення, зниження працездатності.

Функціональний стан магістральних судин голови в інтракраніальному відділі вивчали методом транскраніальної доплерографії (ТКДГ) за допомогою апарату «Сономед-300». Визначали напрямок кровотоку, його максимальну (МШК) та середню (СШК) швидкість в інтракраніальних судинах, пульсовий індекс, коефіцієнт асиметрії.

Електроенцефалографічне дослідження проводили за допомогою багатофункціонального комплексу «Нейрон - Спектр» (Росія).

Хворі I та II груп отримували препарат БХ протягом трьох місяців:

- пацієнти з ППНМК, ДЕ — 12 пігулок двічі на день;

- пацієнти з наслідками гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) — 24 пігулки двічі на день.

Хворі II групи водночас отримували курс лікування з використанням методів РТ (акупунктура, лазеропунктура, полісегментарна електрорефлексотерапія).

Результати та обговорення

У результаті лікування у хворих усіх трьох груп спостерігалася позитивна динаміка скарг та неврологічної симптоматики, що підтверджено даними клініко-інструментальних та нейропсихологічних методів дослідження.

Суб'єктивно у пацієнтів зменшилась вираженість і частота випадків головного болю, головокружіння, шуму та дзвону у голові та вухах, втомлюваності, покращилась пам'ять, зменшилася тривожність, емоційна лабільність.

Проведене нейропсихологічне дослідження у хворих з ДЕ і ППНМК виявило поліпшення психомоторних та мнестичних (тест «трійки», проба з 10 словами) функцій. Окрім цього, у багатьох пацієнтів I й II груп спостерігалось значне поліпшення настрою, зниження тривожності, зменшення емоційної лабільності порівняно з групою контролю (тест САН).

При аналізі когнітивних порушень у хворих із наслідками ішемічного інсульту за допомогою мініментал тесту (MMSE) оцінювались такі параметри, як пам'ять, увага, сприйняття, орієнтація. У 21 пацієнта при первинній оцінці за цими показниками виявлено зниження когнітивних функцій із середнім балом $19,3 \pm 3,7$ ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 2

Частота виявлених синдромів ураження нервової системи і супутніх захворювань у групах хворих

Синдроми ураження і супутні захворювання	I група (n = 61)	II група (n = 23)	Група контролю (n = 63)
Синдроми			
Кохлеовестибулярний	19 (31,2 %)	9 (39,1 %)	19 (30,2 %)
Цефалічний	17 (27,9 %)	10 (43,5 %)	17 (27,0 %)
Астеноневротичний	16 (26,2 %)	7 (30,4 %)	14 (22,2 %)
Вегето-судинна дистонія	6 (9,8 %)	3 (13,0 %)	12 (19,1 %)
Церебростенічний	4 (6,6 %)	2 (8,7 %)	8 (12,7 %)
Пірамідний	37 (60,7 %)	7 (30,4 %)	28 (44,4 %)
Супутні захворювання			
Остеохондроз шийного відділу хребта	29 (47,5 %)	11 (47,8 %)	19 (30,2 %)
Артеріальна гіпертензія	36 (59,0 %)	13 (56,5 %)	26 (41,3 %)
Ішемічна хвороба серця	28 (45,9 %)	5 (2,2 %)	23 (36,5 %)

Після проходження 3-місячного курсу лікування комплексним нейрометаболітом Болюси Хуато спостерігалася позитивна динаміка, середній бал за шкалою MMSE в цій підгрупі збільшився до $22,9 \pm 2,1$ ($p < 0,05$), практично наблизившись до норми. Таке зростання сумарного балу реєструвалося здебільшого за рахунок поліпшення сприйняття й пам'яті, і меншою мірою за рахунок уваги, що, можливо, зумовлено деякою складністю даного завдання.

Для з'ясування ступеня порушення життєдіяльності та соціальної активності у хворих з наслідками ГПМК ми скористалися методикою визначення реабілітаційного профілю активності. Проводили оцінку п'яти сфер діяльності (спілкування, мобільність, догляд за собою, зайнятість, ставлення до навколишнього середовища) до і після прийому препарату. Міжпрофільна динаміка в досліджуваній категорії пацієнтів характеризувалася неоднорідністю. Так, максимальний ефект спостерігався у профілях «спілкування», «ставлення до навколишнього середовища», «догляд за собою», тоді як у профілях «мобільність» та «зайнятість» він був мінімальним (рисунок). Якщо порівняти структури кожного з профілів із показниками динаміки за ними після лікування, то позитивний ефект нейрометаболіту БХ стає очевидним. Найбільш швидкий і виражений вплив препарату спостерігався здебільшого у психоемоційній сфері, що сприяло поліпшенню комунікативних можливостей пацієнтів та їх соціальної адаптації. Дещо меншим було відновлення функцій, пов'язаних із вогнищевими змінами головного мозку, що, ймовірно, зумовлено задіянням механізмів компенсації та є більш складним і тривалим процесом.

Курс лікування у хворих усіх трьох груп спричинив незначний регрес органічної неврологічної симптоматики: зменшилась вираженість симптомів орального автоматизму, інтенсивність порушень черепно-мозкової іннервації, вираженість вестибулярного синдрому.

Результати статистичної обробки даних свідчать, що БХ більш виражено позитивно вплинув на

параметри неврологічного статусу і низку суб'єктивних симптомів (головний біль, головокружіння, шум у голові, фотопсії, параметри вегетативного статусу, координаторної сфери).

У пацієнтів з ДЕ і ППНМК найбільший ефект від препарату спостерігали у випадках комплексного застосування БХ і методів РТ. Так, у деяких хворих II групи, в яких мала місце комбінація декількох захворювань (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, остеохондроз хребта і ДЕ або ППНМК), у процесі лікування вдалося досягнути стійкої стабілізації артеріального тиску, значно поліпшити когнітивні функції та працездатність, ліквідувати кардіалгію.

Усім пацієнтам проведено ультразвукову доплерографію судин головного мозку. Виявлені порушення мозкового кровотоку при первинному огляді здебільшого характеризувались зниженням перфузії крові у мозкових судинах. Після проведеного лікування спостерігалось зростання швидкісних характеристик кровотоку досліджуваними артеріями в обох групах порівняно з вихідними даними (табл. 3). Зростання лінійної швидкості кровотоку в пацієнтів I групи з діагнозом ДЕ або ППНМК на тлі проведеної терапії було дещо нижчим порівняно з хворими II групи, що лікували БТ у комплексі з методами РТ.

Позитивний вплив проведеної терапії підтверджений тенденцією до нормалізації основних ритмів ЕЕГ. У хворих обох груп на тлі проведеного лікування реєструвалося наростання сумарного спектру альфа-активності (здебільшого у лобній і скроневих ділянках), бета-1- (переважно в центральній ділянці) і бета-2-активності (здебільшого у скроневих і центральній ділянках). Середні значення сумарного спектру тета- і дельта-активності знизилось на тлі лікування. Найбільша динаміка реєструвалась у скроневій, лобній і тім'яній ділянках. Середня величина зниження тета- і дельта-активності була більшою в II групі порівняно з I, що, ймовірно, зумовлено відмінностями в структурі цереброваскулярної патології, а також комбінованим лікуванням із застосуванням методів РТ.

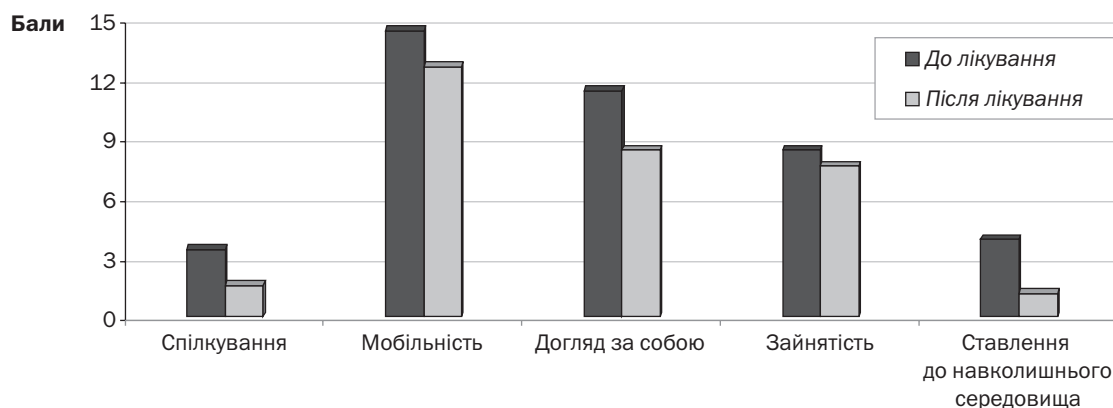


Рисунок. Динаміка показників реабілітаційного профілю активності до і після лікування БХ

Т а б л и ц я 3

Динаміка швидкісних характеристик мозкового кровотоку на тлі лікування комплексним нейрометаболітом Болюси Хуато

Артерія	Час проведення дослідження	I група				II група		p
		Наслідки ГПМК		ДЕ / ППНМК		Права півкуля	Ліва півкуля	
		Уражена півкуля	Інтактна півкуля	Права півкуля	Ліва півкуля			
Передня мозкова	До лікування	31,4 ± 1,7 [#]	42,2 ± 2,4	44,7 ± 2,6	41,8 ± 3,1	45,1 ± 3,6	43,2 ± 3,3	0,05 [#]
	Після лікування	40,8 ± 3,4 ^{**}	46,7 ± 2,8	49,0 ± 3,2*	51,3 ± 4,1*	52,4 ± 5,3*	50,6 ± 5,2*	0,05* 0,05 [#]
Середня мозкова	До лікування	49,9 ± 2,9 [#]	63,4 ± 3,2	67,2 ± 4,0	68,5 ± 4,1	62,7 ± 4,9	66,2 ± 5,3	0,001 [#]
	Після лікування	55,0 ± 3,8 ^{**}	68,7 ± 4,1	70,8 ± 5,4*	72,3 ± 5,1*	69,4 ± 4,7*	73,1 ± 6,0*	0,05* 0,001 [#]
Задня мозкова	До лікування	34,3 ± 4,1 [#]	33,6 ± 3,9	42,3 ± 3,6	39,0 ± 2,8	35,5 ± 2,2	36,1 ± 3,1	0,05 [#]
	Після лікування	41,5 ± 3,7*	40,2 ± 3,2	44,1 ± 4,0*	39,9 ± 3,6	37,3 ± 3,3	38,0 ± 4,1	0,05* 0,05 [#]
Хребцева	До лікування	27,6 ± 1,6 [#]	34,7 ± 1,3	35,1 ± 0,8	36,2 ± 2,3	33,0 ± 2,8	38,6 ± 1,6	0,05 [#]
	Після лікування	31,4 ± 1,8 ^{**}	37,2 ± 2,3	39,6 ± 2,6*	41,3 ± 2,9*	42,4 ± 3,0*	45,2 ± 2,7*	0,05* 0,05 [#]
Внутрішня сонна	До лікування	48,6 ± 3,2 [#]	51,3 ± 3,7	54,0 ± 4,3	52,9 ± 4,2	53,8 ± 4,6	55,7 ± 4,1	0,05 [#]
	Після лікування	53,8 ± 4,3 ^{**}	57,8 ± 3,8	63,2 ± 5,2*	59,1 ± 4,8*	61,2 ± 4,1*	66,3 ± 4,3*	0,05* 0,05 [#]
Очна	До лікування	49,3 ± 3,2		52,7 ± 4,6		53,0 ± 3,8		
	Після лікування	54,2 ± 3,0*		58,4 ± 2,9*		60,1 ± 2,6*		0,05*

Примітка. * Порівняно з показниками до лікування; # порівняно з інтактною півкулею.

Результати аналізу варіабельності серцевого ритму в групі пацієнтів, які отримували БХ, свідчили про збільшення загальної потужності спектру (TP) за рахунок височастотного компоненту (HF) (підвищення парасимпатичної активності), зниження амплітуди низькочастотних (LF) та дуже низькочастотних (VLF) коливань.

Таким чином, проведено дослідження показало, що препарат БХ виявляє позитивну дію при всіх досліджуваних нами клінічних формах цереброваскулярної патології та є ефективним як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з методами рефлексотерапії.

Висновки

1. До комплексу лікувальних заходів у хворих із судинною патологією головного мозку доцільно включати фітотерапію та рефлексотерапію.

2. Препарат Болюси Хуато позитивно впливає на когнітивні функції пацієнтів з початковими проявами недостатності мозкового кровообігу, дис-

циркуляторною енцефалопатією I—II ст. та у відновний період ішемічного інсульту, а також має антидепресивний ефект.

3. На тлі лікування досліджуваним препаратом у хворих з наслідками ішемічного інсульту відбувається нормалізація життєдіяльності, поліпшується соціальна адаптація.

4. Болюси Хуато поліпшує мозкову гемодинаміку, про що свідчить підвищення швидкісних показників кровотоку і зменшення міжпівкульової асиметрії, підтверджені даними УЗДГ.

5. Терапія комплексним нейрометаболітом Болюси Хуато сприяє стабілізації стану функціональної активності головного мозку за рахунок зменшення амплітуди ЕЕГ і зростання її частоти, тобто відносна спектральна потужність альфа- і бета-ритмів зростає, а повільнохвильової активності дельта- і тета-діапазонів — зменшується.

6. Препарат Болюси Хуато безпечніший у застосуванні при досліджуваних патологічних станах і в більшості випадків добре переноситься.

Література

1. Ворлоу Ч.П., Денис М.С., ван Гейн Ж., и др. Инсульт: Практик. руководство для ведения больных / Пер. с англ. — СПб: Политехника, 1998. — 629 с.

2. Мачерет Е.Л., Коркушко А.О. Основы традиционной китайской медицины в рефлексотерапии. — К.: ДІА, 2005. — 397 с.
3. Мачерет Е.Л., Чуприна Г.М., Сулик Р.В. Использование комплексного фитопрепарата «Болюсы Хуато» в лечении цереброваскулярной патологии / Матер. наук.-практ. конф. з міжна-

- родною участю «Теоретичні та клінічні аспекти рефлексотерапії і нетрадиційної медицини». — К., 2005. — С. 15—20.
4. Мачерет Є.Л., Коркушко О.О., Чуприна Г.М. Обґрунтування використання інфрачервоного лазерного випромінювання для лікування хворих з наслідками перенесеної черепно-мозкової травми // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. — К.: КМАПО, 1998. — Вип. 7, кн. 1. — С. 448 — 457.
 5. Мачерет Є.Л., Паламарчук І.С., Коваленко О.Є. та ін. Атеросклеротична дисциркуляторна енцефалопатія (диференційний підхід до лікування): Практик. посібник. — К., 2005. — 92 с.
 6. Мачерет Є.Л., Сулік Р.В., Паламарчук А.Л., Паламарчук І.С. Дослідження ефективності застосування «Болюси Хуато» у відновному періоді ішемічного інсульту // Міжнар. неврол. журн.— 2005.— № 3.— С. 90.
 7. Мачерет Є.Л., Сулік Р.В., Чуприна Г.М. Дослідження ефективності застосування «Болюси Хуато» при підтипах ішемічного інсульту / Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Теоретичні та клінічні аспекти рефлексотерапії і нетрадиційної медицини». — К., 2005. — С. 172—174.
 8. Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Семин Т.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга.— СПб: Гиппократ, 2003.— 158 с.
 9. Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения. — Н. Новгород: НГМА, 2000. — 435 с.

Е.Л. МАЧЕРЕТ, Г.Н. ЧУПРИНА, Р.В. СУЛИК, А.О. КОРКУШКО

Фитотерапія в комплексном леченні больних с ишемией головного мозга

Цель: обосновать эффективность применения препарата Болюсы Хуато (БХ) в комплексном лечении больных с сосудистой патологией головного мозга.

Материалы и методы. В обследовании приняли участие 95 пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК) и дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I—II ст. и 52 больных с последствиями ишемического инсульта. 30 пациентов с хронической ишемией мозга и 31 — с последствиями ишемического инсульта принимали БХ в виде монотерапии, 34 больных с НПНМК и ДЭ I—II ст. — в комплексе с методами рефлексотерапии. 63 пациента составили группу контроля.

Результаты. По данным доплерографии, у пациентов опытной группы после проведенного лечения наблюдалось статистически достоверное повышение линейной скорости кровотока, более выраженное в случае комбинированного лечения с методами рефлексотерапии. По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ), регистрировалось нарастание суммарного спектра альфа-активности, бета-1- и бета-2-активности, снижение суммарного спектра медленноволновой активности. У пациентов с последствиями ишемического инсульта после прохождения 3-месячного курса лечения комплексным нейрометаболитом БХ выявлена положительная динамика когнитивных нарушений, рост среднего суммарного балла, оцененного с помощью Мини-Ментал теста (MMSE) с $19,3 \pm 3,7$ до $22,9 \pm 2,1$ ($p < 0,05$). При исследовании динамики показателей с помощью реабилитационного профиля активности, максимальный эффект наблюдался в профилях «общение», «отношение к окружающей среде», «уход за собой».

Выводы. Монотерапия нейрометаболитом Болюсы Хуато дала положительные результаты у пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатией I—II ст., последствиями ишемического инсульта. Наибольшая эффективность препарата наблюдалась в группе больных, которые получали препарат в комплексе с методами рефлексотерапии.

Ключевые слова: фитотерапия, дисциркуляторная энцефалопатия, ишемический инсульт.

E.L. MACHERET, G.N. CHUPRYNA, R.V. SULIK, O.O. KORKUSHKO

Phytotherapy in complex treatment of patients with cerebral ischemia

Purpose: to validate effectiveness of medicine Boles Huato (BH) in complex treatment of patients with vascular cerebral pathology.

Materials and methods. 95 patients with primary demonstration of blood circulation deficiency and levels I-II discirculating encephalopathy and 52 patients with ischemic stroke consequences have participated in checkup. 30 patients with chronic brain ischemia and 31 with ischemic stroke consequences have been taking BH as monotherapy. 23 patients with primary demonstration of blood circulation deficiency and discirculating encephalopathy levels I-II have been taking the medicine in complex with reflexotherapy methods. 63 patients have formed control group.

Results. Statistically reliable increasing of blood circulation line speed was observed according to dopplerography data and it was more marked in patients of experimental group after the complex treatment with reflexotherapy methods. Increasing of total spectrum alpha-activity, beta-1-activity and beta-2-activity, decreasing of total spectrum slow-wave activity were recorded according to electroencephalography data.

The positive dynamics of cognitive disturbances and increasing of average total point evaluated with mini-mental test from $19,3 \pm 3,7$ to $22,9 \pm 2,1$ ($p < 0,05$) were found in patients with ischemic stroke consequences after 3 months treatment by BH.

The highest possible effect was observed in profiles communication, attitude toward environment, self care when researching data dynamics with the help of rehabilitation profile of activity.

Conclusions. Monotherapy with BH has showed positive results in patients with primary demonstration of blood circulation deficiency, discirculating encephalopathy levels I-II and ischemic stroke consequences. The most effectiveness of the medicine was observed in patients group taking complex treatment with reflexotherapy methods.

Key words: phytotherapy, discirculating encephalopathy, ischemic stroke



Л.І. СОКОЛОВА, Г.О. КРУГЛЯК

Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

Застосування антигомтоксичної терапії у хворих на розсіяний склероз з герпесвірусною персистенцією

Мета роботи — визначення ефективності антигомтоксичних препаратів (Грип-нозод-ін'ель, Енгістол, Хепель) при лікуванні хворих на розсіяний склероз (РС) з герпесвірусною персистенцією.

Матеріали та методи. Обстежено 20 хворих на РС віком від 20 до 48 років з ознаками персистуючої герпесвірусної інфекції. Крім неврологічного обстеження і визначення ступеня порушення функцій за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS), проводилося імунологічне, серологічне та імунобіологічне дослідження крові на віруси в динаміці до і після лікування. Хворим призначалися антигомтоксичні препарати (АГТП) — Грип-нозод-ін'ель, Енгістол та Хепель протягом 20 днів.

Результати. За наявності герпесвірусної персистенції на момент обстеження IgM виявлено у 7 осіб, у 3 з них — ще і ДНК вірусів. У 12 хворих були підвищені лише титри IgG. Трьом пацієнтам з активацією персистенції раніше проводилася противірусна терапія з досягненням неактивної фази, але з розвитком побічних ефектів. Лікування АГТП не спричинило у жодного хворого появи небажаних симптомів. Після лікування середній ступінь інвалідизації за шкалою EDSS зменшився до 2,63 бала (на 0,3 бала), середній рівень IgG до HHV-6 — у 1,7 разу, до EBV — у 1,5, полімеразна ланцюгова реакція стала негативною. Кількість В-клітин зменшилась до рівня контрольних величин, показники антитілозалежної цитотоксичності збільшилися, але не досягли рівня контрольних. Вміст циркулюючих імунних комплексів і аутоантитіл до основного білка мієліну істотно знизився.

Висновки. Призначення АГТП можна вважати доцільним у разі необхідності тривалого контролю вірусної персистенції у хворих на РС, після лікування противірусними препаратами або за наявності супутньої соматичної патології.

Ключові слова: розсіяний склероз, герпесвірусна персистенція, антигомтоксичні препарати.

Результати досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів, а також наших попередніх спостережень показали, що використання противірусної терапії у хворих на розсіяний склероз (РС) з ознаками активної герпесвірусної персистенції сприяє поліпшенню перебігу РС [1, 5, 6]. Однак використовувати противірусну терапію доцільно за наявності ознак активної герпесвірусної інфекції. Відомо, що у разі персистуючої інфекції виникають труднощі зі своєчасною діагностикою її активації. Часто у хворих виявляють підвищені титри противірусного IgG, що може свідчити лише про перенесену в минулому вірусну інфекцію. У таких випадках вважається, що противірусні препарати використовувати недоцільно. З іншого боку, у пацієнтів через певний час після противірусного лікування активної інфекції

знову з'являються ознаки її реактивації. Повторне призначення противірусної терапії хворі не завжди добре переносять, вона може спричинити побічні дії. За даними нечисленних літературних джерел, препаратами вибору в таких випадках можуть бути антигомтоксичні [2, 4]. Перспективність використання зазначеної терапії полягає у регулюючій дії цих препаратів на організм, а саме — у регуляції основного обміну, стану імунітету, відновленні функціональних можливостей тканин, органів та систем [3]. Завдяки застосуванню антигомтоксичних препаратів можуть бути усунені побічні ефекти алопатичної терапії.

Н.І. Данилишин зі співавт. [2] наводять приклад досить вдалого застосування препаратів Енгістол та Ехінацея композитум С при герпетичному енце-

фаліті у дітей. Підставою для вибору зазначених препаратів для лікування герпетичної інфекції стала їх здатність стимулювати продукцію ендогенного інтерферону. Відомо, що препарат Енгістол має імуномодулюючий та дезінтоксикаційний ефект, активізує противірусний захист організму при гострих та хронічних захворюваннях, а також механізми імунної системи, спрямовані на елімінацію вірусів, бактерій [3]. Крім зазначених препаратів, у разі вірусної інфекції можна використовувати й інші, які мають подібну дію. Зокрема, Грип-нозод-ін'єль доцільно використовувати після грипу та гострих респіраторних захворювань. Цей препарат має імуномодулюючу, дренажну, дезінтоксикаційну дію. Його профілактичний вплив ґрунтується на активації детоксикаційних процесів, спрямованих на виведення вірусних токсинів, які залишились після перенесеної вірусної інфекції [3]. Крім того, відомо, що використання противірусних препаратів, як правило, негативно впливає на функцію гепато-біліарної системи. У таких випадках може бути доцільним застосування препарату Хепель завдяки його гепатопротекторній та дезінтоксикаційній дії.

Метою нашого дослідження було визначення ефективності антигомотоксичних препаратів (Грип-нозод-ін'єль, Енгістол, Хепель) у лікуванні хворих на РС з герпесвірусною персистенцією.

Матеріали та методи

На базі неврологічних відділень Київської міської клінічної лікарні № 4 обстежено 20 хворих з діагнозом РС віком від 20 до 48 років, середній вік — $(32,3 \pm 1,8)$ року, з тривалістю хвороби до 5 років. З ремітуючим перебігом хвороби було 17 хворих, з прогресуючо-ремітуючим — 3; II ступінь тяжкості визначено у 17 обстежених, III — у 2, IV — у 1. У стадії загострення було 2 пацієнти, у стадії ремісії — 18.

Усім хворим проводилось неврологічне обстеження. Ступінь порушення функцій визначали за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) та оцінювали у балах.

Серологічне та імунологічне дослідження крові на віруси та імунологічне дослідження крові проводили на базі відділу нейроімунології НДІ нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України. Досліджували кров на наявність протигерпетичних антитіл за методом імуноферментного аналізу (ІФА) та визначали ДНК вірусу за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Визначення фенотипу лімфоїдних клітин проводили за допомогою непрямого методу з використанням моноклональних антитіл. В імунограмі оцінювали показники функціональної активності імунних клітин: проліферативну активність лімфоцитів, яку визначали в реакції бласттрансформації лімфоцитів на різні мітогени, спонтанну (СЦ) і антитілозалежну (АЗЦ) цитотоксичну активність мононуклеарів, фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів — спон-

танну (ФАС) та індуковану (ФАІ), рівень клітинної сенсibiliзації нейтрофілів до альбуміну сироватки крові, основного білка мієліну (ОБМ), нейроспецифічної енолази (НСЕ). Контролем були показники здорових донорів за даними відділу нейроімунології.

Хворі отримували антигомотоксичні препарати за такою схемою: Грип-нозод-ін'єль — по 1,1 мл внутрішньом'язово двічі на тиждень № 5, Енгістол та Хепель — по 1 драже тричі на день протягом 20 днів.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою регресу неврологічної симптоматики та показників імунного статусу, серологічного дослідження крові та ПЛР, балом інвалідації за шкалою EDSS. Статистичну обробку даних проводили за допомогою непараметричних та параметричних критеріїв — точного метода Фішера, парного критерія Вілкоксона (критерія T), t-критерія Стьюдента.

Результати та обговорення

До лікування більшість хворих скаржились на швидку втомлюваність (13 пацієнтів), слабкість у кінцівках (12), відчуття оніміння в тілі (9). Рідше траплялись скарги на запаморочення (7), порушення функції тазових органів (6), погіршення зору (4), головний біль (2). У неврологічному статусі ністагм та інтенційний тремор визначались у 12 хворих, координаторні порушення у вигляді порушення чутливості — у 9, анізорефлексія — у 8, клонус стопи — у 1, зниження м'язової сили та парез — у 7. Середній бал інвалідації за шкалою EDSS становив 2,9. Помірні порушення функцій (2—3,5 бала) виявлено у 19 пацієнтів, тяжкі (6,5 бала) — у 1.

На час обстеження у всіх хворих була визначена персистуюча герпесвірусна інфекція. Маркери до HHV-6 виявлено у 7 хворих, до EBV — у 1, поєднання HHV-6 + EBV — у 9, HSV1/2 + HHV-6 — у 1 та HSV1/2 + HHV-6 + EBV — у 2. Наявність у крові IgM, а також виявлення ДНК вірусу розглядалось як активна персистенція, а підвищення рівня протигерпетичних титрів IgG — як хронічна. IgM виявлено у 8 осіб, у 3 з них визначено також ДНК вірусів. У 12 хворих були підвищені лише титри IgG.

Троє пацієнтів за 3—4 місяці до обстеження приймали курс противірусної терапії з приводу активної герпесвірусної інфекції. Під час нашого обстеження у них було визначено ознаки активації вірусної персистенції, але, враховуючи наявність скарг на періодичну нудоту, неприємні відчуття в епігастральній ділянці, які мали місце під час попереднього курсу противірусного лікування, їм, як і решті хворих, були призначені антигомотоксичні препарати за вищезазначеною схемою.

Суб'єктивне поліпшення стану пацієнти починали відзначати вже через два тижні від початку лікування: зменшення втомлюваності — 11 хворих, запаморочення — 4, відчуття оніміння в тілі — 3. У 2 пацієнтів зник головний біль.

Через місяць після початку курсу лікування поліпшення з боку чутливої сфери спостерігалось у 6 хворих, з боку координаторної сфери — у 5. Після лікування середній ступінь інвалідації за шкалою EDSS знизився до 2,63 бала, на 0,3 бала.

Аналіз показників серологічного та ПЛР дослідження крові показав, що середній рівень IgG до HHV-6 після лікування знизився у 1,7 разу, до EBV — у 1,5. ПЛР стала негативною, тобто зникли ознаки активного вірусного процесу.

Зміни імунологічних показників у хворих до та після лікування наведено у табл. 1, 2.

Як видно з даних табл. 1, у хворих до лікування загальна кількість лімфоцитів та розмір їх CD-4 популяції були вищими за нормальні показники, а рівні лімфоцитів, що несуть на собі рецептори CD3+, і NK-клітин — нижчими.

Після лікування загальна кількість лімфоцитів була збільшеною, але меншою, ніж до лікування. Рівень CD3+ клітин збільшився і дорівнював нормальним значенням. Показники субпопуляцій Т-лімфоцитів залишалися після лікування без змін: вміст CD4+- та CD8+-клітин був підвищеним, а NK-клітин — зменшеним.

Більш виразна динаміка спостерігалася з боку показників гуморального імунітету (табл. 2). До лікування у хворих на РС спостерігалась достовірно більша кількість В-клітин порівняно з контролем ($p < 0,05$), низький рівень АЗЦ та ФАІ ($p < 0,05$), достовірно підвищений рівень циркулюючих імуних комплексів (ЦІК) ($p < 0,01$). Після лікування кількість В-клітин помітно зменшилась і вірогідно не відрізнялася від контрольних цифр. Показники АЗЦ значно збільшилися, але не досягли рівня контролю. Рівень ЦІК істотно знизився, хоча й залишався досить високим.

Таким чином, у обстежених хворих під час лікування відбувалися більш помітні зміни з боку гуморального імунітету, про що свідчить позитивна тенденція до нормалізації показників В-клітин, АЗЦ, ЦІК. Меншою мірою ефект лікування відбивався на показниках клітинного імунітету, зміни яких не можна оцінити однозначно. Підвищення рівня CD4 клітин може бути ознакою активації загального протівірусного імунітету, тоді як зменшення вмісту NK-клітин свідчить про виснаження саме цієї ланки імунітету. Можна також припустити, що зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів і підвищення рівня CD8 клітин є показниками зменшення напруженості протівірусного імунітету.

Дослідження нейроспецифічного імунітету підтвердили відомий факт підвищення сенсibilізації Т-лімфоцитів у хворих на РС до нейроспецифічних білків (табл. 3). У всіх обстежених нами хворих рівень сенсibilізації нейтрофілів до НСЕ та ОБМ, а також до альбуміну був високим. Після лікування ці показники залишалися високими, хоча й достовірно нижчими за попередні для альбуміну та НСЕ. Рівень аутоантитіл до ОБМ був недостовірно підвищеним до лікування. Після проведеного лікування концентрація аутоантитіл до ОБМ значно зменшилась і стала нижчою за показники контролю.

Усі хворі добре перенесли призначене лікування, побічних ефектів не зафіксовано у жодного.

Висновки

1. Використання антигомотоксичних препаратів (Грип-нозод-ін'єль, Хепель, Енгістол) у лікуванні хворих на розсіяний склероз з герпесвірусною персистенцією сприяло позитивній суб'єктивній динаміці та зменшенню неврологічного дефіциту.

2. Зафіксовано позитивні зміни серологічних та імунологічних тестів (рівня протівірусних анти-

Т а б л и ц я 1

Показники клітинного імунітету у хворих до та після лікування антигомотоксичними препаратами

Група обстежених	Лімфоцити, %	CD3, %	CD4, %	CD8, %	CD4/CD8	NK, %
Хворі до лікування	38,1 ± 1,8	59,9 ± 3,2	37,5 ± 2,2	25,1 ± 2,1	1,5 ± 0,2	14,3 ± 1,4
Хворі після лікування	36,4 ± 1,8	65,9 ± 2,9	39,5 ± 2,8	27,8 ± 2,6	1,6 ± 0,2	12,1 ± 0,9
Контроль	31 ± 3,9	65,8 ± 7,2	33,2 ± 2	21,5 ± 2,01	1,8 ± 0,1	18,9 ± 2,3

Т а б л и ц я 2

Показники гуморального імунітету до та після лікування антигомотоксичними препаратами

Група обстежених	В-клітини, %	СЦ, %	АЗЦ, %	ФАС, %	ФАІ, у. о.	ЦІК, у. о.
Хворі до лікування	11,4 ± 1,5 *	33,6 ± 5,3	31,6 ± 3,8 *	250,9 ± 7,8	56,7 ± 1,7*	141,6 ± 10,9 **
Хворі після лікування	9,5 ± 0,9	31,6 ± 4,1	36,6 ± 4,0*	248 ± 8,9	56,3 ± 1,8	112,4 ± 6,4**
Контроль	7,8 ± 1,04 *	30 ± 4,1	46 ± 4,2 *	255 ± 8,2	65 ± 3,6*	76,8 ± 2,4 **

Примітка. * Статистично достовірна ($p < 0,05$) різниця між показниками груп хворих та контролем;

** статистично достовірна ($p < 0,01$) різниця між показниками груп хворих та контролем.

Т а б л и ц я 3

Динаміка показників нейроспецифічного імунітету в обстежених хворих до та після лікування

Група обстежених	Сенсибілізація нейтрофілів до нейроспецифічних білків			Аутоантітіла до ОБМ
	Альбумін	ОБМ	НСЕ	
Хворі до лікування	24,6 ± 4,8*	18 ± 4,2*	22 ± 4,2*	27,6 ± 3,4**
Хворі після лікування	21,9 ± 2,9*	21,9 ± 5,1*	20,6 ± 5,2*	20,3 ± 2,1**
Контроль	8,1 ± 1,7*	6,2 ± 0,95*	4,8 ± 2*	26,05 ± 1,5

Примітка. * Статистично достовірна ($p < 0,05$) різниця між показниками хворих та контролем (критерій Стьюдента);** статистично достовірна ($p < 0,05$) різниця між показниками хворих до та після лікування (парний критерій Вілкоксона).

тіл, показників ПЛР, гуморального та, меншою мірою, клітинного імунітету) після проведеного лікування.

3. Отримані дані дають підстави говорити про доцільність застосування зазначених препаратів у

лікуванні хворих на РС з герпесвірусною персистенцією, особливо у разі необхідності тривалого контролю протівірусного імунітету після лікування протівірусними препаратами або за наявності супутньої соматичної патології.

Література

1. Волошина Н.П., Васильовский В.В. Применение гевирана (ацикловира) в комплексном лечении пациентов с рассеянным склерозом // Укр. вісник психоневрол.— 2004.— № 2 (12).— С. 5—7.
2. Данилишин Н.І., Кабанова Б.Є., Каменська І.В. Патогенетичне обґрунтування застосування антигомотоксичних препаратів при герпетичному енцефаліті у дітей / Тези наук.-практ. конф. «Перспективи застосування антигомотоксичних препаратів у клініці нервових хвороб». — К., 2004.— С. 58—59.
3. Комплексные антигомотоксические препараты.— К., 2004.— 279 с.
4. Пересадин Н.А. Эффективность применения антигомотоксических средств у лиц с хроническим нейросепсисом / Тези наук.-практ. конф. «Перспективи застосування антигомотоксичних препаратів у клініці нервових хвороб».— К., 2004.— С. 29—30.
5. Соколова Л.І., Кругляк Г.О. Використання протівірусної терапії у хворих на розсіяний склероз з герпесвірусною персистенцією // Укр. мед. часопис.— 2005.— № 4 (48).— С. 139—141.
6. Friedman J.E., Zabriskie J.B., Plank C. et al. A randomized clinical trial of valaciclovir in multiple sclerosis // Mult. Scler.— 2005.— Vol. 11 (3).— P. 286—295.

Л.І. СОКОЛОВА, А.А. КРУГЛЯК

Применение антигомотоксической терапии у больных рассеянным склерозом с герпесвирусной персистенцией

Цель работы — определение эффективности антигомотоксических препаратов (Грипп-нозод-иньель, Енгистол, Хепель) при лечении больных рассеянным склерозом (РС) с герпесвирусной персистенцией.

Материалы и методы. Обследовано 20 больных с РС в возрасте от 20 до 48 лет с признаками персистирующей герпесвирусной инфекции. Кроме неврологического обследования и определения степени нарушения функций по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS), проводилось иммунологическое, серологическое и иммунобиологическое исследование крови на вирусы в динамике до и после лечения. Больным назначались антигомотоксические препараты (АГТП) — Грипп-нозод-иньель, Енгистол и Хепель в течение 20 дней.

Результаты. При наличии герпесвирусной персистенции на момент обследования IgM были обнаружены у 7 человек, у 3 из них — еще и ДНК вирусом. У 12 больных были повышены лишь титры IgG. Трём пациентам с активацией персистенции ранее была проведена протівірусная терапия с достижением неактивной фазы, но с развитием побочных эффектов. Лечение АГТП не вызвало ни у одного больного появления нежелательных симптомов. После лечения средняя степень инвалидизации по шкале EDSS уменьшилась до 2,63 балла (на 0,3 балла), средний уровень IgG к HHV-6 — в 1,7 раза, к EBV — в 1,5, полимеразная цепная реакция стала отрицательной. Количество В-клеток уменьшилось до уровня контрольных величин, показатели антителозависимой цитотоксичности увеличились, но не достигли уровня контрольных. Содержание циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител к основному белку миелина существенно снизилось.

Выводы. Назначение АГТП можно считать целесообразным в случае необходимости длительного контроля вирусной персистенции у больных РС, после лечения протівірусными препаратами или при наличии сопутствующей соматической патологии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, герпесвирусная персистенция, антигомотоксические препараты.

L.I. SOKOLVA, A.A. KRUGLIAK

Application of antihomotoxic therapy in patients with disseminated sclerosis with herpes viral persistency

Purpose: to determine antihomotoxic medications efficiency under the treatment of patients with disseminated sclerosis (DS) with herpes viral persistency.

Materials and methods. Examination of 20 patients with disseminated sclerosis with herpes viral persistency at the age from 20 till 48 has been carried out. In addition to neurological examination and determination of function disorder stage by the Expanded Disability Status Scale (EDSS), immunologic, serologic and immunobiologic blood examinations for virus in dynamic before and after the treatment have been carried out. During 20 days antihomotoxic medications were prescribed to patients.

Results. Against the background of herpes viral persistency at the moment of examination IgM was determined in 7 patients, three of them had virus DNA. 12 patients had increased captioning data of IgG. Antiviral therapy with inactive phase was prescribed to 3 patients, but they had a side effect. Treatment with antihomotoxic medications didn't cause any unfavourable symptoms in none of the patients. After the treatment the average stage of disability according to EDSS has declined to 2,63 (for 0,3 marks). The average level of IgG to HHV-6 has declined by a factor of 1,7, to EBV - by a factor of 1,5, polymerase chain reaction has become negative. Number of B-cells has declined to the level of scheduled figures, indexes of antibody-dependent cytotoxicity have increased, but haven't reached the scheduled figures level. The level of circulatory immune complexes and autoantibody concentration to the main protein myeline has declined notably.

Conclusions. The prescription of antihomotoxic medications is considered to be expedient in case of the necessity of prolonged viral persistency control in patients with DS after antiviral medications treatment or under accomplished somatical pathology.

Key words: disseminated sclerosis, herpes viral persistency, antihomotoxic medications.

Міністерство охорони здоров'я України
 Академія медичних наук України
 Невроотологічне та еквілібриометричне товариство
 Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
 Науково-дослідний інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова
 Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України
 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
 Національна науково-медична бібліотека

34-й міжнародний конгрес ЗАПАМОРОЧЕННЯ ТА ГОЛОВОКРУЖІННЯ

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у 34-му міжнародному конгресі «ЗАПАМОРОЧЕННЯ ТА ГОЛОВОКРУЖІННЯ», який відбудеться 22—24 травня 2007 р. в Конгрес-холі «Президент-готелю» (www.president-hotel.com.ua) за адресою: Київ, вул. Госпітальна, 12.

Мета конгресу: ознайомлення учасників з останніми досягненнями в діагностиці, лікуванні та експертизі захворювань, провідними симптомами яких є запаморочення, головокружіння, мігрень присінкового походження.

Основні науково-практичні напрямки конгресу:

1. Запаморочення, головокружіння, порушення рівноваги.
2. Вушні шуми, порушення слуху.
3. Нові напрямки в невроотологічній діагностиці: краніо-корпо-графія, викликані потенціали.
4. Нові аспекти терапії невроотологічних захворювань.
5. Вестибулярна мігрень.
6. Невроотологічна експертиза.
7. Вільні теми.

Наукова програма конгресу включає пленуми, наукові сесії, актові лекції, наукові доповіді, інтернет-конференції, круглі столи, дискусії, спеціальні освітні програми.

Під час проведення конгресу ви зможете ознайомитись з Виставкою сучасних лікарських засобів, нових інформаційних технологій, виробів медичного призначення та спеціалізованих видань.

Форми участі в конгресі:

- пленарна доповідь, лекція, сесійна доповідь, участь у круглому столі, публікація, вільний слухач.

Презентації будуть надруковані у журналах, які видають Невроотологічне та еквілібриометричне товариство і НМАПО ім. П.Л. Шупика: «Вісник невроотології» (мови: англійська, німецька, французька, іспанська); «Міжнародний журнал вушних шумів» (мова: англійська); «Архів сенсології та неврології» (інтернет-журнал, мови: англійська, німецька, французька, іспанська); **Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика**, додаткове видання (мови: українська, російська).

До «Збірника наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика» (додаткове видання) рукописи подаються до 01 квітня 2007 р. Рукописи до «Вісника невроотології», «Міжнародного журналу вушних шумів» та «Архіву сенсології та неврології» можуть бути подані під час проведення конгресу.

Рукописи не повинні перевищувати вісім друкованих сторінок стандарту А4, набраних 14 кеглем з півторним інтервалом шрифтом Bookman або, в крайньому випадку, Times New Roman. Вони повинні бути набрані в програмах, сумісних з MS-Word for desk top publishing (DTP). Структура рукопису така: УДК, назва роботи великими літерами, ініціали та прізвища авторів, поштова та електронна адреси авторів, текст, список опрацьованих літературних джерел (не більше 18). У тексті спочатку коротко викладають постановку проблеми, виділяють невирішені її частини, яким присвячена робота, формулюють мету. Далі викладають шляхи досягнення поставленої мети, коротко обґрунтовують їх. У заключній частині формулюють висновки й перспективи подальших досліджень у даному напрямку. Ілюстрації (не більше 14) подають в електронній формі. Вони не повинні перевищувати 1/3 сторінки. Всі ілюстрації підписуються авторами. Вони повинні містити пояснення. Ілюстрації рисунків, таблиці та літературні посилання нумерують арабськими цифрами. Кожен рукопис повинен мати резюме англійською мовою (10—20 рядків) і 4—8 ключових слів.

Рукописи та анкети надсилати на адресу:

К.Ф. Трінус, відділ міжнародних зв'язків, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел. (044) 440-96-80, факс (044) 456-90-27.
 E-mail: trinus@Jcmapo.edu.ua, inter-dep@k.napo.edu.ua

Наукові програми проводитимуться щоденно з 09.00 до 18.00 в залах Конгрес-холу «Президент-готелю»

Офіційні мови конгресу: українська, російська, англійська, німецька, французька, іспанська.

Інформація про підготовку конгресу розміщена на сайті www.vertigo-dizziness.com

Інформацію щодо замовлення готелів, транспортування, реєстрації можна отримати:

«OLYMP» Travel Ltd. Тел.: (044) 253-71-08, 253-71-29, факс (044) 453-83-29. www.olymp-travel.kiev.ua

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською чи російською мовою.

У заголовку, крім назви статті та прізвищ з ініціалами авторів, наводиться назва установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів декілька і вони працюють в різних закладах, необхідно їх персоніфікувати позначками 1, 2, 3.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, у тому числі дисертаційні, складаються з таких розділів: «Вступ, актуальність теми», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Згідно до Постанови Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України» публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження й перспективи подальших розвідок у даному напрямку.

Інші статті (огляди, лекції, клінічні спостереження, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, необхідно зазначити відповідність методики їхнього проведення Гельсінської декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Потрібно повідомити, чи узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України, методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- 3–5 ключових слів або словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо в статті два автори, надіслати дві фотографії;
- список цитованої літератури, з якої не менше половини джерел — до п'яти років давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою статті, прізвищами та ініціалами авторів, обсягом до однієї друкованої сторінки. Резюме до статті, в якій публікуються результати оригінальних досліджень, повинно містити такі рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати», «Висновки».
- поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів для опублікування в журналі;
- додаткові номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Стаття підписується всіма авторами та надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подається обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії або електронною поштою. Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Текст набирають в редакторі Microsoft Word гарнітурою «Times New Roman», 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.» та нумеруються за порядком їхнього згадування в статті. На зворотному боці ілюстрацій повинні бути вказані прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel чи MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому написи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМІ подаються в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені в форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути не меншими, ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, табл. 1, рис. 2.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та нарядкові літери та цифри.

СПИСКІ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті додається за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюються так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляються аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються.

Не приймаються до друку статті вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати за адресою:
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а.
E-mail: vitapol@i.com.ua.