

# Український Неврологічний журнал

№ 1 (2)  
2007

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

## Засновники

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 11357-230Р від 19.06.2006 р.

Рекомендовано Вченою Радою НМУ  
ім. О. О. Богомольця, Київ  
Протокол № 7-ВР від 23.03.2007 р.

## Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Періодичність – 4 рази на рік

Наклад – 2000 прим.

## Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»  
м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Ум. друк. арк. 12,79  
Замовлення № 0107N

## 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

Передплатний індекс 96474

## Головний редактор

Л. І. Соколова

## Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

П. Г. Костюк (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

## Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

Н. М. Грицай (Полтава)

О. М. Дзюба (Київ)

В. М. Єфіменко (Донецьк)

Б. В. Западнюк (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

М. І. Лісяний (Київ)

Є. Л. Мачерет (Київ)

С. П. Московко (Вінниця)

Т. І. Негрич (Львів)

С. С. Пшик (Львів)

І. З. Самосюк (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. І. Цимбалюк (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 колеги!*

*Ми продовжуємо спілкування з вами на сторінках «Українського неврологічного журналу». Виходить другий номер журналу, в якому представлені статті з різних проблем неврології — судинних, демієлінізуючих, дегенеративних, токсичних уражень нервової системи тощо.*

*Ви також ознайомитеся з результатами експериментальних досліджень, присвячених вивченню черепно-мозкової травми і змінам гіпокампа у разі цукрового діабету.*

*Для того щоб контакти з вами, шановні читачі, були оперативнішими і доступнішими, редакція відкриває Web-сторінку «Українського неврологічного журналу» <http://www.ukrneuroj.com.ua>. Сподіваємося, що журнал і його електронна версія стануть місцем наукових дискусій, обміну інформацією та практичним досвідом.*

*У першому кварталі поточного року наше видання внесено до «Каталогу видань України», і тепер його можна передплатити в усіх відділеннях «Укрпошти» за індексом 96474.*

*Редакційна колегія журналу запрошує всіх неврологів до активної співпраці і чекає на ваші листи, пропозиції і поради.*

*З побажаннями успіхів  
головний редактор «Українського неврологічного журналу»,  
професор кафедри нервових хвороб  
Національного медичного  
університету ім. О.О. Богомольця*

*Л.І. Соколова*

**ДО ПРОБЛЕМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ****5 Современные подходы к профилактике острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом**

Б.Н. МАНЬКОВСКИЙ

*Current approaches to the treatment of cerebral circulation impairment in patients with diabetes mellitus*

B.N. MANKOVSKY

**ОГЛЯДИ****9 Причины и последствия лакунарных инсультов головного мозга**

О.Е. ДУБЕНКО, А.Е. КОСТЮКОВСКАЯ, С.Л. КОСТЮКОВСКИЙ

*Causes and sequela of lacunar brain stroke*

O.E. DUBENKO, A.E. KOSTIUKOVSKAYA, S.L. KOSTIUKOVSKY

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ****14 Возрастные особенности состояния мозгового кровообращения у лиц с высоким генетическим и экологическим риском развития цереброваскулярной патологии**

В.В. КУЗНЕЦОВ, Е.П. КРАСИЛЕНКО

*Intrasystemic relationships of cerebral hemodynamics in subjects with high environmental and genetic risks for cerebro-vascular pathology development: age peculiarities*

V.V. KUZNETSOV, E.P. KRASYLENKO

**22 Сравнительная характеристика изменений содержания карбонилированных белков при геморрагическом и ишемическом мозговых инсультах**

В.И. ДАРИЙ, О.В. БУТ, И.Г. ВИЦИНА, Е.Н. БРИГАДИР, Н.И. ВОЕВОДИН

*Comparative characteristic of carbonyl protein in patients with ischemic and hemorrhagic cerebral strokes*

V. I. DARIY, O. V. BOOT, I. G. VITSINA, E. N. BRIGADIR, N. I. VOYEVODIN

**26 Нейроімунні взаємозв'язки при ішемічних ураженнях головного мозку**

М.С. БРОВЧЕНКО, С.А. БИЧКОВА

*Neuroimmune correlations under ischemic cerebral impairments*

M.S. BROVCHENKO, S.A. BYCHKOVA

**30 Критерии медико-социальной экспертизы ограничения жизнедеятельности при мозговом инсульте**

В.А. ГОЛИК, А.В. ИПАТОВ, А.В. РУСИНА, Е.Н. МОРОЗ

*Medico-social examination criteria of disability due to cerebral stroke*

V.A. GOLYK, A.V. IPATOV, A.V. RUSYNA, E.N. MOROZ

**35 Перспективи лікування когнітивних порушень при хворобі Паркінсона**

Г.С. МОСКОВКО, С.П. МОСКОВКО

*Cognitive disorders treatment perspectives in Parkinson's disease*

G.S. MOSKOVKO, S.P. MOSKOVKO

**40 Рухові функції та імунний статус хворих на розсіяний склероз після ендолюмбального введення алогенних фетальних нейроклітин**

В.І. ЦИМБАЛЮК, Л.І. СОКОЛОВА, М.І. ЛІСЯНИЙ, О.В. МАРКОВА, Л.Д. ПІЧКУР, Л.Л. ЧЕБОТАРЕВА,

В.А. РУДЕНКО, О.Ю. ЧУВАШОВА, Л.Д. ЛЮБИЧ, А.І. ТРЕТЬЯКОВА, Н.О. ГАЛЯРНИК,

Л.Ф. СИНЯВСЬКА, А.Г. ПОТАПОВА, І.А. ВОТЯКОВА, С.О. ВАСИЛОВСЬКА, С.А. ВЕРБОВСЬКА

*Motion functions and immune status in multiple sclerosis patients**after allogenic fetal neurocells endolumbal injections*

V.I. TSYMBALIUK, L.I. SOKOLOVA, N.I. LYSJANY, O.V. MARKOVA, L.D. PICHKUR, L.L. CHEBOTARJOVA,

V.A. RUDENKO, O.Yu. CHUVASHOVA, L.D. LJUBYCH, A.I. TRETJAKOVA, N.O. GALJARNYK,

L.F. SYNJAVSKA, A.G. POTAPOVA, I.A. VOTJAKOVA, S.O. VASYLOVSKA, S.A. VERBOVSKA

**46 Клінічні особливості розсіяного склерозу у дітей у Львівській області**

Т.І. НЕГРИЧ, М.С. ШОРОБУРА

*Clinical peculiarities of disseminated sclerosis in children in Lviv region*

T.I. NEGRYCH, M.S. SHOROBURA

**52 Влияние неблагоприятных факторов пре- и перинатального периодов на ближайший и отдаленный прогноз развития неврологического дефицита**

Л.И. ГРИНЕНКО, В.Н. ЕФИМЕНКО, В.Г. ГУРЬЯНОВ, Ю.Е. ЛЯХ

*Unfavourable factors of pre- and perinatal periods influence on close and long-termed prognosis of neurological deficiency*

L.I. GRINENKO, V.N. EFIMENKO, V.G. GURJANOV, Yu.E. LJAH

**60 Оптимізація діагностики неврологічних ускладнень при анкілозивному спондиліті (хворобі Бехтерева)**

О.Є. ЮРИК

*Diagnosis optimization of neurologic complications at ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease)*  
O.E. YURIK**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ****65 Состояние водно-ионного обмена при магнитолазерной терапии легкой черепно-мозговой травмы в эксперименте**

Е.В. ЗУБКОВА, И.З. САМОСЮК, О.Ф. ПОНОМАРЕВА, Н.И. САМОСЮК

*Peculiarities of water-ionic condition exchange under the magnetolaser treatment of mild craniocerebral injury: experimental study*  
E.V. ZUBKOVA, I.Z. SAMOSYUK, O.F. PONOMAREVA, N.I. SAMOSYUK**72 Нейродегенерація та астрогліоз у гіпокампі на початкових етапах розвитку експериментального цукрового діабету**

М.О. ОРЛОВСЬКИЙ, Ю.В. ЛЕБІДЬ, О.М. ЦУПІКОВ, Т.А. ПІВНЕВА, Г.Г. СКИБО

*Neurodegeneration and astrogliosis in hippocampus in the initial stages of experimental diabetes mellitus development*  
M.O. ORLOVSKY, Yu.V. LEBID, O.M. TSUPYKOV, T.A. PIVNEVA, G.G. SKIBO**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ****78 Вазокет в терапії хронічної ішемії мозку з венозною дисциркуляцією**

Н.П. ВОЛОШИНА, Л.П. ТЕРЕЩЕНКО

*Vasoket in therapy of chronic cerebral ischemia with venous circulation disorder*  
N.P. VOLOSHYNA, L.P. TERESHCHENKO**84 Досвід застосування сертраліну у хворих на розсіяний склероз**

Н.М. БУЧАКЧИЙСЬКА, А.В. ДЕМЧЕНКО

*Experience of sertraline application in patients with multiple sclerosis*  
N.M. BUCHAKCHUISKA, A.V. DEMCHENKO**88 Застосування Фезаму та Неуробексу в лікуванні хворих на екзогенну енцефалопатію**

Л.І. СОКОЛОВА, О.В. КОСТОВЕЦЬКИЙ, Н.В. СКРИПКА, О.А. ХОМЯЧУК

*Phezam and Neurobex therapy in patients with exogenous encephalopathy*  
L.I. SOKOLOVA, O.V. KOSTOVECKY, N.V. SKRYPKA, O.A. HOMJACHUK**КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ****93 Оценка эффективности препарата Гилоба фитосомы в терапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью**

Л.П. ТЕРЕЩЕНКО

*The estimation of Giloba phytosomas efficiency in treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency*  
L.P. TERESHCHENKO**100 Головная боль или мигрень?**

С.Н. КАНЮС

*A headache or migraine?*  
S.N. KANUS**104 Применение Кавинтона для лечения больных с вегето-сосудистой дистонией, проходящих интенсивное обучение**

В.И. КОЗЛОВСКИЙ, С.С. ЧЕРНЯВСКАЯ, Т.Л. ОЛЕНСКАЯ

*Application of Cavinton for treatment of patients with vascular vegetative dystonia during hard studying*  
V.I. KOZLOVSKY, S.S. CHERNJAVSKAYA, T.L. OLENSKAYA**З'їзди, конгреси, конференції****108 Когнитивные нарушения при старении**

В.А. ХОЛИН

*Cognitive disorders while ageing*  
V.A. HOLIN**110 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



Б.Н. МАНЬКОВСКИЙ

Украинский научно-практический центр  
эндокринной хирургии, трансплантации  
эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

## Современные подходы к профилактике острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом

Сахарный диабет представляет собой независимый фактор риска развития ишемического инсульта. Течение острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом характеризуется более высокой летальностью по сравнению с такой у лиц без диабета. Основными средствами профилактики инсульта при сахарном диабете являются препараты, корригирующие гипергликемию, артериальную гипертензию, дислипидемию, воздействующие на реологические свойства крови.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инсульт, гипергликемия, артериальная гипертензия, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания.

Увеличение заболеваемости и распространенности сахарного диабета в настоящее время носит характер глобальной эпидемии неинфекционного характера. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество лиц, страдающих сахарным диабетом, в мире составляет более 190 млн, а к 2025 г. их число возрастет до 330 млн. Количество зарегистрированных пациентов, страдающих сахарным диабетом, в Украине превысило 1 млн человек. При этом на основании данных эпидемиологических исследований предполагается, что реальное количество больных в 2—2,5 раза выше [1, 4, 19].

Установлено, что сахарный диабет представляет собой один из ведущих независимых факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения. Заболеваемость инсультом у мужчин, болеющих сахарным диабетом, в 1,5—4 раза выше, а у женщин — в 2—6 раз выше, чем у лиц аналогичного возраста, не страдающих диабетом. У больных сахарным диабетом старше 65 лет по частоте инсульт является вторым (после ишемической болезни сердца) осложнением заболева-

ния [7]. Популяционный риск инсульта, обусловленный сахарным диабетом (то есть количество случаев инсульта, которые можно было бы предотвратить при возможности полного излечения диабета), составляет 18 % у мужчин и 22 % у женщин [16]. С другой стороны, распространенность сахарного диабета среди пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения составляет 11—43 %, что существенно превышает соответствующие показатели частоты выявления диабета в общей популяции (4—6 %). При этом сахарный диабет является фактором риска не только первичных, но и повторных острых нарушений мозгового кровообращения [12].

У больных сахарным диабетом значительно повышен риск заболеваемости ишемическим инсультом. В то же время, риск развития геморрагического инсульта у этой категории пациентов не отличается от такового в общей популяции (или даже несколько ниже). Соотношение ишемический/геморрагический инсульт у больных диабетом, по данным крупного эпидемиологического исследования, составило 11 : 1 (в то время как в общей

популяції аналогічне соотношение было 5 : 1). В другом проспективном исследовании, проведенном в США, было установлено, что заболеваемость ишемическим инсультом у больных сахарным диабетом в 2 раза выше, чем в общей популяции — соответственно 44,9 и 22,7 случая на 1000 человек, в то время как встречаемость геморрагического инсульта была практически одинаковой — 10,1 и 9,6 случаев на 1000 человек [6, 14]. У больных сахарным диабетом часто развивается лакунарный инсульт, то есть инфаркт головного мозга размером менее 15 мм в диаметре. Именно сахарный диабет и артериальная гипертензия являются основными факторами риска развития лакунарных инфарктов. Важно отметить, что подобные инфаркты мозга часто протекают клинически бессимптомно (так называемые немые инфаркты). Вместе с тем, повторные лакунарные инсульты могут приводить к выраженным нарушениям когнитивных функций, вплоть до формирования деменции, риск развития которой у пациентов с сахарным диабетом высок.

Сахарный диабет не только приводит к значительному возрастанию риска развития острых нарушений мозгового кровообращения, но и сопровождается более тяжелым течением и худшим исходом развившегося инсульта. Так, смертность у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом (как на госпитальном этапе, так и в отдаленные сроки наблюдения) в 2—5 раз выше, чем у пациентов с инсультом без диабета [12].

У 5,6—40 % пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения отмечается гипергликемия. Повышение уровня глюкозы в крови у лиц с инсультом может быть обусловлено различными причинами. Например, так называемой реактивной, транзиторной гипергликемией у лиц без диабета в ответ на выраженный стресс. Гипергликемия может быть проявлением ранее диагностированного сахарного диабета либо представлять собой манифестацию диабета у лиц с ранее не выявленным заболеванием. Хотя у пациентов с гипергликемией течение инсульта характеризуется значительным повышением инвалидизации и смертности, роль в этом гипергликемии остается неясной. Так, в научной литературе рассматриваются две гипотезы. Гипергликемия может быть фактором, непосредственно обуславливающим ухудшение течения инсульта и повышение смертности, либо, напротив, представлять собой параметр, лишь отражающий тяжесть течения инсульта, его тип и локализацию и не оказывающий самостоятельного влияния на течение инсульта [8]. Ответ на этот вопрос представляется очень важным не только с научной, но и с практической точки зрения, поскольку выяснение патогенетической роли гипергликемии в ухудшении течения острых нарушений церебрального кровообращения позволит

определить необходимость и важность коррекции гипергликемии в лечении таких пациентов.

Следует подчеркнуть, что в последние годы было установлено, что риск развития острых нарушений мозгового кровообращения значительно повышен у лиц с метаболическим синдромом — патологическим состоянием, которое характеризуется нарушением не только углеводного обмена, но и липидного, а также реологических свойств крови на фоне ожирения [5, 13]. Предполагается, что в основе развития метаболического синдрома лежит снижение чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность). Так, результаты крупного исследования Botnia, проведенного в Швеции и Финляндии, показали, что распространенность инсульта у пациентов с проявлениями метаболического синдрома составила 4,8 %, а у лиц без них — 1,4 % [10].

В настоящее время на основе результатов крупных интервенционных клинических исследований с позиций доказательной медицины разработаны подходы к профилактике развития острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов, страдающих сахарным диабетом, включающие назначение следующих лекарственных препаратов: сахароснижающих, антигипертензивных, гиполипидемических, воздействующих на реологические свойства крови.

Эффективность коррекции гипергликемии как средства предупреждения инсультов до настоящего времени не доказана. Так, в исследовании UKPDS выяснилось, что снижение показателя гликозилированного гемоглобина на 0,9 % было сопряжено с возрастанием риска инсульта на 11 %, однако, эти различия были статистически недостоверными [11, 18]. Крупные многоцентровые исследования, которые проводятся в настоящее время, вероятно, позволят уточнить роль коррекции гипергликемии в профилактике инсульта. Вместе с тем, нормализация показателей гликемии остается важнейшим компонентом терапии сахарного диабета, поскольку значение поддержания нормогликемии как метода предупреждения микросудистых осложнений, улучшения течения диабета многократно доказано.

Наиболее эффективным методом снижения риска развития инсульта является назначение адекватной антигипертензивной терапии с целью достижения целевых значений артериального давления, которое у больных сахарным диабетом не должно превышать 130/80 мм рт. ст. Показано, что снижение систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. и диастолического — на 5 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом приводит к уменьшению риска инсульта на 44 % [18]. Эффективность антигипертензивной терапии как метода предупреждения острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с сахарным диабетом была подтверждена также в таких крупных

исследованиях, как Syst-Euro, Syst-China, SHEP, HOT, HOPE, PROGRESS и других. При этом было показано, что эффективное снижение артериального давления позволяет снизить риск развития инсульта у больных сахарным диабетом до уровня, соответствующего такому у лиц, не страдающих диабетом. Для нормализации показателей артериального давления применяются препараты первого ряда — ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы. У пациентов с сахарным диабетом часто возникает необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии, поскольку монотерапия не позволяет достичь целевых значений артериального давления [3].

В последние годы ведется активная дискуссия относительно того, обладают ли определенные антигипертензивные средства дополнительными органопротекторными свойствами, то есть положительными эффектами, не зависящими от снижения артериального давления. В исследованиях LIFE, MOSES было показано, что назначение блокаторов рецепторов к ангиотензину II приводило к более значительному уменьшению заболеваемости инсультом по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, даже при достигнутом одинаковом снижении артериального давления. Так, недавно были опубликованы результаты исследования MOSES, в котором проводилось сравнение эффективности блокатора рецепторов к ангиотензину II эпросартана (Теветена) и блокатора кальциевых каналов нитрендипина в качестве средств вторичной профилактики инсультов соответственно у 710 и 695 человек. Средний срок наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составил 2,5 года. Выяснилось, что при одинаковом снижении артериального давления (целевые значения артериального давления были достигнуты у 76 % больных в группе лиц, получавших эпросартан) показатель снижения риска развития инсульта был на 25 % выше у больных, принимавших эпросартан по сравнению с таковым в группе пациентов, получавших нитрендипин. Эти результаты представляют особый интерес, учитывая ранее опубликованные результаты исследования SYST-Euro, в котором была доказана эффективность применения нитрендипина по сравнению с плацебо для уменьшения риска развития инсульта [17]. Таким образом, эпросартан в еще большей степени способствовал снижению риска возникновения инсульта по сравнению с препаратом с уже доказанной эффективностью.

Антигипертензивными препаратами, которые могут применяться у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, являются селективные агонисты имидазолиновых рецепторов, не только оказывающие антигипертензивное

действие, но и улучшающие чувствительность тканей к инсулину. Ранее нами было проведено изучение эффективности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (Физиотенза) у больных сахарным диабетом 2 типа. Препарат назначался в дозе 0,4 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель 19 больным с диабетом. В результате такого лечения отмечалось снижение артериального давления и улучшение чувствительности тканей к инсулину. Положительное влияние моксонидина на чувствительность тканей к инсулину проявлялось снижением содержания инсулина в плазме крови (при сохранении стабильных показателей гликемии), уменьшением площади инсулина под кривой (показателя, характеризующего выраженность инсулинорезистентности) при проведении теста на толерантность к глюкозе и определении уровня инсулина крови до начала теста и через 1 и 2 ч после введения глюкозы, а также снижением ряда других расчетных показателей, характеризующих инсулинорезистентность (HOMA, QUICKI) [2]. Назначение моксонидина обосновано также тем обстоятельством, что препарат блокирует гиперактивность симпатической нервной системы, которую часто отмечают как при сахарном диабете, так и при метаболическом синдроме. Известно, что избыточная активация симпатической нервной системы является фактором, способствующим возрастанию риска возникновения инсульта, таким образом, нормализация активности симпатической нервной системы может способствовать снижению риска цереброваскулярных катастроф.

Назначение гиполипидемических препаратов является, по современным представлениям, обязательным компонентом лечения больных сахарным диабетом с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсультов. Так, в исследовании HPS назначение симвастатина приводило к снижению риска развития цереброваскулярных заболеваний на 24 %, а в исследовании CARDS прием аторвастатина способствовал уменьшению риска инсульта на 48 % [9].

Важным направлением профилактики инсультов у больных сахарным диабетом является назначение лекарственных средств, воздействующих на реологические свойства крови. Наиболее часто назначаемым с этой целью препаратом является аспирин. В последние годы также часто назначается клопидогрель. Вместе с тем, эффективность комбинированного назначения аспирина и клопидогреля не нашла подтверждения в недавно опубликованных результатах исследования CHARISMA. Имеются указания на профилактическую эффективность комбинации аспирина и дипиридамола в группе пациентов, страдающих сахарным диабетом [15].

Таким образом, несмотря на значительное возрастание риска развития острых нарушений мозгового кровообращения у больных, страдающих

сахарним діабетом, активне проведення профілактичних заходів, направлених на корекцію підвищених рівней глікемії, артери-

ального тиску крові, ліпидів крові, дозволяє значительно знизити захворюваність інсультом у цієї групи пацієнтів.

## Література

1. Клиническая диabetология / Под ред. А.С. Ефимова, Н.А. Скоробонской.— К.: Здоров'я, 1998.— 320 с.
2. Кондрацька І.М., Маньковський Б.М. Вплив моксонідину на чутливість периферійних тканин до інсуліну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та метаболічним синдромом // Ліки України.— 2005.— № 3 (92).— С. 71—73.
3. Сіренко Ю.М., Маньковський Б.М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях.— К.: Четверта хвиля, 2004.— 174 с.
4. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром X.— Харьков: Гриф, 2002.— 250 с.
5. Тронько М.Д., Ефімов А.С., Кравченко В.І., Паньків В.І. Епідеміологія цукрового діабету / Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України.— К., 1996.— 152 с.
6. Abbott R.D., Donahue R.O., MacMahon S.W. et al. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program // JAMA.— 1987.— Vol. 257.— P. 949—952.
7. Bertoni A.G., Krop J.S., Anderson G.F. et al. Diabetes related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders // Diabetes Care.— 2002.— Vol. 25.— P. 471—475.
8. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke on nondiabetic and diabetic patients. A systematic overview // Stroke.— 2001.— Vol. 32.— P. 2426—2432.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial // Lancet.— 2003.— Vol. 361.— P. 2005—2016.
10. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // Diabetes Care.— 2001.— Vol. 24.— P. 683—689.
11. Kothari V., Stevens R.G., Adler A.I. et al. UKPDS 60: Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine // Stroke.— 2002.— Vol. 33.— P. 1776—1781.
12. Mankovsky B.N., Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus // Diabetes Metabolism Research and Reviews.— 2004.— Vol. 20.— P. 268—287.
13. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease // Physiol. Rev.— 1995.— Vol. 75 (3).— P. 473—486
14. Roehmboldt M.E., Palumbo P.J., Whisnant J.P., Elveback L.P. Transient ischemic attack and stroke in a community-based diabetic cohort // Mayo Clin. Proc.— 1983.— Vol. 58.— P. 56—58.
15. Sivenius J., Laakso M., Piekinen S.R. et al. European Stroke Prevention Study: effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke // Stroke.— 1992.— Vol. 23.— P. 851—854.
16. Stegmayr B., Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective // Diabetologia.— 1995.— Vol. 38.— P. 1061—1068.
17. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. et al. for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // N. Engl. J. Med.— 1999.— Vol. 340.— P. 677—684.
18. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // Br. Med. J.— 1998.— Vol. 317.— P. 703—713.
19. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and social implications of the diabetic epidemic // Nature.— 2001.— Vol. 414.— P. 782—787.

Б.М. МАНЬКОВСЬКИЙ

## Сучасні підходи до профілактики гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет

Цукровий діабет є незалежним чинником ризику розвитку ішемічного інсульту. Перебіг гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет характеризується більш високою летальністю порівняно з такою в осіб без діабету. Основними засобами профілактики інсульту при цукровому діабеті є препарати, які коригують гіперглікемію, артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, впливають на реологічні властивості крові.

**Ключові слова:** цукровий діабет, інсульт, гіперглікемія, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання.

B.N. MANKOVSKY

## Current approaches to the treatment of cerebral circulation impairment in patients with diabetes mellitus

Diabetes mellitus is an independent risk factor of ischemic stroke. The course of stroke in patients with diabetes is associated with higher mortality compared to subjects without diabetes. The prevention of stroke should include the correction of hyperglycemia, arterial hypertension, dyslipidemia, rheological abnormalities.

**Key words:** diabetes mellitus, stroke, hyperglycemia, arterial hypertension, metabolic syndrome, cardiovascular disease.



О.Е. ДУБЕНКО<sup>1</sup>, А.Е. КОСТЮКОВСКАЯ<sup>1</sup>,  
С.А. КОСТЮКОВСКИЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия  
последипломного образования

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 7, Харьков

## Причины и последствия лакунарных инсультов головного мозга

Лакунарный инсульт составляет не менее четверти всех острых ишемических инсультов. Причиной лакунарного инсульта является патология мелких глубоких перфорирующих артерий. Исследования свидетельствуют о том, что, несмотря на острую очаговую манифестацию, эта патология носит диффузный характер. Классическая лакунарная гипотеза связывает развитие лакунарных инфарктов с повреждением стенок артериол в результате артериальной гипертонии (липогиалинозом), второй возможной причиной являются микроатеромы, незначительная их часть может быть результатом микроэмболии. Однако недавние исследования показали, что в основе патологии мелких артерий лежит диффузная эндотелиальная дисфункция артериол, повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера и экстравазация элементов крови в периваскулярное пространство. Этим можно объяснить и наличие множественных мелких «асимптомных» очагов, диффузную патологию белого вещества и лейкоареоз, которые часто сочетаются с лакунарным инсультом. Клиническая значимость этих изменений связана с их ролью в развитии субкортикальной сосудистой деменции. Связь лакунарных инсультов с асимптомными микрогеморрагиями позволяет также рассматривать их как фактор риска возникновения внутримозговых кровоизлияний.

**Ключевые слова:** лакунарный инсульт, лакунарный инфаркт, лейкоареоз, деменция.

Лакунарный инсульт (ЛИ) является одним из подтипов ишемического инсульта (ИИ) [1]. Он характеризуется как инсульт, развившийся в результате окклюзии одной мелкой перфорирующей артерии с формированием мелких (размером от 2 до 20 мм) инфарктов в глубоких отделах белого вещества больших полушарий мозга, базальных ганглиях или варолиевом мосту. Клиническая картина ЛИ включает наличие одного из пяти «лакунарных синдромов» (чисто двигательный инсульт, чисто сенсорный инсульт, сенсомоторный инсульт, синдром дизартрия — неловкая рука и атактический гемипарез), отсутствие общемозговых симптомов, нарушения высших корковых функций и полей зрения. Установление данного подтипа инсульта предполагает также исключение других причин ИИ (потенциальных источников кардиогенной эмболии, ипсилатерального каротидного стеноза > 50 %) [4].

Лакунарная гипотеза сформировалась в 50-е годы XX века. Основоположником ее признан С.М. Fisher [5, 12]. Несмотря на многолетнее изу-

чение, интерес к данной сосудистой патологии не ослабевает, а наоборот, увеличивается, что объясняется распространенностью ЛИ и ростом их доли в структуре цереброваскулярных заболеваний. Частота ЛИ среди других подтипов ИИ составляет от 13,7 до 40 %. Распространенность ЛИ в популяции США составляет 13,4—19,5 случаев на 100 тыс. населения, по данным европейских исследований, — 31,7—53 случая на 100 тыс. Частота ЛИ выше среди афроамериканцев, китайцев и мексиканцев. Наблюдения в течение 5 лет показали, что повторный инсульт развивается у 25 % больных, перенесших ЛИ, 47 % которых являются лакунарными [6]. ЛИ имеет лучший прогноз, чем нелакунарный. Ранняя выживаемость (в течение 30 дней) составляет 100 %, поздняя (в течение одного года) — 85—90 %, тогда как для ишемического нелакунарного инсульта — только 65—70 % [8, 21]. Функциональную независимость сохраняют 70—80 % больных, перенесших ЛИ, и менее 50 % пациентов с нелакунарным ишемическим инсультом [24].

Диагностика подтипов ИИ преимущественно основывается на идентификации факторов риска, таких как артериальная гипертензия, потенциальные источники кардиогенной эмболии и каротидный атеросклеротический стеноз. Однако это не всегда позволяет точно установить подтип инсульта. Наличие в клинической картине типичных синдромов лакунарного поражения также не является специфичным для ЛИ. Так, «лакунарные синдромы» могут наблюдаться и при нелакунарных ИИ, и даже при небольших внутримозговых кровоизлияниях [15, 23].

Согласно лакунарной гипотезе, причиной ЛИ является патология мелких глубоких перфорирующих артерий мозга. Однако данные многочисленных исследований показывают, что ЛИ могут быть результатом эмболии [9]. Такие причины кортикальных инфарктов, как эмболии из крупных артерий или из сердца, выявляются у более чем 10—15 % больных с ЛИ [28]. Вероятно, мелкие эмболы могут быть причиной окклюзии мелких артерий. Мелкие субкортикальные инфаркты нередко наблюдаются при атеросклеротических окклюзирующих процессах крупных внутримозговых артерий. Ряд исследователей отмечают различия в клиническом течении в виде более тяжелых клинических проявлений при лакунарных инфарктах в сочетании с атеросклерозом крупных артерий [39].

Изучение магнитнорезонансно-томографических (МРТ) признаков показало увеличение гиперинтенсивности перивентрикулярного белого вещества и очаговой субкортикальной гиперинтенсивности у больных с лакунарными инфарктами без стенозирующего поражения крупных артерий, что подтверждает системность поражения мелких артерий. Эти различия дали основание выделить субкортикальные инфаркты (которые имеют размеры и клинические симптомы лакунарных инфарктов) как лакунарноподобные инфаркты при атеросклерозе крупных артерий и «чистые» лакунарные инфаркты при патологии только мелких лентикулостриарных артерий [3]. Однако системные обзоры свидетельствуют о том, что наиболее распространенные причины эмболии мозговых артерий, такие как фибрилляция предсердий и каротидный стеноз, достоверно чаще ассоциируются с нелакунарным ИИ, чем с ЛИ [7]. Артериальная гипертензия и сахарный диабет тесно связаны с ЛИ. Исследование факторов риска при различных подтипах ИИ показало лишь незначительные различия при нелакунарных ИИ и ЛИ для артериальной гипертензии и отсутствие достоверных различий для таких факторов риска, как сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем, уровень холестерина и предшествующие транзиторные ишемические атаки [20].

Основная причина патологии мелких перфорирующих артерий и лакунарных инфарктов идентифицирована как дезорганизация стенок артерий,

получившая название «липогиалиноз» (фибриноидный некроз). Липогиалиноз сопровождается утолщением сосудистой стенки, что делает ее ригидной, суживает или закрывает просвет артериол [25]. Это ведет к нарушению ауторегуляции и снижению перфузии на территории мелких перфорирующих артерий [31]. Ряд исследований свидетельствует, что в основе патологии мелких артерий лежит повышение проницаемости сосудистой стенки артериол. Иницирующим фактором развития большинства ЛИ и поражения белого вещества может быть недостаточность артериолярного эндотелия (то есть гематоэнцефалического барьера) и экстравазация компонентов крови в сосудистую стенку [37]. У больных как с изолированными ЛИ, так и с ЛИ в сочетании с диффузным поражением белого вещества, наблюдается увеличение уровня системных плазменных маркеров эндотелиальной дисфункции (тромбомодулина, плазменных интерцеллюлярных молекул адгезии 1 и др.) [17], но являются ли они специфическим паттерном ЛИ, не выяснено. Проникновение плазменного экстравазата в периваскулярное пространство и прилежащие ткани вызывает периваскулярный отек и формирование очагов, похожих на «неполные» лакунарные инфаркты, что подтверждается при аутопсии [26]. Таким образом, повышение проницаемости артериол предрасполагает к поражению белого вещества и ишемическим ЛИ. Этим также можно объяснить связь ЛИ с микрогемorragиями.

Не менее частым этиологическим фактором могут быть микроатеромы, которые могут блокировать просвет перфорирующей артерии изнутри (люминальная атерома) или сдавливать ее в районе устья. Гистологически микроатеромы идентичны атеромам крупных артерий с начальной депозицией липидов, пролиферацией фибробластов, гладкомышечных клеток и наличием липидсодержащих макрофагов. Обсуждается вопрос о выделении двух клинических фенотипов ЛИ. Первый подтип характеризуется наличием единичного лакунарного инфаркта при первом ЛИ, причиной которого является микроатерома, второй подтип — наличием наряду с острым первым ЛИ множественных «немых» лакунарных очагов, визуализируемых при компьютерной томографии, причиной которых является липогиалиноз [9]. Эти различия могут быть связаны с различным генотипом лакунарных инфарктов [18, 27].

Гистологически лакуны не отличаются от инфарктов мозга другой этиологии. Клетки подвергаются некрозу, некротическая ткань — фагоцитозу. На месте инфаркта образуется полость — лакуна, стенки которой состоят из глиальных, аргирофильных и коллагеновых волокон. В конечном итоге зона вокруг полости замещается глиозом. Вокруг лакунарного инфаркта обнаруживаются ишемическое повреждение нейронов, цитоллиз, выпадение

ние нейронов при сохранности остальных структурных элементов вещества мозга (неполный некроз), хроматолиз и гиперхроматоз в оставшихся нейронах, распад миелина в нервных волокнах белого вещества, сопровождающийся гипертрофией и гиперплазией астроцитов и олигодендроцитов [2].

В последние десятилетия идентифицирован ряд генетических синдромов, связанных с патологией мелких артерий, сопровождающихся инсультоподобными эпизодами, лакунарными инфарктами, диффузной патологией белого вещества и сосудистой деменцией. Хотя эти генетические синдромы являются редкими, поражают они преимущественно лиц молодого возраста. Среди них — синдром CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная ангиопатия с субкортикальными инфарктами, лейкоэнцефалопатией), болезнь Фарби, семейная британская или датская деменция, мутация гена коллагена  $\alpha_1$  IV типа, наследственная эндотелиопатия с ретинопатией, нефропатией и инсультами (HERNS) [13, 16, 36]. Синдром CADASIL — наиболее частый и описан во многих странах мира у более чем 500 семей. Его причиной является мутация в гене Notch3 на 19-й хромосоме. Патологические изменения характеризуются диффузной ангиопатией и заключаются в концентрическом утолщении стенок артерий, отложении гранулярных осмофильных включений в средней оболочке и редупликации внутренней эластической мембраны. Основными клиническими признаками являются субкортикальные инсультоподобные эпизоды, субкортикальная деменция с псевдобульбарным параличом, мигрень с аурой, изменения настроения у лиц с отсутствием сосудистых факторов риска [22].

ЛИ тесно связаны с диффузным поражением белого вещества мозга (лейкоареозом), которое выявляется при нейровизуализации и характеризуется повышением интенсивности МР-сигнала (на T2 взвешенных изображениях (ВИ)) в глубоких отделах полушарий и перивентрикулярно. Поражение белого вещества нередко быстро прогрессирует после острого ЛИ [19, 24]. При этом часто визуализируются множественные мелкие «асимптомные» лакунарные очаги в дополнение к «симптомному» очагу. Эти данные свидетельствуют о том, что большинство ЛИ с клинической очаговой манифестацией сопровождается диффузной патологией мелких артерий (при достаточной выраженности она может также проявляться в виде когнитивного дефицита или деменции), которая развивается в 15—20 % случаев после ЛИ [41]. Сосудистая деменция является второй по частоте причиной деменции в западных странах и наиболее распространенным подтипом деменции в мире. Суб-

кортикальная сосудистая деменция — это подтип сосудистой деменции, в основе которой лежит патология мелких артерий, лакунарные инфаркты и ишемическое поражение белого вещества (критерии диагностики), и в настоящее время является актуальной проблемой [10, 32, 33].

ЛИ обычно ассоциируется с «легким» течением инсульта, но это не всегда верно. ЛИ может сопровождаться грубым моторным дефицитом, вызванным локализацией очагов в области внутренней капсулы или основания варолиева моста, там, где волокна пирамидного тракта наиболее сближены [38, 40].

ЛИ и патология мелких артерий также тесно связаны с церебральными микрогеморрагиями, интерес к которым значительно возрос в последние годы [11]. Этот феномен был впервые описан J. Stcharf и соавторами в виде клинически немых очагов снижения МР-сигнала (на T2-ВИ) размером меньше 5 мм в паренхиме мозга у пациентов с лакунарными инфарктами, патологией белого вещества и первичными внутримозговыми кровоизлияниями, названных «геморрагическими лакунами» [35]. Гистопатологически эти участки снижения МР-сигнала характеризуются фокальным отложением гемосидерина вокруг ангиосклеротически измененных микрососудов. Выявлены анатомические корреляции между наличием церебральных микрогеморрагий и поражением мелких артерий, отмечено также, что церебральные микрогеморрагии часто наблюдают у пациентов с лейкоареозом, у 51 % больных с множественными лакунарными инфарктами и у 31 % пациентов с синдромом CADASIL. Важным в клиническом отношении является выявление взаимосвязи между церебральными микрогеморрагиями, артериальной гипертензией и увеличением риска повторных ИИ, когнитивного дефицита и первичного внутримозгового кровоизлияния. Отмечено, что объем внутримозговой гематомы больше у тех пациентов, у которых выявлялись микрогеморрагии [29, 30]. Таким образом, выявление при нейровизуализации асимптомных микрогеморрагий может быть маркером патологии сосудистой стенки и важно для учета риска геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии [42].

Изучение механизмов лакунарных инфарктов, в том числе системной эндотелиальной дисфункции, дисфункций гематоэнцефалического барьера, имеет важное значение как для идентификации диагностических и прогностических маркеров, так и для дифференцированной терапии острого инсульта и профилактического лечения, в том числе антитромботическими препаратами.

## Литература

1. Инсульт: принципы диагностики, лечения и профилактики // Под ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. — М.: Интермедика, 2002. — 208 с.
2. Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Малые глубинные инфаркты головного мозга при артериальной гипертонии и атеросклерозе (патогенез и критерии морфологической диагностики) // Арх. пат.— 1994.— № 2 — С. 33—38.
3. Adachi T., Kobayashi S., Yamaguchi S. et al. MRI findings of small subcortical «lacunar-like» infarction resulting from large vessel disease // *J. Neurol.*— 2002.— Vol. 247.— P. 280—285.
4. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicentre clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke.*— 2000.— Vol. 247, № 4.— P. 280—285.
5. Bamford J.M., Warlow C.P. Evolution and testing of the lacunar hypothesis // *Stroke.*— 1988.— Vol. 19.— P. 1074.
6. Bang O.Y., Joo S.Y., Lee P.H. The course of patients with lacunar infarcts and a parent arterial lesion: similarities to large artery vs small artery disease // *Arch. Neurol.*— 2004.— Vol. 61(4).— P. 514—519.
7. Baumgartner R.W., Sidler C., Mosso M. et al. Ischemic lacunar stroke in patients with and without potential mechanism other than small-artery disease // *Stroke.*— 2003.— Vol. 34.— P. 653—659.
8. Clavier I., Hommel M., Besson G. et al. Long-term prognosis of symptomatic lacunar infarcts // *Stroke.*— 1994.— Vol. 25.— P. 2005—2009.
9. de Jong G., Kessels F., Lodder J. Two types of lacunar infarcts: further arguments from a study on prognosis // *Stroke.*— 2002.— Vol. 33.— P. 2072—2076.
10. Erkinjuntti T. Subcortical Vascular Dementia // *Cerebrovasc. Dis.*— 2002.— Vol. 13.— P. 58—60.
11. Fiehler J. Cerebral microbleeds: old leaks and new haemorrhages // *Int. J. Stroke.*— 2006.— Vol. 1.— P. 122—130.
12. Fisher C.M. Lacunar stroke and infarcts: a review // *Neurol.*— 1982.— Vol. 32.— P. 871—876.
13. Flossman E. Genetics of ischaemic stroke; single gene disorder // *Int. J. Stroke.*— 2006.— Vol. 1.— P.131—139.
14. Futrell N. Lacunar infarction. Embolism is the key // *Stroke.*— 2004.— Vol. 35.— P. 1778—1779.
15. Gan R., Sacco R.L., Kargman D.E. et al. Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan Stroke Study experience // *Neurology.*— 1997.— Vol. 48(5).— P. 1204—1211.
16. Gould D.B., Phalan F.C., van Mil S.E. et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 354.— P. 1489—1496.
17. Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M. et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis // *Brain.*— 2003.— Vol. 126.— P. 424—432.
18. Hassan A., Lansbury A., Catto A.J. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype is associated with leukoaraiosis in lacunare syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2002.— Vol. 72.— P. 343—346.
19. Inzitari D. Leukoaraiosis. An independent risk factor for stroke? // *Stroke.*— 2003.— Vol. 34.— P. 2071.
20. Jackson C., Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and non-lacunar infarcts // *Stroke.*— 2004.— Vol. 35.— P. 1331—1336.
21. Jackson C., Sudlow C. Risks of death and recurrent vascular events after lacunar and non-lacunar ischaemic stroke (LACI and non-LACI) — a systematic review of follow-up studies // *Cerebrovasc. Dis.*— 2004.— Vol. 17 (suppl 5).— P. 52.
22. Kalaria R.N., Viitanen M., Kalimo H. et al. The pathogenesis of CADASIL: an update // *J. Neurol. Sci.*— 2004.— Vol. 226.— P. 35—39.
23. Kawano H., Yonemura K., Hashimoto Y., Makoto U. Diagnostic accuracy of acute lacunar syndromes / *Abstr. 5th World stroke congress, June 23—26, 2004, Vancouver, Canada.*— P. 114.
24. Kuller L.H., Longstreth W.T. Jr., Arnold A.M. et al. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging. A predictor of stroke // *Stroke.*— 2004.— Vol. 35.— P. 1821—1823.
25. Lammie G.A. Pathology of small vessel stroke // *Br. Med. Bull.*— 2000.— Vol. 56.— P. 296—306.
26. Lammie G.A., Brannan F., Wardlaw J.M. Incomplete lacunar infarction (type 1b lacunes) // *Acta Neuropath.*— 1998.— Vol. 96.— P. 163—171.
27. Leys D., Pasquier F. Editorial comment — not all hypertensive subjects have similar risk for white matter lesion: influence of genetic factors // *Stroke.*— 2004.— Vol. 35.— P. 1061—1062.
28. Mast H., Thompson J.L.P., Voller H. et al. Cardiac sources of embolism in patients with pial artery infarcts and lacunar lesions // *Stroke.*— 1994.— Vol. 25.— P. 776—781.
29. Naka H., Nomura E., Takahashi T. et al. Combination of the presence or absence cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictor of subsequent stroke types // *Am. J. Neuroradiol.*— 2006.— Vol. 27.— P. 830—835.
30. Naka H., Nomura E., Wakabayashi S. et al. Frequency of asymptomatic microbleeds on t2-weighted MR images of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis // *Am. J. Neuroradiol.*— 2004.— Vol. 25.— P. 714—719.
31. Nakane H., Ibayashi S., Irie K. Silent brain infarction show occult misery perfusion in the cerebral cortex and territory of perforating arteries. 3rd World stroke congress. Munich, Germany, Sept. 1996 // *Cerebrovasc. Dis.*— 1996.— Vol. 6.— P. 83.
32. Price C.C., Jefferson A.L., Merino J.G. et al. Subcortical Vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiologic data // *Neurol.*— 2005.— Vol. 65 (3).— P. 376—382.
33. Reed B.R., Eberling J.L., Mungas D. et al. Effect of white matter lesion and lacunes on cortical function // *Arch. Neurol.*— 2004.— Vol. 61 (10).— P. 1545—1550.
34. Samuelsson M., Soderfeldt B., Olsson G.B. Functional outcome in patients with lacunar infarction // *Stroke.*— 1996.— Vol. 27.— P. 842—846.
35. Scharf J., Brauherr E., Forsting M., Sartor K. Significance of haemorrhagic lacunes on MRI in patients with hypertensive cerebrovascular disease and intracerebral haemorrhage // *Neuroradiol.*— 1994.— Vol. 36.— P. 504—508.
36. Singhal S., Bevan S., Barrick T. et al. The influence of genetic and cardiovascular risk factor on the CADASIL phenotype // *Brain.*— 2004.— Vol. 127.— P. 2031—2038.
37. Starr J.M., Wardlaw J., Ferguson K. et al. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging // *JNNP.*— 2003.— Vol. 74.— P. 70—76.
38. Steinke W., Ley S.C. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits // *Stroke.*— 2002.— Vol. 33.— P. 1510—1516.
39. Tejada J., Diez-Tejedor E., Hernandez-Echebarria L. et al. Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction? // *Stroke.*— 2003.— Vol. 34.— P. 1404—1411.
40. Terai S., Hori T., Miake S. et al. Mechanism in progressive lacunar infarction: a case report with magnetic resonance imaging // *Arch. Neurol.*— 2000.— Vol. 57.— P. 255—258.
41. Voisin T., Rous de Feneyrols A.R., Pavy Le Traon A. et al. Cognitive impairment after first lacunar stroke: clinical features and risk factors // *Cerebrovasc. Dis.*— 2002.— Vol. 13 (suppl 3).— P. 297.
42. Wong K.S., Chan Y.L., Liu J.Y. et al. Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages // *Neurol.*— 2003.— Vol. 60.— P. 511—513.

О.Є. ДУБЕНКО, Г.Є. КОСТЮКОВСЬКА, С.Л. КОСТЮКОВСЬКИЙ

## Причини і наслідки лакунарних інсультів головного мозку

Лакунарний інсульт становить не менше чверті всіх гострих ішемічних інсультів. Причиною лакунарного інсульту є патологія дрібних глибоких перфоруючих артерій. Дослідження свідчать про те, що, незважаючи на гостру вогнищеву маніфестацію, ця патологія має дифузний характер. Класична лакунарна гіпотеза пов'язує розвиток лакунарних інфарктів з ушкодженням стінок артеріол у результаті артеріальної гіпертонії (ліпогіалінозу), другою можливою причиною є мікроатероми, незначна їх частина може бути результатом мікроемболії. Проте недавні дослідження показали, що в основі патології дрібних артерій лежить дифузна ендотеліальна дисфункція артеріол, підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру й екстравазація елементів крові у периваскулярний простір. Цим можна пояснити і наявність множинних дрібних «асимптомних» вогнищ, дифузну патологію білої речовини і лейкоареоз, які часто поєднуються з лакунарним інсультом. Клінічна значущість цих змін пов'язана з їхньою роллю в розвитку субкортикальної судинної деменції. Зв'язок лакунарних інсультів з асимптомними мікрогеморагіями дозволяє також розглядати їх як фактор ризику виникнення внутрішньомозкових крововиливів.

**Ключові слова:** лакунарний інсульт, лакунарний інфаркт, лейкоареоз, деменція.

O.E. DUBENKO, A.E. KOSTIUKOVSKAYA, S.L. KOSTIUKOVSKY

## Causes and sequela of lacunar brain stroke

Lacunar stroke makes more than a quarter of all cases of acute ischemic stroke. The cause of lacunar stroke is the pathology of small deep perforating arteries. Researches testify that in spite of acute focal manifestations this pathology has a diffusive character. The classical lacunar hypothesis relates the development of lacunar infarcts with a result of the arteriolar walls damage due to arterial hypertension (lipohyalinosis), the second possible cause is microatheromas which insignificant portion arises from microembolism. However recent researches have shown that small artery pathology is based on diffusive endothelial dysfunction of the arterioles, increased permeability of the blood-brain barrier and extravasations of blood elements into the perivascular area. This mechanism can be responsible for the presence of multiple small «silent» lesions, diffusive pathology of the white matter and leukoaraiosis, which are frequently associated with lacunar stroke. Clinical significance of these changes is connected with their role in the development of subcortical vascular dementia. The association of lacunar stroke with asymptomatic microhemorrhages allows to consider them as a risk factor of intracerebral hemorrhages.

**Key words:** lacunar stroke, lacunar infarct, leukoaraiosis, dementia.



В.В. КУЗНЕЦОВ<sup>1</sup>, Е.П. КРАСИЛЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Інститут геронтології АМН України, Київ

<sup>2</sup> Научно-практичний центр лучевої діагностики АМН України, Київ

## Возрастные особенности состояния мозгового кровообращения у лиц с высоким генетическим и экологическим риском развития цереброваскулярной патологии

**Цель** — сравнительный анализ возрастной структуры взаимосвязей различных уровней мозгового кровотока у лиц с высоким экологическим и генетическим риском развития цереброваскулярной патологии.

**Материалы и методы.** У 65 интактных к радиационному фактору лиц контрольной группы (КГ) без отягощенного цереброваскулярной патологией (ЦВП) генеалогического анамнеза, 58 радиационно интактных родственников больных ишемическим инсультом (РБИИ) первой степени родства, 97 участников ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС с неотягощенным ЦВП семейным анамнезом в возрасте 30—69 лет методом ультразвуковой доплерографии исследовано состояние мозгового кровотока.

**Результаты.** С возрастом усиливаются взаимосвязи показателей гемодинамики в сосудах каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов. У РБИИ усиление корреляции между значениями показателей линейной систолической скорости кровотока (ЛССК) в экстра- и интракраниальных отделах каротидного бассейна, а также в артериях вертебрально-базиллярного бассейна (ВББ) наступает в среднем на 20 лет раньше (в возрасте 40—49 и 30—39 лет соответственно) по сравнению с КГ (в 60—69 и 50—59 лет соответственно). У участников ЛПА на ЧАЭС усиление связей между значениями ЛССК в каротидном бассейне и ВББ происходит одновременно (в возрасте 30—39 лет) и раньше, чем у лиц КГ, в среднем на 30 и 20 лет соответственно. У РБИИ корреляция между значениями ЛССК в гомолатеральных интракраниальных отделах каротидного бассейна и ВББ формируется в 40—49 лет, у участников ЛПА на ЧАЭС — в 30—39 лет, в то время как у лиц КГ диапазон регуляции взаимосвязей значений гемодинамических показателей в каротидном бассейне и ВББ во все рассматриваемые возрастные периоды остается достаточно широким. Наиболее жесткие по сравнению с КГ внутрисистемные связи мозгового кровотока у РБИИ установлены в возрасте 40—59 лет, у участников ЛПА на ЧАЭС — 30—59 лет.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о прогероидном дисрегулирующем влиянии генетического фактора, а также факторов Чернобыльской аварии на системную регуляцию церебральной гемодинамики.

**Ключевые слова:** ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, родственники больных ишемическим инсультом, экстра- и транскраниальная ультразвуковая доплерография, церебральная гемодинамика, линейная систолическая скорость кровотока.

Одной из основных причин смерти людей наряду с ишемической болезнью сердца и злокачественными новообразованиями является церебральная васкулярная патология (ЦВП). Она относится к мультифакторным заболеваниям, развитие которых определяется влиянием генетических и социально-средовых факторов.

Результаты эпидемиологических и генеалогических исследований подтверждают ведущую роль генетических факторов в формировании ЦВП [8]. Показано, что у лиц с отягощенной ЦВП наследственностью встречаемость инсульта в два раза выше, чем у лиц с благоприятным генеалогическим анамнезом [18]. В реализации наследствен-

ной предрасположенности к ЦВП, детерминированной патологическими аллелями многих генов, участвуют различные механизмы. Они определяют особенности свертывающей системы крови [16], метаболизма липидов и липопротеинов [17], натриевого обмена [16], а также изменение морфологии сосудистого русла [15, 20], неполноценность репаративной способности и нарушение NO-синтазной активности эндотелия [19], чувствительность барорецепторов [16], активность ряда ферментов [15] и т. д.

В числе важнейших экзогенных факторов риска развития возникновения ЦВП наряду с химическим загрязнением окружающей среды выделяют комплекс синергично действующих факторов Чернобыльской катастрофы радиационной и нерадиационной (психогенной) природы [1, 4—6]. Клинико-эпидемиологические наблюдения последних пятнадцати лет свидетельствуют об ускоренном старении мозговых сосудов и высокой распространенности ЦВП среди населения, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС [1]. Ведущими патогенетическими звеньями развития ЦВП у лиц, облученных в малых дозах, считают дистрофически-деструктивные изменения различных клеточных популяций мозга (прежде всего, эндотелиоцитов) [9, 12], регуляторные нарушения гипоталамо-гипофизарного комплекса и подчиненных ему гормонально-гуморальных систем [5], аутоиммунные процессы, изменения в системе гемостаза [11], формирование атерогенных дислипидопроteinемий [10, 14].

Таким образом, данные о роли генетических и социально-средовых факторов в развитии ЦВП определяют актуальность дальнейшего изучения системных механизмов ее формирования. Учитывая, что одним из системных уровней реализации ЦВП являются нарушения церебральной гемодинамики, в частности, изменение ее регуляции, нами был проведен сравнительный анализ возрастной структуры взаимосвязей различных уровней мозгового кровотока у лиц с высоким экологическим и генетическим риском развития ЦВП.

### Материалы и методы

Через 12—14 лет после аварии на ЧАЭС обследованы три группы мужчин:

- 65 радиационно интактных лиц контрольной группы (КГ) без отягощенного мозговой сосудистой патологией генеалогического анамнеза (22 человека в возрасте 30—39 лет, 17 — 40—49, 13 — 50—59, 13 — 60—69 лет).
- 58 интактных к радиационному фактору лиц, являющихся родственниками первой степени родства больных ишемическим инсультом (РБИИ) с локализацией ишемического очага в бассейне сонных артерий (11 человек в возрасте 30—39 лет, 19 — 40—49, 16 — 50—59, 12 — 60—69 лет).
- 97 участников ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС (в дальнейшем — учас-

тников ЛПА), у которых ЦВП не была установлена на момент участия в аварийных работах (апрель-июнь 1986 г.) и в семейном анамнезе, с такими документированными у 89 % обследованных дозами внешнего гамма-облучения: в возрасте 30—39 лет (25 чел.) —  $(27,4 \pm 4,8)$  бэр, 40—49 лет (40) —  $(37,6 \pm 2,4)$  бэр, 50—59 лет (15) —  $(36,6 \pm 3,7)$  бэр, 60—69 лет (17) —  $(48,3 \pm 6,7)$  бэр.

Мозговой кровоток исследовали методом экстра- и транскраниальной ультразвуковой доплерографии («Logidop 5», «Kransbuhler», Германия). На основании полученных данных в трех группах обследуемых был проведен сравнительный анализ статистически достоверных коэффициентов корреляции (r) между значениями показателей линейной систолической скорости кровотока (ЛССК) в гомолатеральных экстра- и интракраниальных (ЭК и ИК) отделах каротидного бассейна, отдельных звеньях вертебрально-базилярного бассейна (ВББ), а также в гомолатеральных ИК-отделах обоих артериальных бассейнов мозга.

### Результаты и обсуждение

Рассмотрим влияние генетических факторов на формирование связей между различными уровнями церебральной гемодинамики.

Результаты анализа корреляций между ЛССК в гомолатеральных ЭК- и ИК-артериях каротидного бассейна показали, что в 30—39-летнем возрасте у РБИИ и у лиц КГ данные показатели статистически значимо между собой не связаны, что свидетельствует об относительной автономности внутричерепного каротидного кровотока и отсутствии его зависимости от центральной гемодинамики у обследуемых (рис. 1).

В возрасте 40—49 лет у РБИИ в отличие от лиц КГ появляется статистически достоверная положительная связь между ЛССК в левых общей сонной артерии (ОСА) и средней мозговой артерии (СМА). В возрасте 50—59 лет у них положительно коррелируют между собой ЛССК в правых ОСА и сифоне внутренней сонной артерии (ВСА), в ЭК-отделах ВСА (ЭК-ВСА) и СМА, в то время как у лиц КГ статистически достоверных связей значений показателей каротидной гемодинамики не выявлено.

В возрасте 60—69 лет в обеих группах установлены жесткие связи между значениями показателей гемодинамики в каротидном бассейне. У РБИИ в правом полушарии отмечена корреляция между ЛССК в ОСА и СМА, в ЭК-ВСА и сифоне ВСА, в ЭК-ВСА и СМА; в левом полушарии — в ЭК-ВСА и сифоне ВСА, в ЭК-ВСА и СМА. У лиц КГ в этом возрасте впервые появляются ЭК-ИК-корреляции между параметрами каротидного кровотока в обоих полушариях: в правом — между ЛССК в ОСА и сифоне ВСА, в ОСА и СМА, в ЭК-ВСА и СМА; в левом — в ОСА и сифоне ВСА, в ОСА и СМА.

В результате сравнительного анализа коэффициентов корреляции между показателями гемоди-

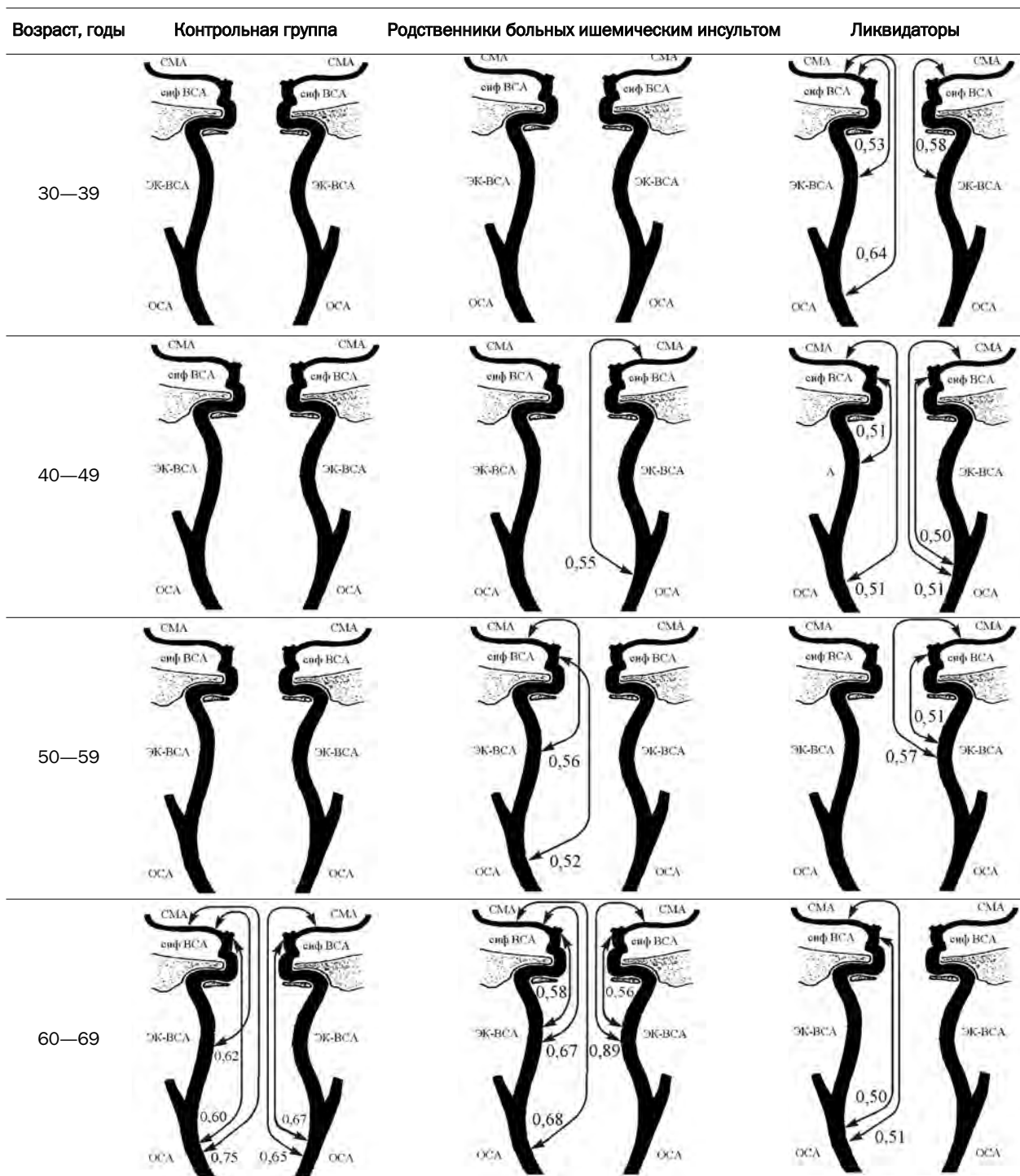


Рис. 1. Возрастная структура корреляций ЛССК у обследуемых в ЭК- и ИК-отделах каротидного бассейна (здесь и на рис. 2—3 стрелками указаны связи с  $r \geq 0,5$ )

намики в ЭК- и ИК-отделах каротидного бассейна в пределах одного полушария установлено, что в группе РБИИ они становятся достоверными в среднем на два десятилетия раньше (в 40—49 лет), чем в КГ (в 60—69 лет). Полученные результаты соответствуют данным других авторов [3]. Таким образом, у РБИИ уже в 40—49 лет изменение уровня гемодинамики в одной из артерий ЭК-отдела каротидного бассейна, вероятно, влечет за собой изменение кровотока в ИК-отделе, то есть

сужается диапазон надежности регуляции каротидной гемодинамики, что может привести к формированию ЦВП.

Регуляторные нарушения кровотока в ВББ способны привести к более значительным гемодинамическим сдвигам по сравнению с идентичными изменениями каротидного кровотока, поскольку изменениями каротидного кровотока, поскольку известно, что зоны васкуляризации этих бассейнов соотносятся в пропорции 1:2, а приток крови к ним составляет 10—30 и 80 % соответственно. В

связи с этим представлялось важным рассмотреть также корреляции между значениями показателей гемодинамики в отдельных участках ВББ.

В системе позвоночных артерий (ПА) анализировали структуру связей между уровнем кровотока в основной артерии (ОА), гомолатеральных ПА и задних мозговых артериях (ЗМА), учитывая, что, по мнению некоторых авторов [2], потоки крови из обеих ПА следуют по ОА с соответствующей стороны, практически не смешиваясь, а конечными ветвями ОА, как известно, являются ЗМА. Данные корреляционного анализа показателей гемодинамики в ВББ у обследуемых приведены на рис. 2.

В возрасте 30—39 лет в группе РБИИ отмечены положительные корреляции между ЛССК в правой ЗМА и ОА, а также в правых ЗМА и ПА. В КГ корреляции между значениями показателей кровотока в исследуемых артериях ВББ не выявлено.

В возрасте 40—49 лет количество достоверных связей в обеих группах не изменяется. У РБИИ положительно коррелируют между собой ЛССК в правой ПА и ОА, в правых ПА и ЗМА. В КГ статистически достоверные связи не выявлены.

В возрасте 50—59 лет корреляции гемодинамических параметров в ВББ отмечены не только у

РБИИ, но и у лиц КГ. У 50—59-летних РБИИ более тесные связи, по сравнению с 40—49-летними, а также с ровесниками в КГ. У них установлены положительные корреляции между ЛССК в ОА и в обеих ПА, ОА, левой ЗМА, а также в левых ПА и ЗМА. В КГ выявлены корреляции между значениями показателей гемодинамики в ОА и обеих ПА, а также в ОА и правой ЗМА.

В возрасте 60—69 лет у РБИИ менее жесткая система связей между значениями показателей кровотока в ВББ по сравнению с таковой у лиц КГ. Так, у них положительно коррелируют ЛССК в левой ЗМА и ОА, а также в обеих гомолатеральных ПА и ЗМА. В КГ в этом возрасте статистически достоверно связаны ЛССК в ОА и обеих ПА, в ОА и обеих ЗМА, а также в гомолатеральных ПА и ЗМА.

Таким образом, у РБИИ с 30—39 лет (на два десятилетия раньше, чем у лиц КГ) формируются тесные корреляции между значениями показателей кровотока в ВББ, что свидетельствует о сужении в нем диапазона регуляции гемодинамики.

Проанализировав у обследуемых структуру корреляций между значениями гемодинамических показателей в каждом из артериальных бассейнов мозга, и с учетом того, что системы сонных

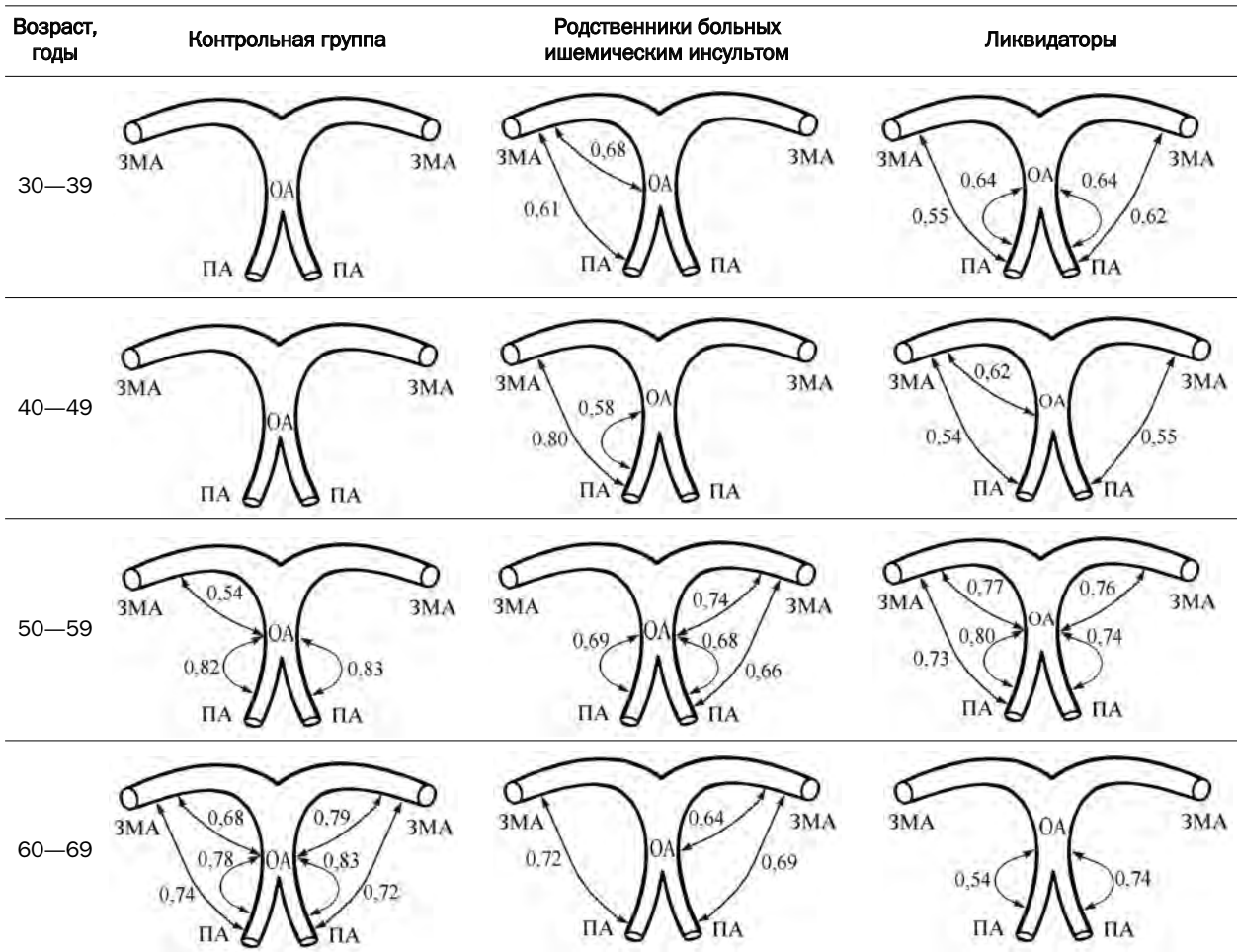


Рис. 2. Возрастная структура корреляций ЛССК у обследуемых в разных отделах вертебрально-базиллярного бассейна

и позвоночных артерий в основании мозга объединяются посредством задних соединительных артерий, связывающих ИК-отделы ВСА и ЗМА, мы пришли к заключению о необходимости определения корреляций между значениями показателей кровотока в гомолатеральных сифонах ВСА и ЗМА (рис. 3).

В норме в условиях замкнутости задних отделов виллизиева круга регистрируется незначительный переток крови между каротидным и вертебрально-базиллярным бассейнами по задним соединительным артериям, направленный в сторону функционально активных в данный момент областей головного мозга. При наличии перфузионного дефицита переток крови по соединительным артериям усиливается [7].

В возрасте 30—39 лет у РБИИ и у лиц КГ значения показателей кровотока в гомолатеральных сифонах ВСА и ЗМА статистически достоверно между собой не связаны (см. рис. 3).

В возрасте 40—59 лет в группе РБИИ связи между ЛССК в сифоне ВСА и ЗМА установлены в пределах одного (левого) полушария, а в возрасте 60—69 лет — в обоих полушариях, что, вероятно,

отражает у этих обследуемых возрастающую роль ВББ в компенсации каротидной гемодинамики.

В КГ у лиц в возрасте 40—69 лет статистически достоверные связи между значениями показателей гемодинамики в каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах не выявлены.

Как видим, у РБИИ с возрастом постепенно сужается диапазон регуляции связей между уровнями гемодинамики в каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах; в КГ диапазон регуляции каротидно-вертебральных связей во все возрастные периоды остается достаточно широким.

Следует отметить, что у РБИИ во все рассматриваемые возрастные периоды (30—69 лет) установлены более тесные, чем у лиц КГ, связи между значениями показателей церебрального кровотока; формирование их в каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах происходит в среднем на два десятилетия раньше. Вместе с тем, в возрасте 40—59 лет рассматриваемая система связей у РБИИ является наиболее жесткой, так как не только охватывает корреляции между гемодинамическими параметрами в обоих артериальных бассейнах мозга и в их ИК-отделах, но и описыва-

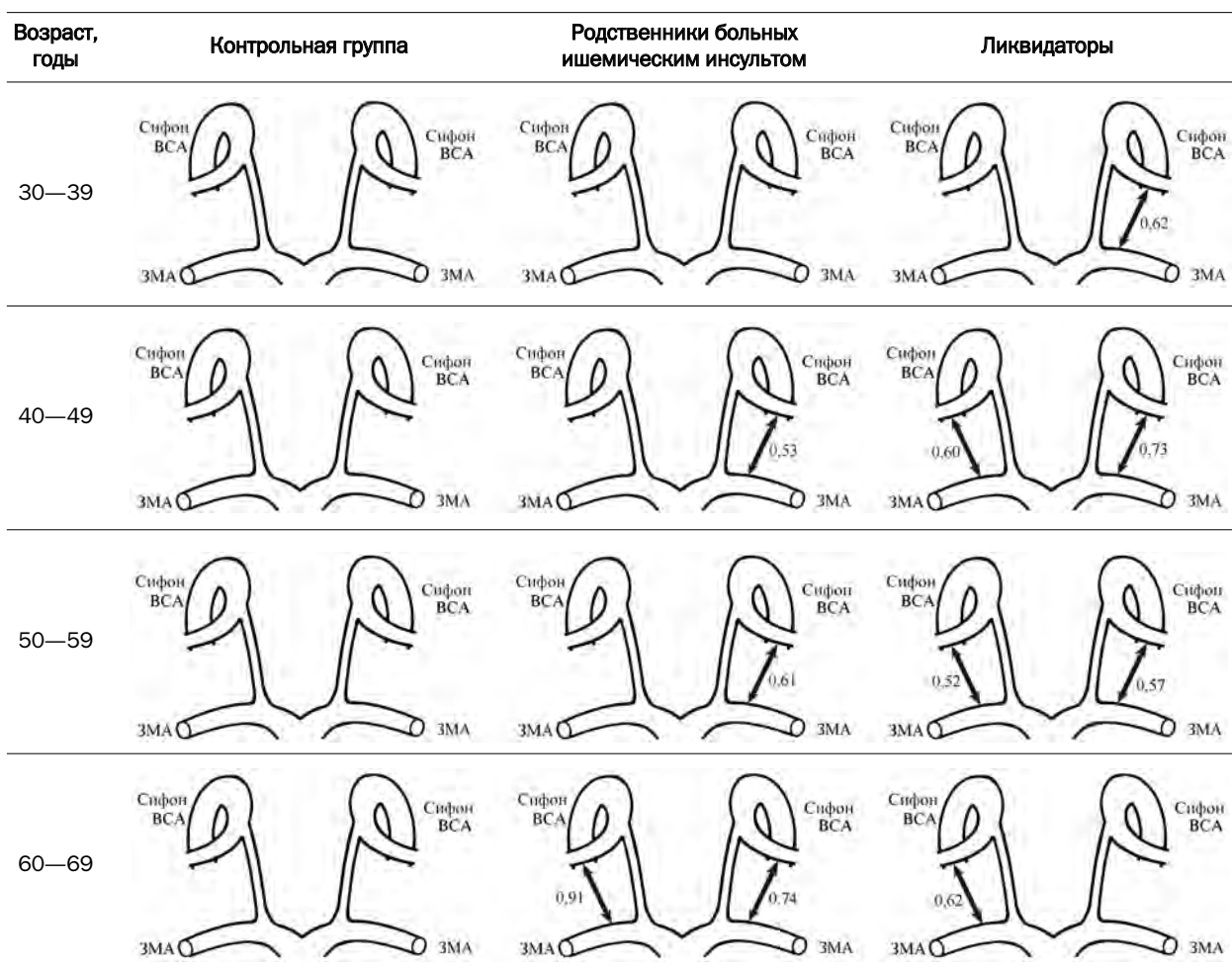


Рис. 3. Возрастная структура корреляций ЛССК у обследуемых в ИК-отделах каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов

ется большим их количеством по сравнению с лицами КГ. По некоторым данным, именно в возрасте 40—59 лет повышен риск реализации наследственных форм инсульта [3].

Перейдем к анализу влияния факторов Чернобыльской аварии на формирование внутрисистемных связей церебральной гемодинамики.

Как следует из представленных на рис. 1—3 данных, у участников ЛПА достоверные корреляции между значениями показателей церебральной гемодинамики выявлены уже в возрасте 30—39 лет. Так, у 30—39-летних участников ЛПА отмечена положительная корреляция значений показателей кровотока в гомолатеральных ЭК- и ИК-артериях каротидного бассейна в обоих полушариях мозга: в правом — между ЛССК в ОСА и СМА, в ЭК-ВСА и СМА; в левом — между ЛССК в ЭК-ВСА и СМА (см. рис. 1). В ВББ у этих обследуемых выявлены статистически значимые связи между ЛССК в ОА и обеих ПА, а также в обеих гомолатеральных ПА и ЗМА (см. рис. 2). Кроме того, у них коррелируют значения показателей кровотока в ИК-отделах обоих бассейнов — в левых сифоне ВСА и ЗМА (см. рис. 3). У лиц КГ в этом возрасте, как уже отмечалось, статистически достоверных корреляций значений показателей мозгового кровотока не выявлено.

В возрасте 40—49 лет у участников ЛПА общее количество корреляций в бассейнах сонных и позвоночных артерий не изменяется, хотя происходит некоторое перераспределение их соотношения. Возрастает число связей между значениями показателей кровотока в ИК-отделах обоих бассейнов. Так, в каротидном бассейне выявлена достоверная корреляция между ЛССК в обеих ОСА и СМА, в правых ЭК-ВСА и сифоне ВСА, в левых ОСА и сифоне ВСА (см. рис. 1). В ВББ у них положительно коррелируют между собой ЛССК в ОА и правой ЗМА, а также в обеих гомолатеральных ПА и ЗМА (см. рис. 2). Отмечена достоверная связь между значениями показателей кровотока в сифоне ВСА и ЗМА в обоих полушариях (см. рис. 3). В КГ у лиц 40—49 лет коэффициенты корреляции показателей гемодинамики мозга не достигают статистически достоверных значений.

Особый интерес представлял анализ коэффициентов корреляции между значениями показателей церебральной гемодинамики у участников ЛПА в возрасте 50—59 лет. Количество ЭК- и ИК-корреляций между значениями гемодинамических показателей в каротидном бассейне у них несколько ниже, чем у лиц в возрасте 30—49 лет: отмечена корреляция между ЛССК в левых ЭК-ВСА и сифоне ВСА, в ЭК-ВСА и СМА. В КГ не выявлено достоверных корреляций в каротидном бассейне (см. рис. 1). Наряду с этим в ВББ именно у 50—59-летних участников ЛПА отмечено наибольшее количество сильных связей, которые являются также более тесными, чем у их ровесников в КГ. Так, у участников ЛПА положительно коррелируют ЛССК

в ОА и обеих ПА, в ОА и обеих ЗМА, а также в правых ПА и ЗМА; у лиц КГ — только ЛССК в ОА и обеих ПА, а также в ОА и правой ЗМА (см. рис. 2). В отличие от обследуемых КГ у участников ЛПА установлена тесная связь между значениями показателей кровотока в ИК-отделах каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов — в правых и левых сифоне ВСА и ЗМА (см. рис. 3).

В возрасте 60—69 лет у участников ЛПА выявлены менее жесткие корреляции значений показателей кровотока в системе сонных и позвоночных артерий, чем у лиц КГ, однако в отличие от последних установлена статистически достоверная связь между ЛССК в ИК-отделах обоих бассейнов — в левых сифоне ВСА и ЗМА (см. рис. 3). У участников ЛПА отмечены положительные корреляции между ЛССК в каротидном бассейне справа (в ОСА и сифоне ВСА, в ОСА и СМА); у лиц КГ — в обоих полушариях (см. рис. 1). В ВББ у участников ЛПА коррелируют ЛССК в ОА и в обеих ПА; у лиц КГ, кроме того, ЛССК в ОА и обеих ЗМА, а также в гомолатеральных ПА и ЗМА (см. рис. 2).

Проведенный анализ показал, что у участников ЛПА коэффициенты корреляции между значениями показателей кровотока в ЭК- и ИК-отделах каротидного бассейна становятся достоверными в среднем на три десятилетия раньше (в 30—39 лет), чем у лиц КГ (в 60—69 лет), в артериях ВББ — на два десятилетия раньше (в 30—39 и в 50—59 лет соответственно). Кроме того, во все возрастные периоды (30—69 лет) участники ЛПА отличаются от лиц КГ наличием статистически достоверных корреляций между параметрами кровотока в ИК-отделах обоих бассейнов.

В процессе старения снижается надежность системы регуляции кровотока, что приводит к неуклонному уменьшению ее адаптационных возможностей [13]. Постепенно формируется более жесткий тип связей, ограничивающий диапазон пластичности церебрального кровообращения. Исходя из этих позиций, возрастные особенности корреляции церебральной гемодинамики у обследуемых следует рассматривать как проявления различной интенсивности старения сосудов мозга.

Обобщая результаты проведенного анализа, следует отметить, что у РБИИ изменения связи различных уровней гемодинамики в каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах происходят на два десятилетия раньше, чем у лиц КГ, и гетерохронно. Возрастное усиление корреляции между значениями показателей кровотока в системе сонных артерий у них отмечено с 40—49 лет, в системе позвоночных артерий — с 30—39 лет. Диапазон регуляции каротидно-вертебральных взаимосвязей гемодинамики у РБИИ сужается, начиная с 40—49 лет; у лиц КГ он во все рассматриваемые возрастные периоды (30—69 лет) остается достаточно широким.

В группе участников ЛПА корреляции между значениями гемодинамических показателей в ЭК-

и ИК-отделах каротидного бассейна, а также в отдельных звеньях ВББ формируются в возрасте 30—39 лет, опережая КГ на три и два десятилетия соответственно. С этого же возраста у них сужен диапазон регуляции связей кровотока в ИК-отделах обоих артериальных бассейнов.

Таким образом, более раннее, чем у обследуемых КГ, формирование связей между различными уровнями церебральной гемодинамики у РБИИ и участников ЛПА указывает на ускоренное старение у них сосудов мозга. Полученные результаты подтверждают положение о раннем старении ор-

ганизма как об одном из отдаленных последствий действия ионизирующей радиации [10].

Более глубокие по сравнению с обследуемыми КГ изменения ауторегуляторных процессов у РБИИ в возрасте 40—59 лет и участников ЛПА в возрасте 30—59 лет, которые проявляются жесткими внутрисистемными связями церебральной гемодинамики, свидетельствуют о выраженном дисрегулирующем влиянии генетического фактора, а также факторов Чернобыльской аварии. Можно предположить, что комбинация этих факторов может стать серьезной патогенетической основой для развития ЦВП.

## Литература

- Бузунов В.А., Страпко Н.П., Пирогова Е.А. и др. Эпидемиология неопухлевых заболеваний у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // *Международ. журн. радиац. мед.*— 2001.— Т. 3, № 1—2.— С. 169.
- Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения.— М.: Медицина, 1980.— 311 с.
- Глазовська І.І. Особливості церебральної гемодинаміки, біоелектричної активності мозку та ліпідного обміну в осіб з високим ризиком розвитку ішемічного інсульту: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— К., 2001.— 19 с.
- Григорьев Ю.И., Малыгин В.Л., Сафронов С.Н. Влияние радиационного и других техногенных факторов на заболеваемость населения // *Гигиена и санитария.*— 1999.— № 6.— С. 17—19.
- Коваленко А.Н. Пострадиационная эндокринопатия у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.— К.: Иван Федоров, 2001.— 181 с.
- Кузнецова С.М., Калашников Н.В., Горбань Е.Н. и др. Эпидемиологический анализ церебральных васкулярных заболеваний и других болезней системы кровообращения в Украине (1985—1997 гг.) // *Пробл. старения и долголетия.*— 1999.— Т. 8, № 4.— С. 395—404.
- Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология.— М.: Реальное время, 2003.— 322 с.
- Маньковський М.Б., Кузнецова С.М. Епідеміологічні, регіональні та етнічні особливості розповсюдження церебральної судинної патології в Україні // *Журн. АМН України.*— 1996.— Т. 2, № 2.— С. 232—242.
- Післярадіаційна енцефалопатія: експериментальні дослідження та клінічні спостереження / Під ред. А.П. Ромоданова.— К.: УНДІНХ, 1993.— 224 с.
- Симонова Л.И., Гертман В.З., Абрамова Л.П. Угроза раннего старения как отдаленного последствия Чернобыльской катастрофы // *Матер. 2-й Международ. конф. «Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы»* (Киев, 1—6 июня 1998 г.).— К.: Чернобыльинтеринформ, 1998.— С. 370—371.
- Теплякова Д.В., Тепляков А.И., Кручинский Н.Г., Остапенко В.А. Ишемическая болезнь мозга в условиях низкоуровневого радиационного воздействия: некоторые гематологические аспекты. Сообщение 2. Особенности состояния эритронов и реологических свойств крови // *Эфферентная терапия.*— 2000.— Т. 6, № 1.— С. 32—35.
- Федорцева Р.Ф., Степанов Р.П., Бычковская И.Б. К проблеме отдаленных последствий аварии на ЧАЭС. Необычные эффекты малых доз радиации // *Международ. журн. радиац. мед.*— 2001.— Т. 3, № 1—2.— С. 306.
- Фролькис В.В., Безруков В.В., Кульчицкий О.К. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы.— К.: Наук. думка.— 1994.— 247 с.
- Чаяло П.П. Метаболические пострадиационные нарушения как основа развития нестохастических соматических последствий облучения? // *Матер. 2-й Международ. конф. «Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы»* (Киев, 1—6 июня 1998 г.).— К.: Чернобыльинтеринформ, 1998.— С. 404—405.
- Doi Y., Yoshnari M., Yoshnari H. et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme in patients with thrombotic brain infarction // *Atherosclerosis.*— 1997.— Vol. 2, N 132.— P. 145—150.
- Freeman K., Farrow S., Schmaier A. et al. Genetic polymorphism of the alpha2-adrenergic receptor is associated with increased platelet aggregation, baroreceptor sensitivity, and salt excretion in normotensive humans // *Am. J. Hypertens.*— 1995.— Vol. 9, N 8.— P. 836—869.
- Kessler C., Spitzer C., Stauske D. et al. The apolipoprotein E and beta-fibrinogen G/A-455 gene polymorphism are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*— 1997.— Vol. 11, N 17.— P. 2880—2884.
- Liado D., Myers R., Hunt S. et al. Familial history of stroke and stroke risk. The Family Heart Study // *Stroke.*— 1997.— Vol. 10, N 28.— P. 1908—1912.
- Panza J.A. Endothelial dysfunction in essential hypertension // *Clin. Cardiol.*— 1997.— Vol. 20, N 11 (Suppl. 2).— P. 26—33.
- Tonsad S., Joakimsen O., Stensland-Bugge E. et al. Carotid intima-media thickness and plaque in patients with familial hypercholesterolemia mutations and control subjects // *Eur. J. Clin. Invest.*— 1998.— Vol. 28, N 12.— P. 971—979.

В.В. КУЗНЕЦОВ, О.П. КРАСИЛЕНКО

## Вікові особливості стану мозкового кровообігу в осіб з високим генетичним та екологічним ризиком розвитку цереброваскулярної патології

**Мета** — порівняльний аналіз вікової структури взаємозв'язків різних рівнів мозкового кровотоку в осіб з високим екологічним та генетичним ризиком розвитку цереброваскулярної патології.

**Матеріали та методи.** У 65 інтактних до радіаційного фактора осіб контрольної групи (КГ) без обтяженого цереброваскулярною патологією (ЦВП) генеалогічного анамнезу, 58 радіаційно інтактних родичів хворих на ішемічний інсульт (РХІІ) першого ступеня споріднення, 97 учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС з необтяженим ЦВП родинним анамнезом віком 30—69 років методом ультразвукової доплерографії досліджено стан мозкового кровотоку.

**Результати.** З віком посилюються взаємозв'язки показників гемодинаміки в судинах каротидного та вертебрально-базиллярного басейнів. У РХІІ посилення кореляції між значеннями показників лінійної систолічної швидкості кровотоку (ЛСШК) в екстра- та інтракраніальних відділах каротидного басейну, а також в артеріях вертебрально-базиллярного басейну (ВББ) настає в середньому на 20 років раніше (у віці 40—49 та 30—39 років відповідно) порівняно з КГ (у 60—69 та 50—59 років відповідно). В учасників ЛНА на ЧАЕС посилення зв'язків між ЛСШК у каротидному басейні та ВББ відбувається одночасно (у віці 30—39 років) і раніше, ніж в осіб КГ, у середньому на 30 та 20 років відповідно. У РХІІ кореляція між значеннями ЛСШК у гомолатеральних інтракраніальних відділах каротидного басейну та ВББ формується в 40—49 років, в учасників ЛНА на ЧАЕС — у 30—39 років, тоді як у осіб КГ діапазон регуляції взаємозв'язків значень гемодинамічних показників у каротидному басейні та ВББ в усі досліджені вікові періоди залишається достатньо широким. Найбільш жорсткі порівняно з КГ внутрішньосистемні зв'язки мозкового кровотоку у РХІІ встановлені у віці 40—59 років, в учасників ЛНА на ЧАЕС — у 30—59 років.

**Висновки.** Отримані результати свідчать про прогероїдний дисрегулюючий вплив генетичного фактора, а також факторів Чорнобильської аварії на системну регуляцію церебральної гемодинаміки.

**Ключові слова:** ліквідатори наслідків аварії на ЧАЕС, родичі хворих на ішемічний інсульт, екстра- та транскраніальна ультразвукова доплерографія, церебральна гемодинаміка, лінійна систолічна швидкість кровотоку.

V.V. KUZNETSOV, E.P. KRASYLENKO

## Intrasystemic relationships of cerebral hemodynamics in subjects with high environmental and genetic risks for cerebro-vascular pathology development: age peculiarities

**Purpose** — the comparative analysis of age structure of various levels cerebral hemodynamics correlation at the persons with high ecological and genetic risk of cerebro-vascular system pathology development.

**Methods and subjects.** The condition of cerebral hemodynamics was studied in 97 Chernobyl accident liquidators aged 30 to 69 years with mild cerebro-vascular pathology, 58 first degree kinship relatives of ischemic stroke patients (RISP), intact to radiation factor, and 65 radiation intact control subjects without cerebro-vascular pathology (C). The method of extra- and transcranial ultrasound dopplerography was used.

**Results.** With aging, the intrasystemic correlations of cerebral hemodynamics are enhanced. The enhancement of correlations between the linear systolic blood flow velocity (LSBFV) in the carotic extra- and intracranial arteries occurred 10 years earlier in liquidators (at the age of 30—39 years) in comparison to the group with a hereditary disposition to stroke (at the age of 40—49 years) and 30 years earlier than in C subjects group (at the age of 60—69 years). The liquidators have age changes of the correlations between hemodynamic indices in the vertebro-basilar (VB) area simultaneously with those observed in RISP (at the age of 30—39 years) and two decades earlier than in C group subjects (at the age of 50—59 years). The correlations between LSBFV in the homolateral intracranial links of carotid and VB areas of the liquidators were formed in the average 10 years earlier (at the age of 30—39 years) and versus RISP (at the age of 40—49 years), whereas in C group subjects the range of regulation of correlations between hemodynamic indices in the carotid and VB areas remained wide enough at all investigated age periods. The results indicate the varying tempo of age changes of the cerebral blood flow regulation in three groups. The most severe intrasystemic cerebral hemodynamic correlations have been detected in radiation intact relatives of ischemic stroke patients aged 40—59, whereas liquidators have these correlations at the age of 30—59.

**Conclusions.** Obtained results are the evidence of deregulating influence of genetic factor and radiation factors on the systematic regulation of cerebral hemodynamic.

**Key words:** Chernobyl accident liquidators, relatives of ischemic stroke patients, cerebral hemodynamics, extra- and transcranial ultrasound dopplerography, linear systolic blood flow velocity.



В.И. ДАРИЙ, О.В. БУТ, И.Г. ВИЦИНА,  
Е.Н. БРИГАДИР, Н.И. ВОЕВОДИН

Запорожский государственный  
медицинский университет

## Сравнительная характеристика изменений содержания карбонилированных белков при геморрагическом и ишемическом мозговых инсультах

**Цель** — изучение особенностей свободнорадикальной патологии путем сравнительного анализа изменений содержания карбонилированных белков (КБ) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови у больных геморрагическим (ГИ) и ишемическим (ИИ) мозговым инсультом в наиболее остром периоде заболевания.

**Материалы и методы.** Под клиническим наблюдением находилось 47 пациентов с мозговым инсультом и 15 здоровых лиц. Патогенетические аспекты свободнорадикальной патологии изучали путем сравнительного анализа изменения содержания КБ и продуктов ПОЛ в крови у 37 больных мозговым инсультом.

**Результаты.** Установлено, что у больных мозговым инсультом в острой стадии изменение содержания КБ в крови было более интенсивным, чем изменение концентрации продуктов ПОЛ, что является перспективным в отношении оценки поражающего действия оксидантного стресса при мозговых инсультах. При ГИ наблюдаются более выраженные изменения уровня КБ, чем при ИИ. Содержание реактивных веществ тиобарбитуровой кислоты в крови возрастает в меньшей степени по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц.

**Выводы.** Мониторинг концентрации КБ в крови представляется более точным маркером при оценке повреждающего действия оксидантного стресса при острых нарушениях мозгового кровообращения. При ГИ наблюдаются более выраженные изменения содержания КБ, чем при ИИ.

**Ключевые слова:** карбонилированные белки, перекисное окисление липидов, мозговой инсульт.

Мозговой инсульт (МИ) представляет одну из главных проблем современной ангионеврологии, являясь основной причиной инвалидизации и смертности больных [1, 2, 3, 5]. В последние годы установлен факт возникновения оксидантного стресса у больных с различными формами острых нарушений мозгового кровообращения [1]. К продуктам оксидантного стресса относятся карбонилированные белки (КБ) [6, 8]. В современной литературе имеется много данных, свидетельствующих об увеличении концентрации КБ в крови больных при ряде терапевтических заболеваний, хирургической патологии [4, 5, 7], однако, сведе-

ния о содержании КБ у больных с сосудистыми поражениями мозга единичны.

**Цель работы** — изучение особенностей свободнорадикальной патологии путем сравнительного анализа изменений содержания КБ и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови у больных геморрагическим (ГИ) и ишемическим (ИИ) инсультом в наиболее острый период заболевания.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 47 больных МИ (28 — с ИИ и 19 — с ГИ; из них 26 мужчин

и 21 женщина, средний возраст — 57,8 года) и 15 здоровых лиц (10 мужчин и 5 женщин, средний возраст — 55,3 года).

С целью верификации клинического диагноза МИ 29 пациентам проводили компьютерную томографию мозга с помощью аппарата «СТ-1010», у 19 выполняли люмбальную пункцию. Биохимические исследования проводили у 37 больных. Сыворотку крови использовали для определения концентрации КБ и связанной и свободной фракций реактивных веществ тиобарбитуровой кислоты (ТБК). Расчет содержания свободной и связанной фракций ТБК-реактивных веществ и КБ проводили по коэффициенту молярной экстинкции малонового диальдегида [4, 6].

### Результаты и обсуждение

В большинстве случаев отмечался ИИ (28 больных), реже — ГИ (19). Из них паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияние было у 5 больных, паренхиматозное — у 14.

Полушарный дефицит выражался двигательными выпадениями в форме гемиплегии и гемипарезов конечностей со снижением мышечной силы в среднем по группе до  $(1,7 \pm 0,14)$  балла по шкале Гольдблата. У большинства больных наблюдалось также повышение мышечного тонуса, сухожильных рефлексов в паретичных конечностях, появление патологических стопных знаков. При очагах в доминантном полушарии возникало нарушение речи по типу моторной или сенсорной афазии.

Интрацеребрально осложненный вариант течения встречался у 10 больных с ИИ и у 12 — с ГИ. Значительных отличий в структуре клинических проявлений при ИИ и ГИ не наблюдалось. Преобладали очаговые нижнестволовые, дизцефальные расстройства и в единичном случае — мезэнцефальные. Помимо этого, обнаруживались гомолатеральные двигательные нарушения, являющиеся признаками поражения либо гетеролатерального полушария, либо пирамидных путей на стволовом уровне.

При компьютерной томографии головного мозга очаг выявлен у 22 из 29 больных (у всех 12

больных с ГИ и у 10 — с ИИ). Смещение срединных структур мозга наблюдалось у 7 пациентов. Гидроцефалия зафиксирована у 23 из 29 обследованных, а ее асимметрия — у 22.

Биохимические исследования показали, что в организме больных как ИИ, так и ГИ, происходит усиление свободнорадикальных процессов, что приводит к возникновению у них состояния оксидантного стресса. Доказательством служит увеличение концентрации ТБК-реактивных веществ и КБ в крови (таблица).

При этом у больных ИИ и ГИ интенсивность перекисного окисления белков намного выше, чем ПОЛ. Так, у больных ИИ концентрация КБ в крови возрастает на 243,3 %, а у больных ГИ — на 396,7 % по сравнению с величиной аналогичного показателя в контрольной группе. В то же время содержание связанных и свободных фракций ТБК-реактивных веществ в крови возрастает при ИИ на 64,0 и 64,9 %, при ГИ — на 116,7 и 129,9 % по сравнению с величиной этого показателя у здоровых лиц.

Таким образом, у больных МИ концентрация КБ в крови более показательна в отношении индикации интенсивности оксидантного стресса в организме, чем концентрация ТБК-реактивных веществ.

Кроме того, нами анализировалось изменение уровня КБ в зависимости от характера первичного очага МИ — геморрагического или ишемического.

Достоверно доказано, что перекисное окисление белков у больных ГИ происходит намного интенсивнее, чем у пациентов с ИИ. Так, у больных ГИ концентрация КБ в крови возрастает на 44,7 % по сравнению с величиной аналогичного показателя у больных ИИ ( $p < 0,05$ ). В то же время, содержание ТБК-реактивных веществ в крови возрастает в меньшей степени. Достоверно более высоким (на 32,1 %;  $p < 0,05$ ) при ГИ оказался только уровень связанных фракций ТБК-реактивных веществ по сравнению с аналогичным показателем больных ИИ.

Вместе с тем, учитывая данные некоторых авторов [6] о вазоконстрикторном действии продуктов ПОЛ (малонового диальдегида, шиффовых основа-

Т а б л и ц а

Содержание ТБК-реактивных веществ и карбонилированных белков в крови больных в наиболее острый период геморрагического и ишемического мозгового инсульта ( $M \pm m$ ), мкмоль/л

Группа	Фракция ТБК-реактивных веществ		Карбонилированные белки
	Связанные	Свободные	
ИИ (n = 23)	$43,3 \pm 3,5^{*/**}$	$1,27 \pm 0,26^*$	$10,3 \pm 1,22^{*/**}$
ГИ (n = 14)	$57,2 \pm 4,1^{*/**}$	$1,77 \pm 0,24^*$	$14,9 \pm 1,33^{* **}$
Контроль (n = 15)	$26,4 \pm 1,4^*$	$0,77 \pm 0,05^*$	$3,0 \pm 0,29^*$

\* Достоверность по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

\*\* Достоверность отличия группы больных ишемическим инсультом от группы с геморрагическим инсультом ( $p < 0,05$ ).

ний) в ликворе на інтрацеребральні суди, можна передположити, що не останню роль в патогенезі ускладненого МІ, особливо геморагічного характеру, грає вазоспазм, викликаний дією продуктів ПОЛ, знаходячихся в спинно-мозговій рідині.

Таким образом, определение содержания КБ в крови может быть перспективным как точный маркер при оценке степени окислительного повреждения при МІ. По нашему мнению, изучение динамики накопления КБ может быть использовано в качестве чувствительного и специфического теста для выявления состояний, сопряженных с увеличением интенсивности свободнорадикальных процессов в организме, в частности при сосудистой патологии головного мозга.

## Выводы

1. Мозговой инсульт сопровождается формированием окислительного стресса в организме больных, о чем свидетельствует увеличение содержания ТБК-реактивных веществ и карбонилированных белков в крови, что может способствовать формированию глубоких патологических изменений в мозговой ткани.

2. Мониторинг концентрации карбонилированных белков в крови представляется более точным маркером при оценке повреждающего действия окислительного стресса при острых нарушениях мозгового кровообращения.

3. При геморагическом инсульте наблюдаются более выраженные изменения содержания карбонилированных белков, чем при ишемическом.

## Литература

1. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение.— СПб: Фолиант, 2002.— 397 с.
2. Виничук С.М. Судинні захворювання нервової системи.— К.: Наук. думка, 1999.— 250 с.
3. Григорова І.А. Стан біоенергетичного гомеостазу і метаболізму у хворих на ішемічний інсульт // Укр. вісн. психоневрол.— 2002.— Т. 10, вип. 1 (30).— С. 41—42.
4. Дубинин Е.Е. Окислительная модификация белков плазмы крови больных с психиатрическими расстройствами // Вопросы медицинской химии.— 2000.— № 4.— С. 36 — 47.
5. Мищенко Т.С., Коленко О.И. Эпидемиология и структура мозгового инсульта в г. Сумы // Укр. вісн. психоневрол.— 2002.— Т. 10, вип. 1 (30).— С. 97—98.
6. Esterbauer H., Cheeseman K.H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal // Methods in Enzymology.— 1990.— Vol. 186.— P. 407—421.
7. Winterbourn C.C., Buss I.H., Chan T.P. et al. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients // Crit. Care Med.— 2000.— Vol. 28, N 1.— P. 275—279.

В.І. ДАРІЙ, О.В. БУТ, І.Г. ВІЦИНА, О.М. БРИГАДИР, М.І. ВОЄВОДИН

## Порівняльна характеристика змін вмісту карбонільованих білків при геморагічному та ішемічному мозкових інсультах

**Мета** — вивчення особливостей вільнорадикальної патології шляхом порівняльного аналізу змін вмісту карбонільованих білків (КБ) і продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові у хворих на геморагічний (ГІ) та ішемічний (ІІ) мозковий інсульт у найгострішому періоді захворювання.

**Матеріали і методи.** Під клінічним спостереженням перебувало 47 пацієнтів з мозковим інсультом і 15 здорових осіб. Патогенетичні аспекти вільнорадикальної патології вивчали шляхом порівняльного аналізу змін вмісту КБ і продуктів ПОЛ у крові у 37 хворих мозковим інсультом.

**Результати.** Встановлено, що у хворих на мозковий інсульт у гострій стадії зміна вмісту КБ у крові була інтенсивнішою, ніж зміна концентрації продуктів ПОЛ. Це є перспективним щодо оцінки ушкоджуючої дії окислительного стресу при мозкових інсультах. При ГІ спостерігаються більш виражені зміни рівня КБ, ніж при ІІ. Вміст реактивних речовин тіобарбітурової кислоти у крові зростає меншою мірою порівняно з аналогічним показником у здорових осіб.

**Висновки.** Моніторинг концентрації КБ у крові видається більш точним маркером при оцінці ушкоджуючої дії окислительного стресу при гострих порушеннях мозкового кровообігу. При ГІ спостерігаються більш виражені зміни вмісту КБ, ніж при ІІ.

**Ключові слова:** карбонільовані білки, перекисне окиснення ліпідів, мозковий інсульт.

V. I. DARIY, O.V. BOOT, I.G. VITSINA, E.N. BRIGADIR, N.I. VOYEVODIN

## Comparative characteristic of carbonyl protein in patients with ischemic and hemorrhagic cerebral strokes

**Purpose** — study the peculiarities of free-radical pathologies of the carbonyl protein contents and products of radical lipid oxidation in blood serum in patients with acute period of hemorrhagic (HS) and ischemic stroke (IS) by the comparative analysis of changes.

**Methods and subjects.** Clinical examination of 47 patients with the stroke and 15 healthy patients was carried out. Pathogenetic aspects of free-radical pathologies by of the carbonyl protein contents and products of radical lipid oxidation in blood serum were studied at 37 patients with stroke the comparative analysis of changes.

**Results.** The carried out researches have shown, that patients with stroke in acute period had intensive change of the carbonyl protein contents in blood serum, than change of the contents of radical lipid oxidation products. That is more perspective in an estimation of oxidation stress damaging action at stroke. At HS there are more marked changes of protein carbonyl contest than at ischemic one. IS concentration protein carbonyl in blood grows by 243,3 %, and in patients with GS by 396,7 % in comparison with similar data in control group. Contents TBA of jet substances in blood grows by smaller amount.

**Conclusions.** Monitoring of carbonyl protein concentration in blood is determined as more exact marker in an estimation of damaging action on oxidation stress at acute disorders of cerebral circulation. At HS there are more marked changes of carbonyl protein, than at ischemic.

**Key words:** carbonyl protein , radical lipid oxidation, stroke.

ОГОЛОШЕННЯ

Академия медицинских наук Украины  
Министерство здравоохранения Украины  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Институт геронтологии АМН Украины

### IX Международный симпозиум стран Восточной Европы и Средней Азии «НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА»

#### *Уважаемые коллеги!*

Приглашаем вас принять участие в IX Международном симпозиуме стран Восточной Европы и Средней Азии «Неврологические расстройства», проведение которого планируется с 22 по 25 апреля 2007 года в г. Судак, АР Крым. Открытие симпозиума — 22 апреля в 14.00.

К участию в симпозиуме приглашаются отечественные и зарубежные ученые и клиницисты.

#### **Основные научно-практические направления симпозиума:**

- фундаментальные исследования и эффективные прикладные разработки в области терапии нервных болезней (цереброваскулярная патология, рассеянный склероз, нейроинфекция, артериальная гипертензия, церебральный атеросклероз, вегето-сосудистая дистония, заболевания периферической нервной системы, когнитивные и эмоциональные нарушения);
- профилактика основных неврологических заболеваний;
- современные стандарты лечения заболеваний нервной системы.

Во время работы симпозиума будет проведена выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий.

Симпозиум будет проводиться на базе ТОК «Судак»: АР Крым, г. Судак, ул. Ленина, 89. Тел. (0656) 62-10-33. Стоимость проживания с 3-разовым питанием — от 105 грн в сутки с человека.

Организационный взнос для слушателей — 80 грн.

#### **Заявки на участие направлять по адресу оргкомитета:**

04114, г. Киев, ул. Вышгородская 67, Институт геронтологии АМН Украины.  
Тел. (044) 431-05-47, тел./факс (044) 430-40-27, e-mail: stroke@geront.kiev.ua.  
Секретарь — Шульженко Дина Владимировна.



М.С. БРОВЧЕНКО<sup>1</sup>, С.А. БИЧКОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Київська міська клінічна лікарня № 18  
<sup>2</sup> Українська військово-медична академія, Київ

## Нейроімунні взаємозв'язки при ішемічних ураженнях головного мозку

**Мета** — вивчення запально-нейроімунних порушень у пацієнтів з наслідками ішемічних інсультів, а також шляхів корекції цих порушень.

**Матеріали та методи.** Обстежено 50 хворих віком від 40 до 65 років з наслідками ішемічного інсульту. Визначали вміст основних субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD54, CD95) за допомогою моноклональних антитіл та методом проточної цитофлюориметрії, а також рівень фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6 методом імуноферментного аналізу. Результати роботи оцінювали в динаміці під час проведення реабілітаційного лікування (21 день) та порівнювали з такими у контрольній групі (25 практично здорових осіб).

**Результати.** Використання симвастатину в комплексному лікуванні хворих з наслідками ішемічного інсульту супроводжувалося зменшенням кількості CD8-лімфоцитів — з  $(28,1 \pm 1,7)$  до  $(20,8 \pm 2,1)$  %, зростанням імунорегуляторного індексу — з  $1,24 \pm 0,11$  до  $1,93 \pm 0,12$  ( $p < 0,01$ ), достовірним зменшенням кількості CD54-лімфоцитів — з  $(15,1 \pm 1,65)$  до  $(9,2 \pm 0,86)$  %, зменшенням кількості активованих CD95-лімфоцитів — з  $(9,2 \pm 0,85)$  до  $(3,4 \pm 0,56)$  % ( $p < 0,01$ ), а також сприяло зменшенню рівня прозапальних цитокінів до значень здорових осіб.

**Висновки.** З метою корекції порушень цитокіно-імунного статусу у хворих з ішемічними ураженнями головного мозку доцільно використовувати препарати з групи статинів, які сприяють зниженню активаційних процесів у лімфоцитах, зростанню імунорегуляторного індексу, що зумовлює позитивний вплив на стан клітинного імунітету та пригнічення імунних механізмів атерогенезу у хворих з ішемічним ураженням головного мозку.

**Ключові слова:** апоптоз, ішемія головного мозку, клітинний імунітет, статини.

У наш час судинні захворювання головного мозку є однією з найважливіших проблем неврології, що зумовлено поширеністю цієї патології, тяжкістю можливих ускладнень з боку центральної нервової системи і зростанням рівня інвалідизації та смертності у цієї категорії пацієнтів. Найтяжчою формою цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) є мозковий інсульт. Смертність від ЦВЗ в економічно розвинених країнах посідає 3-тє місце у структурі загальної смертності після серцево-судинної та онкопатології (в Європі річний показник смертності становить від 64 до 274 на 100 тис. населення). Ця проблема є актуальною і для нашої країни. Смертність від мозкового інсульту в Україні в 2003 р. становила 73,9 на 100 тис. населення [4].

Дослідженнями останнього часу встановлено складний інтегральний зв'язок між морфофункціональними елементами нервової, ендокринної та

імунної систем, про що свідчить наявність на плазматичних мембранах клітин нервової та імунної систем організму спільних рецепторів до лімфокінів, нейропептидів, нейрогормонів [2]. Доведено, що нейроімунні зв'язки при різних захворюваннях нервової системи можуть змінюватися, що призводить до порушень функції імунної системи, розвитку автоімунних реакцій до антигенів мозку і таким чином впливає на клінічний перебіг хвороби [3]. Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні патологічних процесів, що призводять до порушень функції імунної системи, послідовність їх виникнення, взаємозв'язок та вплив на відновлення втрачених функцій потребують уточнення.

У попередніх дослідженнях [1] нами були виявлені певні особливості цитокіно-імунного статусу у хворих з ішемічними ураженнями головного мозку, встановлено зв'язок між виявленими змінами та

тяжкістю неврологічного дефіциту. Виражені порушення в неврологічному статусі пацієнтів супроводжувалися вираженими ознаками запалення — підвищеним вмістом у сироватці інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), зниженням імунорегуляторного індексу, високим відсотком CD95-лімфоцитів.

У хворих, які перенесли ішемічний інсульт, медикаментозна терапія спрямована, насамперед, на профілактику виникнення повторних уражень головного мозку або інших судинних катастроф. З цією метою використовують різні препарати для корекції чинників ризику розвитку мозкового інсульту. Передусім, це препарати для нормалізації артеріального тиску, зниження рівня холестерину та нормалізації інших показників ліпідного обміну, а також антитромбоцитарна чи антикоагулянтна (за показаннями) терапія. Фактично, перелік препаратів, які приймає хворий, налічує щонайменше 4—5 найменувань. Призначення додаткових препаратів для корекції нейроімунних порушень не завжди є можливим.

Одним зі шляхів фармакологічного впливу на запально-нейроімунні процеси є застосування препарату, включеного у стандартну схему вторинної профілактики, — симвастатину. За даними літератури [5, 6], статини позитивно впливають на кровообіг та паренхіму мозку під час розвитку ішемічного інсульту та реперфузії. Крім того, під їх впливом зменшується площа ділянки інфаркту в моделях інсульту у піддослідних тварин. Статини також можуть послаблювати запальні цитокінові реакції, що супроводжують церебральну ішемію. Завдяки своїм антиоксидантним властивостям, вони зменшують ішемічне окиснювальне навантаження на мозок. Клінічні дослідження довели, що статини зменшують імовірність розвитку ішемічного інсульту за рахунок можливого впливу на атеросклеротичні бляшки та антитромботичні механізми. Статини, з одного боку, спричиняють перерегуляцію ендотеліальної синтетази оксиду азоту (eNOS), а з другого — гальмують індукторну синтетазу оксиду азоту (iNOS), тобто мають потенційно нейропротекторні ефекти [6]. Збереження активності eNOS у мозковій судинній мережі, зокрема в ішемічній напівтіні, може мати особливе значення для збереження кровотоку та обмеження неврологічного дефекту. Таким чином, результати цих спостережень дають підстави вважати статини новим засобом зменшення запальної загибелі нейронів під час церебральної ішемії.

**Мета роботи** — вивчення запально-нейроімунних порушень у пацієнтів з наслідками ішемічних інсультів під час проведення реабілітаційного курсу лікування з включенням статинів.

#### Матеріали та методи

Обстежено 50 хворих віком від 40 до 65 років з наслідками ішемічного інсульту з різним ступенем

вираженості неврологічного дефіциту під час проведення реабілітаційного лікування. Всі обстежені були пацієнтами неврологічного відділення та міського центру нейрореабілітації Київської міської клінічної лікарні № 18.

Діагноз встановлювали за даними клінічного анамнезу, оцінки скарг, обстеження неврологічного статусу та комп'ютерної томографії (КТ) або магнітнорезонансної томографії (МРТ) головного мозку. У всіх пацієнтів під час проведення КТ або МРТ-дослідження було виявлено ознаки ішемічних уражень головного мозку різної локалізації та розмірів.

Хворих з нещодавно перенесеною інфекцією в анамнезі, нирковими, печінковими, аутоімунними, онкологічними, ендокринними та іншими соматичними захворюваннями в обстеження не включали. У всіх пацієнтів проводили контроль стандартних показників крові. Жоден хворий не мав підвищення кількості лейкоцитів, не було також змін показників цукру крові та біохімічних показників. Кожному пацієнту двічі на день проводили термометрію (відхилень від нормальних показників у жодного пацієнта не зафіксовано). Ступінь порушень неврологічного статусу оцінювали за шкалами Бартела (F. Mahoney, D. Barthel, 1965; C. Granger et al., 1979) та чотирибальної оцінки (А.Н. Белова, 2000) у день госпіталізації та через кожні 10 днів перебування у стаціонарі. Серед пацієнтів, які були під спостереженням, 24 — мали легкий неврологічний дефіцит, 10 — помірний та 16 — виражений. У більшості (24) хворих був ранній реабілітаційний період (до 6 місяців з дня інсульту). Ураження лівої півкулі мозку мали 22 пацієнти, правої — 19, ураження стовбура мозку та мозочку — 9.

Дослідження імунного статусу включало визначення вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD54, CD95) за допомогою моноклональних антитіл та методом проточної цитофлюориметрії, рівня ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 методом імуноферментного аналізу. Результати роботи оцінювали в динаміці під час проведення реабілітаційного лікування (21 день) та порівнювали з такими у контрольній групі (25 практично здорових осіб).

У схему базисної терапії відповідно до рекомендацій Європейської асоціації неврологів нами було включено препарати для нормалізації артеріального тиску (переважно комбінація інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту з антагоністами кальцієвих каналів в індивідуальних дозах), антиагрегантну терапію — аспекард у дозі 100 мг 1 раз на добу, для поліпшення метаболічних процесів — актовегін 2,0 мл в/м 1 раз на добу, як антиоксидантний та антигіпоксичний засіб використовували мілдронат 5,0 мл в/в 1 раз на добу, комплекс вітамінів групи В — мільгама 2,0 мл в/м через день. Із статинів використовували симвастатин (Вазиліп, «KRKA», Словенія) у дозі 10 мг/добу.

Комплекс реабілітаційних заходів включав також фізіотерапевтичні процедури, масаж, лікувальну фізкультуру, заняття з логопедом та психологом за показаннями.

### Результати та обговорення

Використання симвастатину в комплексному лікуванні хворих з наслідками ішемічного інсульту характеризувалося такими змінами у клітинній ланці імунної системи: достовірним зменшенням відносної кількості CD8-лімфоцитів — з  $(28,1 \pm 1,7)$  до  $(20,8 \pm 2,1)$  %, зростанням імунорегуляторного індексу — з  $1,24 \pm 0,11$  до  $1,93 \pm 0,12$  ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Виявлені зміни свідчать про позитивний вплив препарату на клітинну ланку імунної системи, оскільки нормалізація кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів-супресорів та зростання імунорегуляторного індексу є сприятливим прогнозом щодо поновлення втрачених функцій під час реабілітаційного лікування та зниження активаційних процесів в імунній системі, що, можливо, супроводжується зменшенням міграції імунокомпетентних клітин до атеросклеротичних бляшок.

При застосуванні симвастатину на тлі базисної терапії спостерігалось достовірне зменшення кількості CD54-лімфоцитів, які експресують молекулу

адгезії ICAM-1, — з  $(15,1 \pm 1,65)$  до  $(9,2 \pm 0,86)$  %. Очевидно, це свідчить про нормалізацію процесів адгезії та агрегації лімфоцитів і, на нашу думку, зумовлено посиленням продукції NO, нормалізацією функції ендотелію та антиоксидантними властивостями препарату. Проведене лікування сприяло також зменшенню кількості активованих CD95-лімфоцитів — з  $(9,2 \pm 0,85)$  до  $(3,4 \pm 0,56)$  % ( $p < 0,01$ ).

Під час дослідження вмісту про- та протизапальних цитокінів у хворих, які перенесли ішемічний інсульт головного мозку, виявлені певні зміни (табл. 2). У пацієнтів цієї групи до лікування спостерігався високий вміст прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6) у сироватці крові, та дещо нижчий рівень ІЛ-1 $\beta$ . Призначення комплексної терапії з включенням симвастатину сприяло зменшенню рівня прозапальних цитокінів до значень здорових осіб, що, на нашу думку, зумовлено властивістю препарату посилювати продукцію NO, зменшенню запальних явищ та міграції клітин. Рівень протизапального ІЛ-4 істотно не відрізнявся від аналогічного показника у контрольній групі.

### Висновки

Отримані результати дозволяють зробити висновки, що статини сприяють зниженню активаційних процесів у лімфоцитах, зростанню імунорегуля-

Т а б л и ц я 1

**Вміст основних та активованих субпопуляцій лімфоцитів у хворих у динаміці комплексного лікування з включенням симвастатину ( $M \pm m$ )**

Показник	До лікування (n = 50)	Після лікування (n = 50)	Контрольна група (n = 25)
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	$7,14 \pm 0,62$	$7,02 \pm 0,45$	$6,96 \pm 0,72$
Лімфоцити, %	$29,1 \pm 2,6$	$28,32 \pm 2,13$	$31,64 \pm 3,89$
CD3-лімфоцити, %	$68,6 \pm 6,2$	$67,3 \pm 4,95$	$64,86 \pm 5,91$
CD4-лімфоцити, %	$36,1 \pm 3,9$	$34,6 \pm 4,1$	$32,33 \pm 3,81$
CD8-лімфоцити, %	$28,1 \pm 1,7$	$20,8 \pm 2,1^*$	$21,52 \pm 2,01$
CD4/CD8	$1,25 \pm 0,11$	$1,93 \pm 0,12^*$	$1,61 \pm 0,19$
CD19-лімфоцити, %	$11,3 \pm 1,2$	$13,1 \pm 1,4$	$7,85 \pm 1,04$
CD16- лімфоцити, %	$11,7 \pm 1,1$	$11,4 \pm 1,3$	$17,10 \pm 1,95$
CD25-лімфоцити, %	$7,01 \pm 0,63$	$6,92 \pm 0,64$	$12,30 \pm 1,47$
CD54-лімфоцити, %	$15,1 \pm 1,65$	$9,2 \pm 0,86^*$	$11,10 \pm 1,65$
CD95-лімфоцити, %	$9,2 \pm 0,85$	$3,4 \pm 0,56^*$	$3,32 \pm 0,34$

\* Достовірність різниці показника в динаміці комплексного лікування ( $p < 0,01$ ).

Т а б л и ц я 2

**Вміст ФНП- $\alpha$  та інтерлейкінів у сироватці крові хворих у динаміці лікування з включенням симвастатину ( $M \pm m$ ), пг/мл**

Показник	До лікування (n = 50)	Після лікування (n = 50)	Контрольна група (n = 25)
ФНП- $\alpha$	$108,9 \pm 5,2$	$63,42 \pm 5,3^*$	$42,31 \pm 4,9$
ІЛ-1 $\beta$	$74,2 \pm 9,4$	$42,11 \pm 3,8^*$	$39,42 \pm 4,52$
ІЛ-6	$115,4 \pm 8,5$	$13,21 \pm 2,9^*$	$10,31 \pm 2,3$
ІЛ-4	$33,21 \pm 5,4$	$27,93 \pm 4,5$	$25,42 \pm 3,3$

\* Достовірність різниці показника в динаміці ( $p < 0,01$ ).

торного індексу, що забезпечує позитивний вплив на стан клітинного імунітету та пригнічення імунних механізмів атерогенезу у хворих з ішемічним ураженням головного мозку. З метою корекції змін

цитокіно-імунного статусу у таких хворих доцільно використовувати препарати з групи статинів. Водночас лікування повинно бути комплексним і запобігати формуванню стійких ознак інвалідності.

## Література

1. Бровченко М.С. Кореляційні співвідношення неврологічно-го дефіциту та цитокіно-імунного статусу у хворих з наслідками ішемічного інсульту / Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.— К., 2006.— Вип. 15, кн. 1.— С. 491—500.
2. Зозуля Ю.П., Лисяний М.І. Нейрогенний імунodefіцит при вогнищевих ураженнях головного мозку та його клінічне значення // Журн. АМН України.— 1998.— Т. 4, № 1.— С. 44—63.
3. Лисяний Н.И. Нейроиммунные взаимоотношения, их значение для неврологии // Укр. вісн. психоневрол.— 1996.— Т. 4, вип. 5 (12).— С. 423—425.
4. Міщенко Т.С., Здесенко І.В., Коленко О.І. та ін. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні // Укр. вісн. психоневрол.— 2005.— Т. 13, вип. 1 (42).— С. 23—27.
5. Di Napoli P., Taccardi A.A., Oliver M., De Caterina R. Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects // Eur. Heart. J.— 2002.— Vol. 23, N 24.— P. 1908—1921.
6. Vaughan C.J., Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke // Stroke.— 1999.— Vol. 30, N 9.— P. 1969—1975.

М.С. БРОВЧЕНКО, С.А. БЫЧКОВА

## Нейроиммунные взаимосвязи

### при ишемических поражениях головного мозга

**Цель** — изучение воспалительно-нейроиммунных нарушений у пациентов с последствиями ишемических инсультов, а также путей коррекции этих нарушений.

**Материалы и методы.** Обследовано 50 больных в возрасте от 40 до 65 лет с последствиями ишемического инсульта. Определяли содержание основных субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD54, CD95) с помощью моноклональных антител и методом проточной цитофлюориметрии, а также уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина-1, интерлейкина-4, интерлейкина-6 методом иммуноферментного анализа. Результаты работы оценивали в динамике во время проведения реабилитационного лечения (21 день) и сравнивали с такими в контрольной группе (25 практически здоровых лиц).

**Результаты.** Использование симвастатина в комплексном лечении больных с последствиями ишемического инсульта сопровождалось уменьшением количества CD8-лимфоцитов — с  $(28,1 \pm 1,7)$  до  $(20,8 \pm 2,1)$  %, возрастанием иммунорегуляторного индекса — с  $1,24 \pm 0,11$  до  $1,93 \pm 0,12$  ( $p < 0,01$ ), достоверным уменьшением количества CD54-лимфоцитов с  $(15,1 \pm 1,65)$  до  $(9,2 \pm 0,86)$  %, уменьшением количества активированных CD95-лимфоцитов — с  $(9,2 \pm 0,85)$  до  $(3,4 \pm 0,56)$  % ( $p < 0,01$ ), а также содействовало уменьшению уровня првоспалительных цитокинов до значений здоровых лиц.

**Выводы.** В целях коррекции нарушений цитокіно-імунного статусу у больных с ішеміческими ураженнями головного мозгу цілесобразно використовувати препарати із групи статинів, які сприяють зниженню активаційних процесів в лимфоцитах, візрастанню імунорегуляторного індекса, котрий передопределяє позитивне впливання на стан клітинного імунітету та угнетення імунних механізмів атерогенезу у больных з ішемічним ураженням головного мозгу.

**Ключевые слова:** апоптоз, ишемия головного мозга, клеточный иммунитет, цитокины, статины.

M.S. BROVCHENKO, S.A. BYCHKOVA

## Neuroimmune correlations under ischemic cerebral impairments

**Purpose** — to determine the inflammatory-neuroimmune impairments in patients with ischemic strokes consequences and to study these impairments correction methods.

**Methods and subjects.** The examination of 50 patients aged 40–65 with ischemic stroke consequences was carried out. The content of main leucocytes subpopulations (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD54, CD95) was determined by means of monoclonal antibodies and methods of flow cytometry analysis. The level of tumor necrosis factor, interleukin-1, interleukin-4, interleukin-6 were determined by means of immunoenzymic analysis. The investigation results were estimated in dynamic during the period of rehabilitation treatment (21 days) and were compared with the control group (25 healthy people).

**Results.** Sevastin application in complex treatment of patients with ischemic stroke consequences was accompanied by CD8 lymphocytes decline from  $(28,1 \pm 1,7)$  till  $(20,8 \pm 2,1)$  %, CD54 lymphocytes decline from  $(15,1 \pm 1,65)$  till  $(9,2 \pm 0,86)$  %, decline of activated CD95 lymphocytes from  $(9,2 \pm 0,85)$  till  $(3,4 \pm 0,56)$  % ( $p < 0,01$ ), immunoregulatory index increased from  $1,24 \pm 0,11$  till  $1,93 \pm 0,12$  ( $p < 0,01$ ) and sevastin application also contributed to inflammatory cytokines level decline to the healthy patients rate.

**Conclusions.** In order to correct cytokine-immune status disorders in patients with cerebral ischemic impairments the use of statine medication is advisable. Because these medications cause decrease of activation processes in leukocytes, increase immunoregulative index, which predisposes positive influence on cell immunity and depresses immune mechanisms of atherogenesis in patients with cerebral ischemic impairments.

**Key words:** apoptosis, cerebral ischemia, cell immunity, cytokines, statines.



В.А. ГОЛИК, А.В. ИПАТОВ,  
А.В. РУСИНА, Е.Н. МОРОЗ

Украинский государственный НИИ медико-социальных  
проблем инвалидности, Днепропетровск

## Критерии медико-социальной экспертизы ограничения жизнедеятельности при мозговом инсульте

**Цель** — усовершенствовать критерии медико-социальной экспертизы ограничения жизнедеятельности с использованием шкал балльной оценки функциональных расстройств при мозговых инсультах.

**Материалы и методы.** Обследованы 110 пациентов трудоспособного возраста, получивших инвалидность вследствие мозгового инсульта. Оценивалось распределение больных по полу, возрасту, классам труда. Количественную характеристику различных доменов функционального состояния пациентов оценивали при помощи балльных шкал: общей функциональной активности (Barthel Index), функциональной активности верхней и нижней конечностей (European Stroke Scale), состояния равновесия (шкалы Bohannon, Berg).

**Результаты.** При проведении анализа выраженности функциональной недостаточности конечностей, состояния координаторной сферы, общей функциональной активности больных с использованием стандартизованных шкал балльной оценки, достоверных различий показателей балльных оценочных шкал и доменов Международной классификации функционирования при поражении разных сосудистых бассейнов не обнаружено. Предложены усовершенствованные критерии медико-социальной экспертизы ограничения жизнедеятельности при мозговых инсультах с использованием современных шкал балльной оценки функционального состояния больных, обоснована возможность их рутинного использования.

**Выводы.** Показано, что степень ограничения жизнедеятельности и группа инвалидности определяются в основном синдромологическим спектром функциональных нарушений. Усовершенствованные критерии установления групп инвалидности у пациентов, перенесших мозговой инсульт, позволят более объективно определять степень нетрудоспособности у данной категории больных.

**Ключевые слова:** мозговой инсульт, медико-социальная экспертиза, ограничение жизнедеятельности, шкалы балльной оценки.

Мозговой инсульт является одним из ведущих факторов, определяющих заболеваемость и смертность в мире, занимая третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и рака [10]. На сегодняшний день в мире более 9 млн человек страдают цереброваскулярной патологией. Распространенность мозгового инсульта в разных странах мира составляет от 500 до 800 случаев на 100 тыс. населения, при этом данный показатель имеет четкую тенденцию к росту [9]. Каждый год инсульт поражает около 6 млн человек в мире, в том числе в Европе — 1 млн, в США — до 750 тыс., в России — 450 тыс., в Украине — около 175 тыс. [3].

В Украине, согласно данным официальной статистики МОЗ Украины, в 2001 г. было зарегистри-

ровано 124 975 случаев мозгового инсульта, что составило 307,6 на 100 тыс. населения. В настоящее время в стране наблюдается опасная ситуация в отношении смертности от инсульта, составляющей среди мужчин 606 случаев на 100 тыс. населения, а среди женщин — 408. Это в 2—5 раз больше, чем в странах Европы и США [12].

Инсульт является частой причиной временной нетрудоспособности, первичной и накопленной инвалидности. Среди пациентов, перенесших инсульт, 80 % остаются инвалидами, а 20 % нуждаются в посторонней помощи [11]. Инвалидизация после перенесенного инсульта достигает 3,2 на 10 тыс. населения, таким образом инсульт занимает первое место среди причин первичной инвалидности.

Динамика первичной инвалидности вследствие цереброваскулярной патологии у людей трудоспособного возраста по Украине за период 2001—2004 гг. составила 3,6—3,9—3,7—3,6 случаев на 10 тыс. населения [4, 5, 7, 8]. Таким образом, наблюдается тенденция к увеличению показателей инвалидности у населения трудоспособного возраста.

Возрастает количество больных, которые освидетельствуются медико-социальными экспертными комиссиями (МСЭК) вследствие мозгового инсульта. Этот факт объясняется не только ростом инвалидизирующей патологии, но и зачастую необоснованным направлением больных для прохождения экспертизы врачебно-консультативными комиссиями (ВКК), что, в свою очередь, способствует созданию конфликтных ситуаций. При анализе причин необоснованных направлений на ВКК установлено отсутствие единой системы оценки степени функциональных нарушений, ограничения жизнедеятельности больных вследствие цереброваскулярной патологии.

Постоянный рост заболеваемости цереброваскулярной патологией, ошибки при проведении медико-социальной экспертизы обуславливают необходимость усовершенствования критериев медико-социальной экспертизы ограничения жизнедеятельности при данной патологии, которые позволили бы облегчить проведение экспертной диагностики врачами ВКК и МСЭК.

**Цель работы** — усовершенствовать критерии медико-социальной экспертизы ограничения жизнедеятельности с использованием шкал балльной оценки функциональных расстройств при мозговых инсультах.

### Материалы и методы

В основу работы положены материалы социально-гигиенического и клинично-функционального исследования 110 пациентов трудоспособного возраста, получивших инвалидность вследствие мозгового инсульта (из них 70 мужчин и 40 женщин в возрасте 20—60 лет), с томографически верифицированным диагнозом, взятых под наблюдение в срок не более 3 лет с момента развития инсульта.

Больные были распределены в клинические группы в соответствии с топическими характеристиками зон поражения: группа I — с острой недостаточностью мозгового кровообращения (ОНМК) в правом каротидном бассейне, группа II — с ОНМК в левом каротидном бассейне, группа III — с ОНМК в вертебро-базиллярном бассейне и группа IV — с сочетанным поражением сосудистых бассейнов.

Оценивалось распределение больных по полу, возрасту, классам труда в соответствии с «Гигиенической классификацией труда по показаниям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса» [2]. Неврологический статус пациентов

оценивали согласно стандартам ведущих неврологических клиник, с характеристикой инвалидизирующих функциональных нарушений: двигательные расстройства (парезы и параличи конечностей), нарушения речи и других корковых функций (апраксия, афазия, агнозия, психоорганические расстройства), гиперкинезы, зрительные и координаторные нарушения.

Для определения нарушений жизнедеятельности по степени выраженности за основу нами была взята Инструкция по установлению групп инвалидности (приказ МЗО Украины № 183 от 07.04.04 с изменениями). Для оценки вида и степени выраженности ограничения жизнедеятельности применялась «Международная классификация функционирования (МКФ), ограничения жизнедеятельности и здоровья» [6]. Согласно указанным документам номенклатура ограничения жизнедеятельности включает следующие аспекты: способность к передвижению, самообслуживанию, ориентации, общению, контроль за своим поведением, способность к обучению и труду, каждый из них имеет три степени выраженности. Определение стойкого ограничения жизнедеятельности (групп инвалидности) производится на основании качественных и количественных изменений указанных аспектов.

Количественную характеристику различных доменов функционального состояния больных оценивали при помощи балльных шкал: общей функциональной активности (Barthel Index), функциональной активности верхней и нижней конечности (European Stroke Scale), состояния равновесия (шкалы Bohannon, Berg) [1].

### Результаты и обсуждение

Среди обследованных больных преобладали мужчины (63,6 %). Превалировала возрастная группа 50—59 лет (80 %). Средний возраст выборки составил среди мужчин ( $53,9 \pm 3,3$ ), среди женщин — ( $54,0 \pm 3,5$ ) года.

В зависимости от класса условий труда, выполняемого больными до возникновения заболевания, были выделены следующие группы: оптимальные условия труда (1), допустимые (2), вредные (3.1, 3.2, 3.3, 3.4), опасные (экстремальные — 4). Анализ распределения инвалидов по полу и условиям труда показал преобладание вредных условий труда для лиц мужского пола (48,8 %), женщины занимались преимущественно легким трудом (28,6 %).

Оценивались следующие неврологические синдромы перенесенных мозговых инсультов: двигательные расстройства, нарушения речи и других корковых функций, гиперкинезы, зрительные и координаторные нарушения. Степень их выраженности обуславливает в дальнейшем выраженность функционального дефицита и ограничения жизнедеятельности.

Расстройства праксиса были выявлены у 20 %, афазия — у 16,3 %, чтения и письма — у 9,1 и 6,3 %

соответственно, что обуславливало ограничение самообслуживания, обучения, трудоспособности, ориентации и контроля за своим поведением.

Анализ распределения двигательных расстройств в клинических группах показал, что у больных I группы левосторонние нерезкие и умеренные гемипарезы наблюдались соответственно у 29,4 и 64,7 %, у пациентов II группы легкие гемипарезы — у 15,8 %, умеренные — у 50,0 %, выраженные — у 23,7 %. У 87,5 % больных III группы двигательные нарушения отсутствовали. В IV группе преобладали двусторонние гемипарезы.

Согласно проведенной дифференциальной диагностики атаксии и анализа распределения данного синдрома в I и II группах, корковая атаксия отмечалась соответственно в 67,6 и 65,2 % случаев. У больных III группы преобладала вестибулярная атаксия (53,3 %). Выявленные нарушения обуславливали преимущественно ограничение передвижения, самообслуживания, трудовой деятельности.

Нами проведена оценка выраженности функциональной недостаточности конечностей, состояния координаторной сферы, общей функциональной активности больных с использованием стандартизованных шкал балльной оценки.

Для I группы характерно по шкале European Stroke Scale — (36,1 ± 2,25) балла, по шкале Bohannon — (3,3 ± 0,5), по Berg — (42,4 ± 2,4), по Barthel Index — (70,4 ± 1,3) балла, для II — соответственно (43,4 ± 4,4), (4,7 ± 0,4), (44,3 ± 3,0) и (80,9 ± 2,9) балла, для III — (42,3 ± 3,6), (3,9 ± 0,9), (41,4 ± 4,4) и (86,1 ± 3,0) балла, для IV — (27,4 ± 3,4), (3,3 ± 0,4), (36,6 ± 5,0) и (79,7 ± 5,4) балла.

Достоверных различий показателей балльных оценочных шкал и доменов МКФ между клиническими группами не выявлено. Это дает нам право сделать вывод, что степень ограничения жизнедеятельности и группа инвалидности зависят не от пораженного сосудистого бассейна, а от синдромологического спектра функциональных нарушений.

Проведенный анализ показал, что степеням выраженности ограничения жизнедеятельности (передвижение, самообслуживание, трудоспособность, общение, обучение, контроль за своим поведением) соответствовали следующие данные балльных шкал:

**1-я степень:** по данным шкалы European Stroke Scale — от (42,6 ± 3,9) до (43,7 ± 4,0) балла, по шкале Bohannon от (4,6 ± 0,6) до (5,0 ± 0,4) балла, по Berg — от (42,8 ± 2,3) до (44,7 ± 3,2) балла, по Barthel Index — от (80,6 ± 2,8) до (91,7 ± 3,3) балла;

**2-я степень:** по данным шкалы European Stroke Scale — от (36,2 ± 2,1) до (42,6 ± 3,9) балла, по шкале Bohannon — от (4,0 ± 0,5) до (4,6 ± 0,6) балла, по Berg — от (41,2 ± 4,7) до (42,7 ± 2,3) балла, по Barthel Index — от (55,1 ± 1,1) до (60,6 ± 2,8) балла;

**3 степень:** по данным шкалы European Stroke Scale — от (27,3 ± 3,3) до (36,2 ± 2,1) балла, по

шкале Bohannon — от (2,7 ± 0,5) до (4,0 ± 0,5) балла, по Berg — от (36,6 ± 4,5) до (41,2 ± 4,7) балла, по Barthel Index — от (25,8 ± 1,5) до (35,1 ± 1,1) балла.

Полученные данные положены нами в основу разработки критериев медико-социальной экспертизы ограничения жизнедеятельности у больных, перенесших мозговую инсульт.

#### Критерии установления инвалидности III группы:

- умеренные ограничения трудовой деятельности, обучения, передвижения, общения, способности к ориентации, контроля за своим поведением, самообслуживания, обусловленные умеренно выраженными: гемипарезом, моторной, сенсорной афазией, атаксией, психоорганическим синдромом, нарушением функции тазовых органов, высших корковых функций (апраксия, агнозия, алексия, акалькулия);

- по шкале European Stroke Scale — от (42,6 ± 3,9) до (43,7 ± 4,0) балла;

- по шкале Barthel Index — от (80,6 ± 2,8) до (91,7 ± 3,3) балла;

- по шкале Bohannon — от (4,6 ± 0,6) до (5,0 ± 0,4) балла;

- по шкале Berg — от (42,8 ± 2,3) до (44,7 ± 3,2) балла.

#### Критерии установления инвалидности II группы:

- выраженные ограничения трудовой деятельности, общения, обучения, передвижения, способности к ориентации, контроля за своим поведением, самообслуживания, обусловленные выраженными: гемипарезом, моторной, сенсорной афазией, атаксией, психоорганическим синдромом, нарушением функции тазовых органов, высших корковых функций (апраксия, агнозия, алексия, акалькулия);

- по шкале European Stroke Scale — от (36,2 ± 2,1) до (42,6 ± 3,9) балла;

- по шкале Barthel Index — от (55,1 ± 1,1) до (60,6 ± 2,8) балла;

- по шкале Bohannon — от (4,0 ± 0,5) до (4,6 ± 0,6) балла;

- по шкале Berg — от (41,2 ± 4,7) до (42,8 ± 2,3) балла;

- больные нуждаются в периодической посторонней помощи.

#### Критерии установления инвалидности I группы:

- резко выраженные ограничения трудовой деятельности, общения, обучения, передвижения, способности к ориентации, контроля за своим поведением, самообслуживания, обусловленные резко выраженными: гемипарезом, моторной, сенсорной афазией, атаксией, психоорганическим

синдромом, порушенням функції тазових органів, вищих коркових функцій (апраксія, агнозія, алексія, акалькулія);

- по шкалі European Stroke Scale — от (27,3 ± 3,3) до (36,2 ± 2,1) балла;
- по шкалі Barthel Index — от (65,8 ± 1,5) до (75,1 ± 1,1) балла;
- по шкалі Bohannon — от (2,7 ± 0,5) до (4,0 ± 1,1) балла;
- по шкалі Berg — от (25,8 ± 1,5) до (35,1 ± 1,1) балла;
- больні нуждаются в постійній сторонній допомозі.

## Література

1. Белова А.Н. Шкали, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии.— М., 2004.— 432 с.
2. Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу. Наказ МОЗ України № 382 від 31.12.1997 р.
3. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России // Журн. невропат. и псих. им. С.С. Корсакова.— 2003.— Вып. 9.— Приложение Инсульт.— С. 3—7.
4. Маруніч В.В., Іпатов А.В., Сергієні О.В., Войтчак Т.Г. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2002 рік. Аналітико-інформаційний довідник.— Дніпропетровськ: Пороги, 2003.— 95 с.
5. Маруніч В.В., Іпатов А.В., Сергієні О.В. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2001 рік: Аналітико-інформаційний довідник.— Дніпропетровськ: Пороги, 2002.— 95 с.
6. Международная классификация функционирования, ограниченный жизнедеятельности и здоровья / Всемирная организация здравоохранения.— Женева, 2001.— 342 с.
7. Основні показники інвалідності та діяльності медико-експертних комісій України за 2003 рік: Аналітично-інформаційний довідник / Уклад. В.В. Маруніч, А.В. Іпатов, О.В. Сергієні та ін.— Дніпропетровськ: Пороги, 2004.— 95 с.
8. Основні показники інвалідності та діяльності медико-експертних комісій України за 2004 рік: Аналітико-інформаційний довідник / Уклад. В.В. Маруніч, А.В. Іпатов, О.В. Сергієні та ін.— Дніпропетровськ: Пороги, 2005.— 97 с.
9. Brainin M., Bornstein N., Boysen G., Demarin V. Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory // Eur. J. Neurol.— 2000.— Vol. 7 (1).— P. 5—10.
10. Feigin V.L., Lawes C.M.M., Bennett D.A., Anderson C.S. Stroke epidemiology: a review of population — based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century // Lancet Neurol.— 2003.— Vol. 2.— P. 43—53.
11. Weimar C., Roth M.P., Zillesen G. Complications following acute ischemic stroke // Eur. J. Neurol.— 2002.— Vol. 48, N 3.— P. 133—140.
12. WHO Statistics, Mortality Database, Table 1 [http://www3.who.int/whosis/mort/table1\\_process.cfm](http://www3.who.int/whosis/mort/table1_process.cfm).

В.А. ГОЛИК, А.В. ІПАТОВ, Г.В. РУСИНА, О.М. МОРОЗ

## Критерії медико-соціальної експертизи обмеження життєдіяльності при мозковому інсульті

**Мета** — вдосконалити критерії медико-соціальної експертизи обмеження життєдіяльності з використанням шкал бальної оцінки функціональних розладів при мозкових інсультах.

**Матеріали і методи.** Обстежено 110 пацієнтів працездатного віку, що одержали інвалідність унаслідок мозкового інсульту. Оцінювався розподіл хворих за статтю, віком, класами праці. Кількісну характеристику різних доменів функціонального стану пацієнтів оцінювали за допомогою бальних шкал: загальної функціональної активності (Barthel Index), функціональної активності верхньої і нижньої кінцівок (European Stroke Scale), стану рівноваги (шкали Bohannon, Berg).

**Результати.** При проведенні аналізу вираженості функціональної недостатності кінцівок, стану координаційної сфери, загальної функціональної активності хворих з використанням стандартизованих шкал бальної оцінки достовірної різниці показників бальних оцінних шкал і доменів Міжнародної класифікації функціонування при ураженнях різних судинних басейнів не виявлено. Запропоновано вдосконалені критерії медико-соціальної експертизи обмеження життєдіяльності при мозкових інсультах з використанням сучасних шкал бальної оцінки функціонального стану хворих, обґрунтована можливість їхнього рутинного використання.

**Висновки.** Показано, що ступінь обмеження життєдіяльності і група інвалідності визначаються в основному синдромологічним спектром функціональних порушень. Удосконалені критерії встановлення груп інвалідності у пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт, дозволять більш об'єктивно визначати ступінь непрацездатності у цієї категорії хворих.

**Ключові слова:** мозковий інсульт, медико-соціальна експертиза, обмеження життєдіяльності, шкали бальної оцінки.

V.A. GOLYK, A.V. IPATOV, A.V. RUSYNA, E.N. MOROZ

**Medico-social examination criteria of disability due to cerebral stroke**

**Purpose** — to improve medico-social examination criteria of disability at cerebral stroke by using of scales grading evaluation of functional disorders.

**Methods and subjects.** 110 patients of professional efficient age who had received disability due to stroke were examined. The division of patients was evaluated according to sex, age and work class. Quantitative characteristic of patients functional condition domains were evaluated by means of grading scales: general functional activity (Barthel Index), functional activity of upper and lower extremities (European Stroke Scale), equilibrium condition (Bohannon's and Berg's Scale).

**Results.** During the analysis of marked functional extremities deficiency, coordination condition, general functional activity of patients with using of standardized grading scales, reliable difference between grading scales indexes and domains of International classification of functioning under vascular beds injury has not been revealed. Improved medico-social examination criteria of disability at strokes have been suggested with using of modern grading scales of patients functioning evaluation. The possibility of their usage has been substantiated.

**Conclusions.** It is proved that the disability degree and invalid's group are determined by syndrome spectrum of functional disorders. Improved criteria of invalid's group establishment in patients with stroke allow to determine this group more impartially.

**Key words:** cerebral stroke, medico-social examination, disability, grading scales.

## ОГОЛОШЕННЯ

Міністерство охорони здоров'я України  
Академія медичних наук України  
Невротологічне та еквілібриметричне 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. у Конгрес-холі «Президент-готелю» ([www.president-hotel.com.ua](http://www.president-hotel.com.ua)) за адресою: Київ, вул. Госпітальна, 12.

**Основні науково-практичні напрямки конгресу:**

1. Запаморочення, головокружіння, порушення рівноваги.
2. Вушні шуми, порушення слуху.
3. Нові напрямки в невротологічній діагностиці: краніокорпографія, викликані потенціали.
4. Нові аспекти терапії невротологічних захворювань.
5. Вестибулярна мігрень.
6. Невротологічна експертиза.
7. Вільні теми.

**Форми участі в конгресі:**

- пленарна доповідь, лекція, сесійна доповідь, участь у круглому столі, публікація, вільний слухач.

Презентації будуть надруковані у журналах. До «Збірника наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика» (додаткове видання) рукописи подаються до 1 квітня 2007 р. Рукописи до «Вісника невротології», «Міжнародного журналу вушних шумів» та «Архіву сенсології та неврології» можуть бути подані під час проведення конгресу.

**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](mailto:trinus@jcmapo.edu.ua), [inter-dep@k.napo.edu.ua](mailto:inter-dep@k.napo.edu.ua)

Інформація про підготовку конгресу розміщена на сайті [www.vertigo-dizziness.com](http://www.vertigo-dizziness.com)



Г.С. МОСКОВКО, С.П. МОСКОВКО

Вінницький національний медичний університет  
ім. М.І. Пирогова

## Перспективи лікування когнітивних порушень при хворобі Паркінсона

**Мета** — з'ясування поширеності когнітивних порушень (деменції) у популяційній когорті хворих з хворобою Паркінсона (ХП), а також обговорення можливих стратегій їхньої корекції.

**Матеріали та методи.** Обстежено 256 хворих з ХП із популяційної когорти: 134 жінки, середній вік ( $63,48 \pm 9,48$ ) року та 122 чоловіки, середній вік ( $60,20 \pm 9,8$ ) року. Використовувався скринінговий метод виявлення дементних розладів за допомогою шкали MMSE (Mini-Mental State Examination). Проводився кореляційний аналіз наявності деменції з показниками перебігу ХП та окремими симптомами.

**Результати.** У 20 (7,8%) пацієнтів встановлено ознаки деменції (< 26 балів за MMSE), що, ймовірно, відбиває популяційну тенденцію для цієї категорії хворих. Ці пацієнти мали достовірно більший вік та пізніший вік початку хвороби і характеризувалися більш високими оцінками стадії та тяжкості захворювання, а також більшою вираженістю депресивних розладів. Предикторами розвитку деменції виявилися розлади ходи, поява постуральної нестабільності та падінь.

**Висновки.** Симптоми аксіальних порушень (недофамінергічні) формують певний патерн у структурі хвороби на більш пізніх її етапах, що відрізняється від тремор-домінантного типу розладів на початку хвороби, і є показником високого ризику розвитку деменції у разі ідіопатичної ХП.

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона, клінічні фенотипи, когнітивні порушення, синдром деменції, епідеміологія.

Синдром когнітивних порушень привертає останнім часом дедалі більшу увагу лікарів широкого профілю, а особливо — неврологів, з огляду не тільки на зростаючу поширеність його серед хворих, а й на вплив цієї патології на загальну якість життя — показник, що відрізняється від звичних формальних оцінок тяжкості захворювання за симптомами чи синдромами. Традиційного обстеження неврологічного статусу хворого і оцінки його скарг та анамнестичних даних може виявитися замало для встановлення не тільки правильного діагнозу, а й для визначення ступеня втрати пацієнтом здатності до самообслуговування, працездатності тощо. Слід визнати, більшість лікарів не володіє навичками дослідження стану та обставин когнітивних функцій людини. В результаті створюється парадоксальна ситуація: «немає практики — немає проблеми», внаслідок чого реально існуючі та поширені в популяції розлади

фактично не діагностуються, залишаючись за межами медичної допомоги. Проте існування порушень та кваліфікованих синдромів «у тіні», безумовно, не відміння їх, а призводить до помилкової перекваліфікації, заміни на діагностичні штампи і, таким чином, до помилкових терапевтичних рішень. Медичне і, особливо, соціальне значення цієї проблеми не можна заперечити, оскільки подібні розлади порушують життя не лише самого хворого, а й членів його родини.

Когнітивні порушення за традицією відносять до вікзалежних розладів (зважаючи на загальну тенденцію до стрімкого старіння населення) і вважають прерогативою психіатричної практики — дементні синдроми, стани (чи дементуючі захворювання) завжди розглядали як кінцеву стадію порушень саме психічної сфери діяльності та життя людини (акцент саме на слові «психічний») і відносили до категорії невиліковних та необоротних.

Однак дослідження у цій галузі виявили останнім часом багато нових даних про інтимні механізми (в тому числі і нейрохімічні) процесів, які лежать в основі розвитку деменції. Нез'ясованими залишаються питання щодо ранніх стадій та етапів, що передують маніфестації глибоких дефіцитарних станів у когнітивній сфері. З'явилася досить цікава з діагностичної та прогностичної точок зору концепція «м'яких, помірних когнітивних розладів», розвиток яких значно збільшує у хворих ризик переходу в очевидну деменцію того чи іншого походження. Поява нової діагностичної категорії (на синдромальному рівні, безумовно) створює умови для раннього терапевтичного втручання, оцінки сукупності чинників ризику і розробки особливої тактики щодо цієї категорії хворих. Важливо впровадити в рутинну діагностичну практику, принаймні неврологічну, оцінку стану когнітивних функцій у пацієнтів з різноманітними «основними» захворюваннями, щоб своєчасно переглянути стратегію ведення хворого з огляду на безпосередній та віддалений прогноз, поліпшивши таким чином загальну якість його життя.

**Мета роботи** — визначити місце і залежність від різних чинників розладів когнітивних функцій при хворобі Паркінсона (ХП), а також обговорити можливі стратегії їхньої корекції.

#### Матеріали та методи

Для оцінки поширеності когнітивних розладів у популяції хворих з ХП використано когортний підхід. Сформована протягом 10-річного спостереження безвідбіркова когорта з 256 хворих (134 жінки, середній вік  $(63,48 \pm 9,48)$  року та 122 чоловіки, середній вік  $(60,20 \pm 9,8)$  року) включала пацієнтів як з початковими, так і з розвиненими стадіями захворювання і репрезентувала в цілому популяційну тенденцію. Когорта створювалася під час проведення епідеміологічного дослідження паркінсонізму в популяції великого регіону (Вінницька область). Діагноз ідіопатичної ХП (це важ-

лива умова) встановлювали на основі суворого дотримання вимог клінічних діагностичних критеріїв UKPDS [10]. Когнітивні функції оцінювали за скринінговим методом за допомогою шкали MMSE (Mini-Mental State Examination) [8], із встановленням граничного рівня наявних розладів менше 26 балів, що є загальноприйнятним. Оцінювання стадії ХП проводили за класифікацією Hoehn & Yahr [9], а тяжкість екстрапірамідних розладів — за шкалою Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [7, 13]. Додатково оцінювали рівень супутніх депресивних розладів за допомогою опитувальника Бека [4].

#### Результати та обговорення

Характеристику груп хворих з наявними когнітивними розладами та без таких наведено в табл. 1. Початкові та помірні ознаки деменції виявлено всього у 20 (7,8 %) хворих когорти, що дещо нижче за звичайні оцінки поширеності очевидних когнітивних порушень у пацієнтів з ХП. Можливо, це пов'язано з тим, що зазвичай наводяться кінцеві оцінки (на пізніх стадіях захворювання) [1, 2]. Наша оцінка наближається до загальнопопуляційної для такої категорії хворих.

Хворі з наявною деменцією мають більший вік та пізніший вік розвитку самого захворювання, при тому, що тривалість його майже однакова (див. табл. 1). Вони мають на цій стадії захворювання у середньому вищі оцінки порушень як активності повсякденного життя (розділ II UPDRS), так і власне рухового дефекту (розділ III UPDRS). Цікаво, що пацієнти з дементними розладами демонструють більш глибокі порушення і в сфері емоцій — депресивні зміни. Подібні дані отримані нещодавно і в іншому дослідженні при порівнянні хворих з ХП, в яких на тлі існуючої м'якої когнітивної недостатності розвинулася деменція, з такими, в яких вона не розвинулася [12].

Це може свідчити на користь припущення про ендегенний, морфологічно та біохімічно зумовлений

Т а б л и ц я 1

Окремі характеристики синдрому паркінсонізму в двох групах хворих залежно від оцінки за шкалою MMSE ( $M \pm \sigma$ )

Показник	< 26 балів (n = 20)	≥ 26 балів (n = 236)	p
Вік хворих, роки	72,45 ± 5,44	61,02 ± 9,52	< 0,001
Вік початку захворювання, роки	67,50 ± 7,05	56,21 ± 9,88	< 0,001
Тривалість захворювання, роки	4,95 ± 4,37	4,81 ± 3,96	> 0,05
Стадія хвороби	3,30 ± 0,64	2,53 ± 0,77	< 0,001
UPDRS: сумарна	80,65 ± 22,14	56,32 ± 23,0	< 0,001
I	6,55 ± 2,33	2,63 ± 1,70	< 0,001
II	26,0 ± 8,72	17,35 ± 7,86	< 0,001
III	48,10 ± 12,82	36,33 ± 14,76	< 0,001
Оцінка за шкалою Beck	16,55 ± 6,13	12,37 ± 7,52	< 0,02
Оцінка за шкалою MMSE	23,00 ± 1,78	29,18 ± 1,17	< 0,001

характер депресивних розладів при ХП (на відміну від враження щодо реактивного типу розладу — психологічна реакція хворого на захворювання).

Проведено корелятивне оцінювання зв'язків окремих параметрів стану хворих з наявністю деменції (табл. 2).

Як і очікувалося, виявлено кореляційну залежність між наявністю деменції та віком хворих, віком початку захворювання, його стадією і загальною тяжкістю розладів. Однак серед окремих симптомів та проявів паркінсонізму розвиток когнітивних порушень продемонстрував залежність тільки від трьох параметрів — наявності падінь, що оцінюються у II розділі UPDRS (активність повсякденного життя, звіт пацієнта) та порушень ходи і постуральної нестабільності, які об'єктивно визначаються під час обстеження хворого (III розділ UPDRS, моторні порушення).

Можливо, поява таких розладів сигналізує про подальший розвиток когнітивних порушень у хворих з ХП. Однак перераховані вище симптоми становлять не тільки загальний комплекс — синдром аксіальних порушень при паркінсонізмі, а й належать до категорії «недофамінергічних» проявів, тобто таких, які слабо чи взагалі не реагують на специфічне лікування дофамінергічними препаратами.

Останнім часом у літературі виникає дискусія щодо можливості виділення клінічних підтипів синдрому при ХП: так званого тремор-домінантного підтипу (TD) і підтипу «постуральна нестабільність та утруднення ходи» (PIGD — Postural Instability and Gait Difficulty), кожен з яких по-своєму впливає на якість життя пацієнтів та їхнього оточення [6, 14]. Власне

останній підтип було виділено за результатами проведеного нами кореляційного аналізу. Нещодавнє дослідження впливу зміни підтипу клінічних проявів на розвиток деменції при ХП (з TD підтипу в переважно PIGD підтип) показало, що рання поява ознак PIGD підтипу чи трансформація з часом у цей підтип є предиктором швидкого зниження когнітивних здатностей [3]. На думку авторів, за різні підтипи клінічних проявів відповідають окремі процеси, в т. ч. морфологічні, ураження різних ділянок нервової системи, про що, зокрема, йдеться у гіпотезі Н. Braak та співавт. [5] щодо стабільності ураження нервової системи Леві процесом (синуклеїнопатія). Припускають, що у межах ХП існують принаймні два окремих синдроми, патогенетично не пов'язані, але об'єднані спільним морфологічним субстратом — поширенням у мозку Леві процесу. Домінуючі клінічні прояви у певний період зумовлюються тим, яка ділянка нервової системи переважно уражена: дофамінергічна система стовбура мозку (TD підтип проявів, дофамін-залежний) чи кіркові та підкіркові структури півкуль (PIGD підтип, дофаміннезалежний). Кінцевим результатом переважання останнього процесу є розвиток деменції. Важливо, що ці процеси відбуваються паралельно, у кожному конкретному випадку їх співвідношення має свою специфіку, чим пояснюється відомий клінічний поліморфізм ХП.

Визначаючи перспективи профілактики розвитку та лікування когнітивних порушень при ХП, слід відзначити дві тенденції. По-перше, з'явилася можливість не тільки раннього виявлення порушень за допомогою скринінгових методів (кожен хворий з ХП має принаймні щорічно оцінюватися хоча б за допомогою шкали MMSE), а й застосування предикторного підходу: поява у клінічній картині зазначеного вище симптомокомплексу (очевидні порушення ходи, постуральна нестабільність та падіння), що свідчать про переважання PIGD підтипу проявів, має бути підставою для зміни лікувальних підходів з урахуванням високого ризику розвитку когнітивних порушень.

Два моменти видаються нам важливими у цьому аспекті. По-перше, прогресуючу первинну нейродегенерацію слід розглядати як процес з дефіцитом нейротрофічних факторів — ендогенних регуляторів розвитку нервової системи та процесів регенерації, нейропластичності. По-друге, дементуючі процеси, незважаючи на різноманітність їх чинників (дегенерація, судинне ураження, травматичне, токсичне тощо) та відмінності у клінічній картині та перебігу, мають спільні механізми, насамперед нейрохімічних процесів утворення. Мається на увазі, що дефіцит окремих нейрохімічних систем — холінергічної та, ймовірно, глутаматергічної — є спільним. Як відомо, ці системи, що дифузно поширені у мозку, представлені певними ключовими анатомічними структурами та представництвами. Отже, лікування та профілактика різних щодо причин виникнення деменцій можуть мати єдині принципи.

Т а б л и ц я 2

**Кореляційні зв'язки окремих чинників та симптомів паркінсонізму й ступеня порушень когнітивних функцій (за шкалою MMSE) у хворих з ХП (n = 256)**

Чинник	Коефіцієнт кореляції	p
Стать	-0,12	> 0,05
Вік хворих, роки	-0,47	< 0,001
Вік початку захворювання, роки	-0,41	< 0,001
Тривалість хвороби, роки	-0,11	> 0,05
Стадія захворювання	-0,44	< 0,001
UPDRS: загальна оцінка	-0,46	< 0,001
I	-0,67	< 0,001
II	-0,45	< 0,001
III	-0,39	< 0,001
Оцінка за шкалою Beck	-0,19	0,003
Падіння (II розділ)	-0,42	< 0,001
Хода (III розділ)	-0,37	< 0,001
Постуральна нестабільність (III розділ)	-0,43	< 0,001

З власного досвіду вважаємо за доцільне (доказова база такого підходу лише накопичується на поточний момент) у разі появи загрозливих предикторів когнітивних порушень при ХП застосовувати, по-перше, курсове лікування церебралізіном (у дозі 10—20 мл внутрішньовенно 10—15 днів з подальшим внутрішньом'язовим введенням по 5—10 мл протягом 2—3 тижнів двічі на рік). Переноситься препарат добре, побічні дії практично ніколи не спричиняють відміну курсу. Поки що це єдиний офіційний препарат, що продемонстрував *in vitro* та *in vivo* нейротрофічну дію, аналогічну природним нейротрофічним факторам. З нашого досвіду результатом прийому цього препарату може бути не тільки уповільнення розвитку когнітивного дефіциту, а й поліпшення терапевтичного перебігу основного захворювання — краща реакція на дофамінергічну терапію, поліпшення загального самопочуття і, певною мірою, зменшення емоційних розладів (депресивних та тривожних).

Другим перспективним напрямком терапії для цієї категорії хворих можна вважати застосування мемантину гідрохлориду (препарат Абікса, 10 мг, у таблетках, доступний на ринку України). Однією з підстав для оптимізму є останнє дослідження частоти та вираженості розвитку деменції у хворих з ХП залежно від прийому ними амантадинів (у минулому чи нинішній прийом) [11]. Автори довели із статистично високим рівнем достовірності, що хворі, які приймали амантадин, мали значно менший ризик розвитку когнітивних порушень у значно більш пізньому періоді розвитку захворювання. Це прямо свідчить про профілактичну дію амантадинів щодо розвитку когнітивного синдрому. З другого боку, мемантину гідрохлорид є хімічним похідним амантадину і має спільні з останнім гіпотетичні механізми дії (антагоніст NMDA-рецепторів). Таким чином, терапевтична стратегія у перспективі має виглядати так: розширене викорис-

тання амантадинів (доступний на ринку України препарат неомідантан, 100 мг, капсули) з акцентованою протипаркінсонічною дією на початкових та розвинених стадіях хвороби і профілактичним потенціалом щодо майбутньої деменції, а при появі ознак останньої — перехід на мемантину гідрохлорид (Абікса), дія якого акцентується вже на когнітивних порушеннях.

Хоча в офіційних рекомендаціях Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS), опублікованих у 2006 р. [15], на основі аналізу доступних на той час доказів і досліджень щодо лікування деменції при ХП не зроблено остаточних висновків і пропонується застосування інгібіторів ацетилхолінестерази (щодо цих препаратів є завершені багатоцентрові дослідження), а стосовно мемантину є застереження про ймовірність розвитку ажитації та психотичних реакцій, ми вважаємо за доцільне рекомендувати останній препарат (з обережністю, безумовно) з огляду на наведені вище аргументи. Поки що даних завершених досліджень немає, але перспективи лікування цим препаратом вже зараз можна вважати добрими.

На завершення варто ще раз наголосити на важливості скринінгу початкових когнітивних порушень при хворобі Паркінсона і врахування предикторних факторів, що дасть змогу планувати терапію з огляду на перспективу. Слід більше уваги приділяти профілактиці цього захворювання, що є доцільнішим не тільки в економічному плані, а й з точки зору контролю та поліпшення якості життя пацієнтів.

## Висновки

Симптоми аксіальних порушень (недофамінергічні) формують певний патерн у структурі хвороби на більш пізніх її етапах, що відрізняється від тремор-домінантного типу розладів на початку захворювання, і є показником високого ризику розвитку деменції при ідіопатичній хворобі Паркінсона.

## Література

- Aarsland D., Zaccai J., Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease // *Mov. Disord.*— 2005.— Vol. 20.— P. 1255—1263.
- Aasland D., Andersen K., Larsen J.P. et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-years prospective study // *Arch. Neurol.*— 2003.— Vol. 60.— P. 387—392.
- Alves G., Larsen J.P., Emre M. et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease // *Mov. Disord.*— 2006.— Vol. 21.— P. 1123—1130.
- Beck A.T. Beck Depression Inventory.— San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1978.
- Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiol. Aging.*— 2003.— Vol. 24.— P. 197—211.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease // *Lancet Neurol.*— 2003.— Vol. 2.— P. 229—237.
- Fahn S., Elton R.L., members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale // *Recent development in Parkinson's disease* / Eds. S. Fahn, C.D. Marsden, M. Goldstein et al.— N. Y.: Macmillan, 1987.— P. 153—163.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical methods for grading the cognitive state of patients for the clinicians // *J. Psychiatr. Res.*— 1975.— Vol. 12.— P. 189—198.
- Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // *Neurology.*— 1968.— Vol. 17.— P. 427—442.
- Hughes A.J., Daniel S.E., Lees A.J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease // *Neurology.*— 2001.— Vol. 57.— P. 1497—1499.
- Inzelberg R., Bonuccelli U., Schechtman E. et al. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease // *Mov. Disord.*— 2006.— Vol. 21.— P. 1375—1379.
- Janvin C.C., Larsen J.P., Aarsland D.A., Hughahl K. Subtype of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to Dementia // *Mov. Disord.*— 2006.— Vol. 21.— P. 1343—1349.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations // *Mov. Disord.*— 2003.— Vol. 18.— P. 738—750.
- Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*— 2000.— Vol. 69.— P. 308—312.
- Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia // *European Handbook of Neurological Management* / Eds. R. Hughes, M. Brainin, N.E. Gilhus.— Blackwell Publishing, 2006.— P. 266—298.

Г.С. МОСКОВКО, С.П. МОСКОВКО

## Перспективы лечения когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

**Цель** — выяснение распространенности когнитивных нарушений (деменции) в популяционной когорте больных с болезнью Паркинсона (БП), а также обсуждение возможных стратегий их коррекции.

**Материалы и методы.** Обследовано 256 больных с БП из популяционной когорты (134 женщины, средний возраст  $63,48 \pm 9,48$  года и 122 мужчины, средний возраст  $60,20 \pm 9,8$  года). Использовался скрининговый метод выявления дементных расстройств с помощью шкалы MMSE (Mini-mental State Examination). Проводился корреляционный анализ наличия деменции с показателями течения БП и отдельными ее симптомами.

**Результаты.** У 20 (7,8 %) пациентов были выявлены признаки деменции ( $< 26$  баллов по MMSE), что, вероятно, отражает популяционную тенденцию для данной категории больных. Эти пациенты имели достоверно больший возраст и более поздний возраст начала болезни и характеризовались более высокими оценками стадии и тяжести заболевания, а также большей выраженностью депрессивных расстройств. Предикторами развития деменции оказались расстройства ходьбы, появление постуральной нестабильности и падений.

**Выводы.** Симптомы аксиальных нарушений (недофаминэргические) формируют определенный паттерн в структуре болезни на более поздних ее этапах, отличающийся от тремор-доминантного типа расстройств в начале заболевания, и являются показателем высокого риска развития деменции при идиопатической БП.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, клинические фенотипы, когнитивные нарушения, синдром деменции, эпидемиология.

G.S. MOSKOVKO, S.P. MOSKOVKO

## Cognitive disorders treatment perspectives in Parkinson's disease

**Purpose** — to find out the prevalence of cognitive disorders (dementia) in population-based cohort of patients with Parkinson's disease (PD) and to discuss their possible strategies of correction.

**Methods and subjects.** Population-based cohort of 256 patients with PD (134 women, at the age of  $63.48 \pm 9.48$  years and 122 men, at the age of  $60.20 \pm 9.8$  years) were examined. The screening method of dementia revealing by means of MMSE (Mini-mental State Examination) scale was used. The correlated analysis of dementia presence with PD manifestations and its separate symptoms was carried out.

**Results.** The dementia indication ( $< 26$  points MMSE) has been revealed in 20 patients (7.8 %). It reflects population trend for the focused group of patients. These patients were authentically older and they had a late stage of PD beginning. These patients were characterized by higher grade of disease stage and severity, and also greater expressiveness of depressive symptoms. Predictors of dementia development included walking difficulties, postural instability and falling.

**Conclusions.** Symptoms of axial disorders (nondopaminergics on origin) form the certain pattern in structure of illness at its later stages, which differs from a tremor-dominant type of disturbances in initial period, and they are risk factors of dementia development in patients with idiopathic PD.

**Key words:** Parkinson's disease, clinical symptoms types, cognitive functions, dementia, epidemiology.



В.І. ЦИМБАЛЮК<sup>1</sup>, Л.І. СОКОЛОВА<sup>2</sup>, М.І. ЛІСЯНИЙ<sup>1</sup>,  
О.В. МАРКОВА<sup>1</sup>, Л.Д. ПІЧКУР<sup>1</sup>, Л.Л. ЧЕБОТАРЕВА<sup>1</sup>,  
В.А. РУДЕНКО<sup>1</sup>, О.Ю. ЧУВАШОВА<sup>1</sup>, Л.Д. ЛЮБИЧ<sup>1</sup>,  
А.І. ТРЕТЬЯКОВА<sup>1</sup>, Н.О. ГАЛЯРНИК<sup>1</sup>,  
Л.Ф. СИНЯВСЬКА<sup>1</sup>, А.Г. ПОТАПОВА<sup>1</sup>, І.А. ВОТЯКОВА<sup>3</sup>,  
С.О. ВАСИЛОВСЬКА<sup>3</sup>, С.А. ВЕРБОВСЬКА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова  
АМН України, Київ

<sup>2</sup> Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, Київ

<sup>3</sup> Медичний центр тканинної та клітинної терапії  
«Ембріотек», Київ

## Рухові функції та імунний статус хворих на розсіяний склероз після ендолюмбального введення алогенних фетальних нейроклітин

**Мета** — дослідити ефективність використання алогенних фетальних нейроклітин у хворих на розсіяний склероз (РС) для поновлення рухових порушень і корекції імунологічних змін.

**Матеріали та методи.** Через 6—12 місяців після ендолюмбального ін'єкційного введення алогенних фетальних нейроклітин обстежено 20 хворих на РС. Ступінь неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою EDSS (Expanded Disability Status Scale). Імунологічне обстеження включало імунологічні тести I і II порядку з визначенням специфічних і нейроспецифічних показників імунітету.

**Результати.** У 15 хворих відзначено покращання суб'єктивного стану після лікування і об'єктивне зниження ступеня неврологічного дефіциту на 0,5—1 бал за шкалою EDSS. У 3 пацієнтів спостерігалось тимчасове поліпшення стану, у 2 змін не було. В імунному статусі зафіксовано нормалізацію підвищених рівнів CD4 та CD8 лімфоцитів, спонтанної цитотоксичності лімфоцитів, зміни імунорегуляторного індексу. З боку нейроспецифічних реакцій відзначено тенденцію до зменшення кількості аутоантитіл до всіх нейробілків після лікування.

**Висновки.** Помірне і значне поліпшення (на 0,5—1,0 бал) спостерігається переважно у хворих з цереброспінальною формою РС з вираженими руховими порушеннями. Ендолюмбальне введення алогенних фетальних нейроклітин супроводжується модулюючим впливом на показники імунної системи хворих на РС. Напрямок коригувального впливу зазначеного лікування на імунну систему залежить від вихідного варіанта імунологічних змін (автоімунний або цитотоксичний).

**Ключові слова:** розсіяний склероз, лікування, алогенні фетальні нейроклітини.

Лікування розсіяного склерозу (РС) є актуальною медичною проблемою [1—3]. Новим сучасним підходом до поновлення зруйнованої мієлінової оболонки аксонів є застосування стовбурових нейроклітин та попередників олігодендроцитів [7—9]. Фетальна нервова тканина є джерелом цих клітин, ефективність її ендолюмбального застосування вивчається [4, 8, 9]. Актуальним є дослідження впливу лікування компонентами фетальної

нервової тканини на стан аутоімунітету при демієлінізуючих захворюваннях [6, 9].

При розробці нових і вдосконаленні вже існуючих методів лікування РС нейроімунологічні дослідження мають велике значення. Відомо, що у складному етіопатогенезі РС важливу роль відіграють генетично детерміновані аутоімунні механізми. Запропоновано виділяти чотири основні варіанти імунологічних змін у хворих на РС: авто-

імуний, імунодефіцитний, цитотоксичний та імунокомплексний [5].

**Мета роботи** — дослідити ефективність використання алогенних фетальних нейроклітин у хворих на РС для поновлення рухових порушень і корекції імунологічних змін.

### Матеріали та методи

На обстеженні і лікуванні у клініці відновної нейрохірургії Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України за період 2004—2006 рр. перебувало 33 хворих на РС. Неврологічне обстеження пацієнтів та визначення ступеня неврологічного дефіциту проводили з урахуванням скарг хворого та анамнезу захворювання. Детально досліджували об'єктивні дані. Ступінь неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою EDSS (Expanded Disability Status Scale) [11] у балах. Майже половина хворих (14 осіб) у нашому дослідженні була віком 31—40 років, переважали пацієнти з цереброспінальною формою захворювання (23). Стадію ремісії при ремітуючому перебігу захворювання діагностовано у 13 хворих, вторинно-прогресуючий перебіг — у 20. Кількість пацієнтів із IV і V ступенем тяжкості РС становила відповідно 11 і 8. На момент обстеження і лікування працювали 8 хворих. Інваліди 1-ї групи становили половину пацієнтів.

Діагноз РС встановлювали за даними клініко-інструментального обстеження з використанням нейровізуалізуючих (магнітнорезонансна томографія (МРТ) головного та спинного мозку) та електрофізіологічних методів. МРТ-дослідження проводили на апараті «Magnetom Concerto» («Siemens», Німеччина). Комплекс електрофізіологічних досліджень виконано за стандартними методиками на апаратах «Basis E.P.M.» та «Multibasis» («Біомедика», Італія).

Було розроблено програмний комплекс для обліку та обробки отриманих даних, аналізу формалізованих історій хвороби.

Імунологічні дослідження периферійної крові виконували у відділі нейроімунології Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України під керівництвом проф. М.І. Лісяного. Проводили імунологічні тести I і II порядку, з визначенням специфічних і неспецифічних показників імунітету, оцінюванням стану клітинної і гуморальної ланок імунітету. Застосовували методи лазерної проточної цитофлюориметрії з використанням моноклональних антитіл (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, CD25, CD95 та ін.), непрямого імунофлуоресцентного аналізу з визначенням рівня аутоантитіл до нероспецифічних білків — основного білка мієліну (ОБМ), білка S-100, нейронспецифічної енолази (NSE); визначення вмісту циркулюючих імуних комплексів (ЦІК), реакції бласттрансформації (РБТЛ) до фітогемаглютиніну (ФГА) і у присутності індометацину, реакцію бласттрансформації у присутності декстрану та тканинного антигену; визна-

чення спонтанної (СЦТ) та антитілозалежної цитотоксичності (АЗЦТ) лімфоцитів, активності мієлопероксидази нейтрофілів [5, 6].

Ендолюмбальне введення алогенних фетальних нейроклітин пропонували пацієнтам, у яких попереднє лікування (загальнозміцнювальні засоби, вітаміни, антиоксидантні засоби, антиметаболіти) було неефективним.

Отримання, дослідження та зберігання клітин алогенної фетальної нервової тканини проводили спільно з канд. мед. наук І.А. Вотяковою та наук. співр. С.О. Василівською (Центр тканинної терапії «Ембріотек»). Забір матеріалу здійснювали під час переривання фізіологічної 7—9-тижневої вагітності з дотриманням вимог чинного законодавства України та міжнародних правових норм. Деконсервування матеріалу проводили безпосередньо перед дослідженням або використанням у клініці. Лікування хворих на РС ендолюмбальними ін'єкціями алогенних фетальних нейроклітин здійснювали згідно з раніше описаним нами способом [10].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методу кутового перетворення Фішера, критерію Вілксона — Манна — Уїтні та методу Пірсона.

### Результати та обговорення

В неврологічному статусі обстежених хворих домінували рухові розлади. У 13 хворих спостерігалися центральні тетрапарези, у 1 — трипарез, у 1 — монопарез у 18 пацієнтів — парапарез, переважно нижній. Сукупна оцінка неврологічного дефіциту за шкалою EDSS у обстежених хворих показала, що легкі ознаки інвалідизації (до 2,5 бала за шкалою EDSS) зафіксовано у 2 пацієнтів, помірно виражені (3,0—5,0 балів) — у 16, виражені ознаки інвалідизації (понад 5,5 бала) — у 15 хворих, серед них ступінь неврологічного дефіциту 7,0 балів і більше був у 9 хворих.

Проведено оцінювання лікувального ефекту алогенних фетальних нейроклітин через 6—12 місяців після операції у 20 хворих. У 15 з них спостерігалось поліпшення суб'єктивного стану після лікування і об'єктивне зниження ступеня неврологічного дефіциту на 0,5—1,0 бал за шкалою EDSS, у 3 — тимчасове поліпшення стану, у 2 — змін не було. При аналізі результатів враховували вихідний ступінь неврологічного дефіциту за шкалою EDSS (табл. 1).

Показник неврологічного дефіциту за шкалою EDSS після лікування зменшувався в усіх групах хворих, незалежно від вихідного ступеня тяжкості (див. табл. 1), але статистично достовірною ( $p < 0,05$ ) ця різниця була тільки у групах з вираженими ознаками інвалідизації (ступінь неврологічного дефіциту 5,5—6,5 та 7,0 і більше балів відповідно).

При дослідженні імуного статусу у 9 пацієнтів зафіксовано цитотоксичний варіант імунологічних змін, який характеризувався збільшенням вмісту

Т а б л и ц я 1  
 Ступінь неврологічного дефіциту за шкалою EDSS у хворих на РС до та після лікування аlogenними фетальними нейроклітинами

Ступінь неврологічного дефіциту, бали	Кількість спостережень	Показник EDSS, бали	
		До лікування	Через 6—12 міс після лікування
3,0—5,0	9	3,89 (3,0—4,5)	3,22 (2,0—4,5)
5,5—6,5	5	6,25 (6,0—6,5)	5,13* (4,5—5,5)
7,0 і вище	6	8,17 (7,0—9,5)	6,92* (5,0—8,5)

\* Різниця показників до і після лікування достовірна ( $p < 0,05$ ).

та активності цитотоксичних лімфоцитів (CD8), показників СЦТ та АЗЦТ. У 5 хворих виявлено автоімунний варіант імунологічних змін, при якому переважали ознаки антигенспецифічних реакцій (антитілоутворення до нейробілків) на тлі високого вмісту CD4 клітин. Ще у 5 пацієнтів були ознаки імунокомплексного варіанта імунограм з підвищеним вмістом ЦІК. В одному випадку зареєстрований імунодефіцитний варіант імунограми.

Ми провели більш поглиблений аналіз і зіставили визначений нами варіант імунологічних змін в імунограмі хворих з клінічними особливостями перебігу захворювання (табл. 2 та 3).

Серед хворих з автоімунним варіантом імунологічних змін переважали особи з церебральною формою РС, віком до 30 років, з тривалістю хвороби 1—5 років, середнім ступенем неврологічного дефіциту (3,6 бала), серед них не було інвалідів 1-ї групи. Серед пацієнтів з цитотоксичним варіантом

імунологічних змін переважали особи з цереброспінальною формою РС, троє були інвалідами 1-ї групи, середній ступінь неврологічного дефіциту у групі становив 5,7 бала. Серед хворих на РС з імунокомплексним варіантом імунологічних змін переважали пацієнти з цереброспінальною формою РС, тривалість хвороби у яких становила 5—10 і більше років. За ступенем неврологічного дефіциту стан пацієнтів цієї групи був найтяжчим (середній ступінь неврологічного дефіциту становив 7,2 бала), 3 з 4 пацієнтів були інвалідами 1-ї групи.

Таким чином, визначення варіанта імунологічних змін у хворих на РС певною мірою дозволяє розподіляти хворих на групи з урахуванням клініко-імунологічних особливостей перебігу РС відповідно до форми хвороби і ступеня неврологічного дефіциту.

Ми порівняли вплив лікування хворих на РС фетальними нейроклітинами на зміни в імунному ста-

Т а б л и ц я 2  
 Варіанти імунологічних змін у хворих з різними клінічними формами РС

Варіант імунологічних змін	Кількість спостережень	Середній вік, роки	Форма РС		
			церебральна	цереброспінальна	спінальна
Автоімунний	5	25	4	1	0
Імунодефіцитний	1	43	0	1	0
Цитотоксичний	9	35	2	6	1
Імунокомплексний	5	27	1	4	0
Разом	20		7	12	1

Т а б л и ц я 3  
 Варіанти імунологічних змін у хворих на РС з різним ступенем інвалідизації та тривалістю хвороби

Варіант імунологічних змін	Кількість спостережень	Кількість інвалідів 1-ї групи	Бали за шкалою EDSS	Тривалість хвороби, роки		
				1—5	5—10	> 10
Автоімунний	5	0	3,6 (2,5—5,0)	4	0	1
Імунодефіцитний	1	0	4,5	0	1	0
Цитотоксичний	9	3	5,7 (3,0—8,0)	5	1	3
Імунокомплексний	5	3	7,2 (5,0—9,5)	0	3	2
Разом	20	6	—	9	5	6

тусі у групах з автоімунним і цитотоксичним варіантом. Результати імунологічних досліджень наведено у табл. 4.

У хворих з автоімунним варіантом імунологічних змін через 6—12 місяців після лікування статистично достовірно зменшилася кількість CD4 лімфоцитів і, відповідно, значення імунорегуляторного індексу. У пацієнтів із цитотоксичним варіантом після лікування статистично достовірно зменшилася кількість CD8 лімфоцитів і достовірно збільшився імунорегуляторний індекс. У цій групі після лікування зменшилася спонтанна цитотоксичність мононуклеарів. Решта показників функ-

ціонального стану лімфоцитів периферійної крові після лікування достовірно не змінилася.

З боку нейроспецифічних реакцій відзначена тенденція до зменшення кількості автоантитіл до всіх нейробілків після лікування. Помітнішими ці зміни були у хворих з автоімунним варіантом імуних змін щодо автоантитіл до ОБМ і у пацієнтів із цитотоксичним варіантом щодо автоантитіл до білка S-100. Проте ці зміни не були достовірними.

### Висновки

Таким чином, аналіз рухових порушень та імунологічних змін у хворих на РС після ендолюмбально-

Т а б л и ц я 4

Показники імунного статусу хворих на РС до і після лікування компонентами аlogenної ембріональної тканини

Показник	Норма	Автоімунний варіант		Цитотоксичний варіант	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лейкоцити, $\times 10^9$	6—8	6,3 (4,0—10,2)	6,8 (4,4—8,4)	6,7 (4,8—8,2)	7,3 (5,8—7,0)
Лімфоцити, %	30—36	32,6 (21,0—45,0)	30,2 (21,0—39,0)	31,3 (27,0—36,0)	27,8 (17,0—33,0)
CD3, %	56—65	67,9 ( 77,3—62,6)	62,7 (47,1—70,8)	67,3 (44,8—77,1)	59,9 (46,1—80,7)
CD4, %	25—35	41,8 (35,5—53,0)	28,9* (21,3—36,7)	32,2 (20,3—37,4)	39,9 (28,3—49,8)
CD8, %	22—26	23,8 (17,9—28,5)	29,7 (21,3—36,7)	36,3 (24,3—47,6)	20,8* (10,7—39,4)
CD4 / CD8	1,2—1,4	1,7 (1,4—2,0)	1,0* (0,8—1,1)	0,9 (0,7—1,2)	1,8* (1,3—2,6)
CD20, %	8—10	10,8 (6,5—18,8)	9,8 (6,3—18,6)	9,8 (5,7—14,0)	12,3 (6,9—16,3)
CD16, %	17—20	19,7 (15,4—31,5)	13,3 (10,1—19,3)	14,9 (8,6—21,7)	15,5 (11,4—19,3)
Спонтанна цитотоксичність, %	30—35	—	—	62,0 (59,1—64,0)	22,0* (21,0—24,0)
Антитілозалежна цитотоксичність, %	46—50	—	—	68,0 (64,0—69,0)	61,0 (55,0—63,0)
ФГА-індукована проліферація, %	55—65	42,6 (36,0—88,0)	48,4 (33,0—75,0)	51,3 (32,0—85,0)	48,4 (33,0—75,0)
Коефіцієнт Інд/ФГА	1,1—1,3	1,12 (1,1—1,28)	1,02 (0,79—1,38)	1,16 (0,74—1,63)	1,23 (0,91—1,82)
Декстраноіндукована проліферація, %	30—45	47,8 (20,0—68,0)	41,2 (10,0—66,0)	52,3 (30,0—62,0)	64,8 (42,0—74,0)
Проліферація у присутності тканинного антигену, %	0—3	10,0 (2,0—21,0)	8,2 (1,0—18,0)	6,8 (1,0—21,0)	5,2 (1,0—14,0)
Вміст ЦІК, ум. од.	70—80	95,0 (85,0—130,0)	98,0 (65,0—145,0)	123 (70,0—195,0)	125,0 (65,0—215,0)
Автоантитіла до ОБМ, ум. од.	24,5—27,5	33,0 (19,7—63,6)	25,2 (19,2—30,5)	22,8 (19,1—32,6)	20,2 (15,3—26,8)
Автоантитіла до S-100, ум. од.	12,2—12,9	10,3 (6,4—13,8)	7,5 (4,0—15,1)	19,7 (4,9—49,3)	13,5 (6,2—20,2)
Автоантитіла до НСЕ, ум. од.	22,5—23,7	19,6 (13,7—32,2)	18,1 (10,4—32,2)	18,0 (6,3—43,6)	16,3 (10,0—23,3)

\* Різниця показників до і після лікування достовірна ( $p < 0,05$ ).

го введення фетальних нейроклітин свідчить про зменшення неврологічного дефіциту та забезпечення імунокоригуючого впливу.

Помірне і значне поліпшення неврологічного стану (на 0,5—1,0 бал) після ендолюмбального введення аlogenних фетальних нейроклітин спостерігається у хворих з цереброспінальними формами РС з вираженими руховими порушеннями (ступінь неврологічного дефіциту за шкалою EDSS 5,5 бала і вище).

Ендолюмбальне введення аlogenних фетальних нейроклітин супроводжується модулюючим впливом на показники імунної системи хворих на РС. Спостерігається тенденція до нормалізації підвищених рівнів CD4 та CD8 лімфоцитів, спонтанної цитотоксичності лімфоцитів, зміни імунорегляторного індексу. Напрямок коригувального впливу зазначеного лікування на імунну систему залежить від вихідного варіанта імунологічних змін (автоімунний чи цитотоксичний).

## Література

1. Бутенко Г.М. Розсіяний склероз — захворювання багатфакторне // *Нова медицина*.— 2002.— № 2.— С. 18—19.
2. Віничук С.М. Лікарів про розсіяний склероз // *Нова медицина*.— 2002.— № 2.— С. 20—29.
3. Гусев Е.И. Рассеянный склероз.— М., 2004.— 500 с.
4. Кордюм В.А., Дерябина Е.Г. Стволовые клетки и их терапевтический потенциал // *Мистецтво лікування*.— 2004.— 2.— С. 7—9.
5. Лисяний Н.И. Иммунология и иммунотерапия рассеянного склероза.— К., 2003.— 251 с.
6. Лисяний Н.И., Маркова О.В. Коррекция аутоиммунного демиелинизирующего процесса у крыс клетками аллогенного головного мозга новорожденных животных // *Иммунология*.— 2003.— № 1.— С. 15—19.
7. Нейрогенная дифференцировка стволовых клеток/ Под ред. Ю.А. Зозули, Н.И. Лисяного.— К., 2005.— 364 с.
8. Цимбалюк В.І., Лисяний М.І., Маркова О.В., Пічкур Л.Д. Застосування стовбурових клітин у лікуванні запально-дегенеративних уражень ЦНС // *Трансплантологія*.— 2005.— Т. 8, № 2.— С. 72—75.
9. Цимбалюк В.І., Маркова О.В., Лисяний М.І. та ін. Показники імунного статусу та ознаки ремієлінізації нервів у щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом при трансплантації ембріональної нервової тканини // *Трансплантологія*.— 2005.— Т. 8, № 1.— С. 72—78.
10. Цимбалюк В.І., Маркова О.В., Пічкур Л.Д., Вотякова І.А. Спосіб лікування розсіяного склерозу з використанням стовбурових клітин // Пат. № 15356 (UA).— Опубл. 15.06.2006.— Бюл. № 6.— 6 с.
11. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) // *Neurology*.— 1983.— Vol. 33.— P. 1444—1452.

В.И. ЦЫМБАЛЮК, Л.И. СОКОЛОВА, Н.И. ЛИСЯНЫЙ, О.В. МАРКОВА, Л.Д. ПИЧКУР, Л.Л. ЧЕБОТАРЕВА, В.А. РУДЕНКО, О.Ю. ЧУВАШОВА, Л.Д. ЛЮБИЧ, А.И. ТРЕТЬЯКОВА, Н.О. ГАЛЯРНИК, Л.Ф. СИНЯВСКАЯ, А.Г. ПОТАПОВА, И.А. ВОТЯКОВА, С.О. ВАСИЛОВСКАЯ, С.А. ВЕРБОВСКАЯ

## Двигательные функции и иммунный статус больных рассеянным склерозом после эндолюмбального введения аллогенных фетальных нейроклёток

**Цель** — исследовать эффективность использования аллогенных фетальных нейроклёток у больных с рассеянным склерозом (РС) для восстановления двигательных нарушений и коррекции иммунологических изменений.

**Материалы и методы.** Через 6—12 месяцев после эндолюмбального инъекционного введения аллогенных фетальных нейроклёток обследовано 20 больных РС. Степень неврологического дефицита оценивали по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale). Иммунологическое обследование включало иммунологические тесты I и II порядка с определением специфических и нейроспецифических показателей иммунитета.

**Результаты.** У 15 больных зафиксировано улучшение субъективного состояния после лечения и объективное снижение степени неврологического дефицита на 0,5—1,0 балл по шкале EDSS. У 3 пациентов наблюдалось временное улучшение состояния, у 2 — изменений не произошло. В иммунном статусе зафиксирована нормализация повышенных уровней CD4 и CD8 лимфоцитов, спонтанной цитотоксичности лимфоцитов, изменения иммунорегуляторного индекса. Со стороны нейроспецифических реакций отмечена тенденция к уменьшению количества аутоантител ко всем нейробелкам после лечения.

**Выводы.** Умеренное и значительное улучшение (на 0,5—1,0 балл) наблюдается преимущественно у больных с цереброспинальной формой РС с выраженными двигательными нарушениями. Эндолюмбальное введение аллогенных фетальных нейроклёток сопровождается модулирующим влиянием на показатели иммунной системы больных РС. Направление корригирующего влияния упомянутого лечения на иммунную систему зависит от исходного варианта иммунологических изменений (аутоиммунный или цитотоксический).

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, лечение, аллогенные фетальные нейроклётки.

V.I. TSYMBALIUK, L.I. SOKOLOVA, N.I. LYSJANY, O.V. MARKOVA,  
L.D. PICHKUR, L.L. CHEBOTARJOVA, V.A. RUDENKO, O.Yu. CHUVASHOVA,  
L.D. LJUBYCH, A.I. TRETJAKOVA, N.O. GALJARNYK, L.F. SYNJAVSKA,  
A.G. POTAPOVA, I.A. VOTJAKOVA, S.O. VASYLOVSKA, S.A. VERBOVSKA

## Motion functions and immune status in multiple sclerosis patients after allogenic fetal neurocells endolumbal injections

**Purpose** — to study application efficiency of allogenic fetal neurocells in patients with multiple sclerosis (MS) in order to restore their motion dysfunctions and immune changes correction.

**Methods and subjects.** The examination of 20 patients with MS was carried out in 6—12 months after allogenic fetal neurocells endolumbal injections. The neurological deficit degree was estimated according to EDSS (Expanded Disability Status Scale). Immunologic examination involved immunologic tests of I and II degree with immune specific and neurospecific indexes determination.

**Results.** 15 patients demonstrated subjective condition improvement after the treatment and objective decrease of neurological deficit (0.5—1.0 points) according to EDSS. 3 patients demonstrated temporary improvement, no changes were fixed in 2 patients. The normalization of CD4 and CD8 lymphocytes increased levels, spontaneous lymphocytes cytotoxicity and immunoregulatory index changes were determined in immunologic status. Neurospecific reaction included a antibodies number decline trend to all neuroproteins after the treatment.

**Conclusions.** Moderate and significant motion function improvement (0.5—1.0 points) was observed mainly in patients with cerebrospinal form of multiple sclerosis accompanied by considerable motion dysfunctions. Changes of patients immune status have signs of immunomodulation and depend on the variants of primary immunologic dysfunctions.

**Key words:** multiple sclerosis, treatment, allogenic fetal neurocells.



Т.І. НЕГРИЧ, М.С. ШОРОБУРА

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Клінічні особливості розсіяного склерозу у дітей у Львівській області

**Мета** — вивчити особливості клінічного перебігу розсіяного склерозу (РС) у дітей у Львівській області за даними регіонального реєстру.

**Матеріали та методи.** Оглянуто 82 дорослих та 16 дітей із достовірно підтвердженим діагнозом РС. Вивчали такі показники: анамнез життя та соціально-побутовий статус хворих, неврологічний статус, клінічну форму РС, тип перебігу, ступінь тяжкості захворювання, фактори його ризику.

**Результати.** У дорослих хворих в анамнезі переважали професійні шкідливості, у дітей — шкідливі звички. Порівняльний аналіз можливих факторів ризику РС не виявив суттєвих відмінностей між дорослими хворими і дітьми. У більшості пацієнтів спостерігали цереброспінальну форму РС, ремітуючо-рецидивуючий тип перебігу (у дітей — у 100 % випадків) і легкий ступінь вияву патологічного процесу. У клінічній картині РС у дівчаток домінували рухові та чутливі розлади, порушення функцій зорового нерва. У хлопчиків друга ремісія РС була короткою, вік дебюту перших симптомів хвороби — більш раннім, захворювання у них з часом набувало характеру поступового прогресування з ознаками стійкого неврологічного дефіциту.

**Висновки.** Тривалість першої ремісії зумовлює у подальшому тяжкість перебігу захворювання, в тому числі наростання неврологічного дефіциту. Останній проявляється зазвичай руховими та чутливими порушеннями, а також розладами координації.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, діти, клінічний перебіг.

Розсіяний склероз (РС) на сьогодні залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної неврології. Це захворювання посідає друге місце за інвалідизацією серед усіх хвороб нервової системи [4], а його лікування є одним з найдорожчих. Кожного року кількість хворих на РС в Україні збільшується на 1000 осіб [4].

Вважається, що РС є мультифакторним захворюванням, в ініціюванні і розвитку якого важливу роль відіграє вірусна інфекція, спадкова схильність, яка реалізується полігенною системою, що відповідає за формування імунної відповіді і певний тип метаболізму, а також невідомі поки що географічні фактори [2].

На початковому етапі РС у дітей важливого значення набувають саме фактори спадкової схильності [1]. Саме тому вивчення особливостей клінічного перебігу РС у дітей, ретельний аналіз кожного клінічного випадку, ймовірно, дасть змогу зрозумі-

ти окремі патогенетичні механізми розвитку цього захворювання.

Хоча особливості клінічного перебігу РС у дорослих добре вивчені, існує багато питань щодо етіології, патогенезу, клініки, діагностики й лікування цього захворювання у дітей, а наявна інформація є досить суперечливою.

Аналіз клінічного перебігу РС у дітей поки що зводиться до опису окремих клінічних випадків або груп пацієнтів [6, 7]. Опубліковані дані є ретроспективними і зазвичай ґрунтуються на інформації, отриманій з медичної документації або анамнестично зібраній у членів родини пацієнтів.

Існує думка, що клінічні симптоми РС у дітей не відрізняються від таких у дорослих, проте вони набагато сильніше виражені [7].

Інші дослідники вказують на риси, притаманні саме дитячому РС [3].

Все це і зумовило актуальність наших досліджень.

### Матеріали та методи

З використанням розробленої нами анкетно-опитувальника [5] було оглянуто 82 дорослих хворих та 16 дітей із достовірно підтвердженим діагнозом розсіяного склерозу згідно з критеріями Мак-Доналда [8]. Усі хворі перебувають на диспансерному обліку у Львівському обласному центрі розсіяного склерозу. Вивчали такі показники: анамнез життя та соціально-побутовий статус хворих, клінічну форму РС, тип перебігу, ступінь тяжкості захворювання, фактори його ризику, а також результати неврологічного обстеження 16 дітей.

### Результати та обговорення

Серед 82 обстежених нами дорослих хворих чоловіків було 27, жінок — 55, а співвідношення між ними становило 1 : 2,04 (табл. 1). Серед дітей було 7 хлопчиків та 9 дівчаток. Співвідношення між ними становило 1 : 1,3.

За даними проведених нами досліджень, дорослі жінки хворіють на РС удвічі частіше, ніж чоловіки. Проте у нашій вибірці дітей із РС частота захворювання як у хлопчиків, так і у дівчаток була

практично однаковою, що не узгоджується з даними літератури.

Найбільше осіб, хворих на РС, були віком 20—29 років, тобто 66 % пацієнтів — це люди молодого, працездатного віку (табл. 2). Частка пацієнтів віком 40—49 років також виявилася досить значною (25,6 %). Невелика кількість хворих на РС була віком понад 50 років (4,8 %) та до 20 років (3,6 %). Це може свідчити про патоморфоз РС протягом останніх років. Відомо, що перебіг РС у західному регіоні України є особливо злоякісним.

Серед хворих на РС дітей більшість (56,3 %) становили діти старшої вікової групи (16—18 років) (табл. 3). Найменш чисельною виявилася група дітей віком від 1 до 9 років (18,7 %). Наймолодшому серед оглянутих нами пацієнтів було 6 років.

Найбільша кількість обстежених (40,2 % дорослих і 81,3 % дітей) при неврологічному огляді вказувала на тривалість захворювання у них від 1 до 5 років (табл. 4). Частка осіб, які хворіли до 1 року, становила відповідно 13,4 та 18,7 %. Отже, можна відзначити ранню постановку діагнозу РС у Львівській області, оскільки у 53,6 % обстежених діагноз РС було встановлено у перші п'ять років від

Т а б л и ц я 1

Розподіл хворих на РС за статтю

Чоловіки	Жінки	Разом	Хлопчики	Дівчатка	Разом
27 (32,9 %)	55 (67,1 %)	82	7 (43,7 %)	9 (56,3 %)	16

Т а б л и ц я 2

Розподіл дорослих, хворих на РС, за статтю та віком

Стать	Вік, роки					Разом
	До 20	20—29	30—39	40—49	Понад 50	
Чоловіки	0	11 (13,4 %)	12 (14,7 %)	4 (4,9 %)	0	27 (33 %)
Жінки	3 (3,6 %)	16 (19,6 %)	15 (18,3 %)	17 (20,7 %)	4 (4,8 %)	55 (67 %)
Разом	3 (3,6 %)	27 (33 %)	27 (33 %)	21 (25,6 %)	4 (4,8 %)	82 (100 %)

Т а б л и ц я 3

Розподіл дітей, хворих на РС, за віком

	Вік, роки			Разом
	До 9	10—15	16—18	
	3 (18,7 %)	4 (25 %)	9 (56,3 %)	16

Т а б л и ц я 4

Розподіл хворих на РС за тривалістю захворювання

Хворі	Давність захворювання, роки				Разом
	До 1	1—5	6—10	Понад 10	
Дорослі	11 (13,4 %)	33 (40,2 %)	16 (19,5 %)	22 (26,9 %)	82
Діти	3 (18,7 %)	13 (81,3 %)	0	0	16

початку захворювання. Тривалість перебування хворих на РС і осіб, які їх обслуговують, насамперед близьких родичів, поза активним соціальним життям є досить значною. Відповідно і економічні збитки є великими. Даних спостереження за перебігом РС у дітей, який тривав понад 6 років, у нас немає.

Найбільша кількість (29,3 %) дорослих, хворих на РС, вказувала на наявність професійних шкідливостей (інсоляція, переохолодження, вібрація, контакт з фарбами при роботі з деревиною, металом, контакт з різними видами клею, розчинниками тощо) у своєму анамнезі (табл. 5). Також багато (23,2 %) було осіб, які курили, вживали наркотичні засоби та алкоголь. Слід зазначити, що 12,5 % дітей курили.

За допомогою анкети-опитувальника було виявлено фактори ризику, що безпосередньо передували розвитку РС (табл. 6).

Не змогли вказати причину захворювання більшість (39 %) із обстежених дорослих. 20,7 % осіб хворіли на інфекційні захворювання. У клінічних описах РС часто відзначають наявність зв'язку між дебютом РС та гострими і хронічними емоційними стресовими ситуаціями. Наші дані підтвердили це. Пов'язували початок РС з іншими причинами, а саме з вживанням алкоголю, трійнням комах, відвідуванням лазні, 6,1 % хворих. Незначна частка припадала на пацієнтів, які вказували як імовірну причину розвитку у них РС-черепно-мозкову або спінальну травму (4,9 %), вагітність, пологи чи аборт (1,2 %).

Серед дітей у 25 % початок хвороби можна було пов'язати з перенесеними інфекційними захворюваннями. Досить значна частка (18,7 %) припадала на хворих, які вважали стартовими чинниками такі фактори, як початок менструації, проведення профілактичних щеплень, перенесені хірургічні втручання. Така ж кількість дітей (18,7 %) пов'язувала виникнення у них РС з емоційним стресом (сильний страх або переляк).

Найбільша кількість хворих на РС (53,6 % дорослих і 75 % дітей) мали цереброспінальну форму, причому у цій групі переважали жінки (2,7 : 1) та дівчатка (2 : 1) (рис. 1, 2).

Серед хворих на церебральну форму також переважали жінки (1,7 : 1), у дітей співвідношення між статями було таким, як у попередній групі.

Серед пацієнтів із спінальною формою співвідношення жінок та чоловіків становило 1,17 : 1.

Таким чином, як серед дорослих, так і серед дітей переважали особи із цереброспінальною формою РС, на другому місці за частотою була церебральна форма, а найменше обстежених мали спінальну клінічну форму РС. У дорослих співвідношення між різними клінічними формами становило 3,4 : 1,9 : 1, у дітей — 11,9 : 2,9 : 1. Це свідчить про багатоглибкість патологічного процесу у дітей, одночасне ураження як головного, так і спинного мозку, й поліморфізм неврологічної симптоматики у клінічній картині РС у дітей.

Серед дорослих переважали хворі з ремітуючо-рецидивуючим типом перебігу РС (50 %), у той час як

Т а б л и ц я 5

Розподіл хворих на РС за умовами, анамнезом життя та соціально-побутовим статусом

Хворі	Шкідливі звички	Професійні шкідливості	Наявність серед родичів осіб, хворих на РС, РЕМ, РБН	Ускладнення під час вагітності/пологів у матері	Вік батьків понад 40 років на момент народження хворого
Дорослі	19 (23,2 %)	24 (29,3 %)	3 (3,6 %)	5 (6,1 %)	9 (10,9 %)
Діти	2 (12,5 %)	0	1 (6,3 %)	4 (25 %)	0

Т а б л и ц я 6

Розподіл хворих на РС залежно від чинників ризику виникнення захворювання

Хворі	Без причини	Інфекції	Фізичне перевантаження	Емоційний стрес	Черепно-мозкова/спінальна травма	Вагітність, пологи, аборти	Інші причини
Дорослі	32 (39 %)	17 (20,7 %)	9 (11 %)	14 (17,1 %)	4 (4,9 %)	1 (1,2 %)	5 (6,1 %)
Діти	4 (25 %)	4 (25 %)	1 (6,3 %)	3 (18,7 %)	1 (6,3 %)	0	3 (18,7 %)

Т а б л и ц я 7

Розподіл хворих на РС за клінічними формами

Хворі	Церебральна	Спінальна	Цереброспінальна	Разом
Дорослі	25 (30,5 %)	13 (15,9 %)	44 (53,6 %)	82
Діти	3 (18,7 %)	1 (6,3 %)	12 (75 %)	16

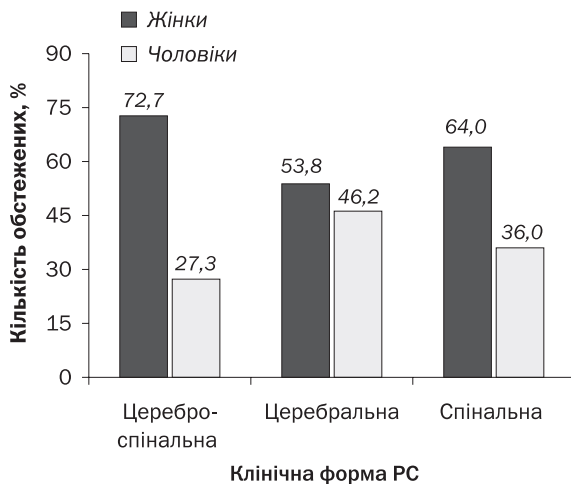


Рис. 1. Розподіл дорослих хворих за клінічними формами РС та статтю

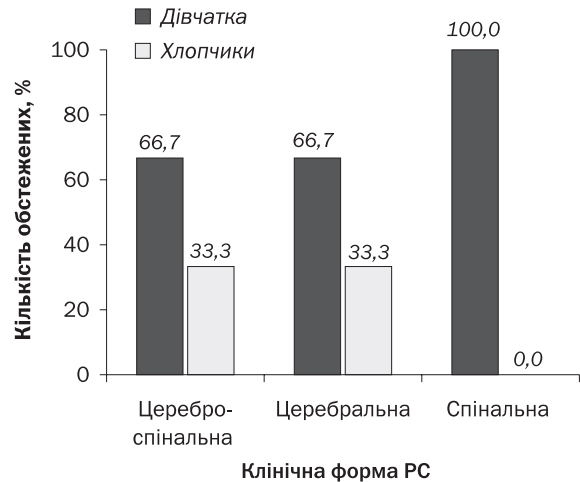


Рис. 2. Розподіл дітей за клінічними формами РС та статтю

діти усі без винятку мали цей тип РС, який є клінічно і прогностично найсприятливішим (табл. 8). У 4,9 % дорослих спостерігався дебют РС. Відомо, що РС у дебютному періоді діагностується рідко, оскільки на цьому етапі вияви захворювання вивчені недостатньо, а симптоми органічного ураження нервової системи та функціональні порушення характеризуються незначною вираженістю і непостійністю, і тому зазвичай залишаються поза увагою як хворих, так і лікарів. Щоб установити достовірний діагноз РС, потрібний час для проведення всіх необхідних параклінічних методів обстеження, а також для спостереження за хворими в динаміці.

Дані про розподіл хворих за ступенем тяжкості РС наведено у табл. 9. Для зручності розрахунків ми об'єднали їх у три групи, дотримуючись критеріїв шкали Куртцке: 1—3 бали за шкалою EDSS відповідають легкому ступеню хвороби, 4—5 — середньому, 6—9 — тяжкому. Обстеження неврологічного статусу проводили за допомогою двох шкал Куртцке: шкали неврологічного дефіциту (НД) і шкали інвалідності. Шкала неврологічного дефіци-

ту (Functional System Scale) використовується для клінічної оцінки функціонального стану систем при РС і містить 7 підрозділів, в яких відображена умовна класифікація порушень функцій кожної системи у балах від мінімальних до більш виражених. Підраховували кількість балів за кожною шкалою окремо, а також загальну кількість балів неврологічного дефіциту. Шкала інвалідності (Expanded Disability Status Scale) включає 10 пунктів від 0 балів (симптомів не виявлено) до 10 балів (смерть від РС). Ця шкала дає змогу оцінити не тільки вираженість порушення неврологічних функцій, а й ступінь адаптації хворого до цих порушень.

Найбільша частка хворих в обох групах (відповідно 46,3 та 68,7 %) була з легким ступенем тяжкості патологічного процесу (див. табл. 9). У дорослих співвідношення між ступенями тяжкості становило 1 : 2,4 : 2,9 (тяжкий: середній: легкий), тоді як у дітей — 1 : 3,9 : 10,9. Це свідчить про досить значне відновлення неврологічного дефіциту у дітей поза періодом загострення, що, безумовно, є однією з важливих особливостей дитячого РС.

Т а б л и ц я 8

Розподіл хворих за типами перебігу РС

Хворі	Дебют	Ремітуючо-рецидивуючий	Первинно-прогресуючий	Вторинно-прогресуючий	Разом
Дорослі	4 (4,9 %)	41 (50 %)	7 (8,5 %)	30 (36,6 %)	82
Діти	0	16 (100 %)	0	0	16

Т а б л и ц я 9

Розподіл хворих за ступенем тяжкості РС

Хворі	Легкий	Середній	Тяжкий	Разом
Дорослі	38 (46,3 %)	31 (37,8 %)	13 (15,9 %)	82
Діти	11 (68,7 %)	4 (25 %)	1 (6,3 %)	16

У дітей найчастішими симптомами РС були симптоми ураження пірамідного тракту, мозочка та порушення чутливості (табл. 10). Досить високим виявився відсоток осіб, у яких патологічний процес поширився на стовбур мозку. Розлади функцій тазових органів виявилися найбільш рідкісними клінічними ознаками дитячого РС у обстеженій нами групі.

У дівчаток однаково часто траплялися рухові та чутливі порушення і набагато частіше (у 5,5 разу) вражався зоровий нерв. Більшу частоту у них когнітивних розладів порівняно з хлопчиками, ймовірно, можна пояснити дещо пізнішим загальним розвитком хлопчиків взагалі.

Під час обстеження у дітей оцінювали також середню щорічну частоту загострень (співвідношення кількості рецидивів захворювання за період ремітуючо-рецидивуючого перебігу та тривалості хвороби), клінічні особливості загострень, тривалість 1-ї та 2-ї ремісії, індекс прогресування РС (співвідношення суми балів за шкалою неврологічного дефіциту та тривалості РС).

Загальна кількість загострень за весь період хвороби була практично однаковою як серед хлопчиків, так і серед дівчаток (табл. 11). Водночас, щорічна частота загострень була вищою у дів-

чаток, з дещо довшою тривалістю першої ремісії порівняно з хлопчиками.

Загальна кількість балів за шкалою інвалідизації мало відрізнялася у групах дівчаток і хлопчиків, тоді як загальна сума балів за шкалою неврологічного дефіциту і вік дебюту захворювання були вищими у дівчаток. Хоча РС у хлопчиків зазвичай розпочинався раніше, проте середня тривалість захворювання і індекс прогресування патологічного процесу у них були найнижчими.

### Висновки

У дорослих хворих в анамнезі переважали професійні шкідливості, у дітей — шкідливі звички. Порівняльний аналіз можливих факторів ризику РС не виявив істотних відмінностей між дорослими хворими і дітьми.

Найбільша кількість осіб в обох групах пацієнтів мала цереброспінальну клінічну форму РС, ремітуючо-рецидивуючий тип перебігу (у дітей у 100 % випадків) і легкий ступінь вияву патологічного процесу.

У клінічній картині РС серед дівчаток домінували рухові та чутливі розлади й порушення функцій зорового нерва.

Т а б л и ц я 10

#### Клінічні характеристики РС у дітей за шкалою неврологічного дефіциту

Шкала неврологічного дефіциту	Разом дітей (n = 16)	Хлопчики (n = 7)	Дівчатка (n = 9)	Показники балів шкали НД
Симптоми ураження зорового нерва (НД <sub>1</sub> )	8 (50 %)	1 (14,2 %)	7 (77,7 %)	1,750 ± 0,411
Симптоми ураження стовбура мозку (НД <sub>2</sub> )	12 (75 %)	5 (71,4 %)	7 (77,7 %)	1,333 ± 0,139
Симптоми ураження пірамідного тракту (НД <sub>3</sub> )	16 (100 %)	7 (100 %)	9 (100 %)	2,312 ± 0,217
Симптоми ураження мозочка (НД <sub>4</sub> )	15 (93,7 %)	6 (85,7 %)	8 (88,8 %)	1,466 ± 0,191
Порушення чутливості (НД <sub>5</sub> )	15 (93,7 %)	6 (85,7 %)	9 (100 %)	1,866 ± 0,135
Порушення функцій тазових органів (НД <sub>6</sub> )	4 (25 %)	2 (28,5 %)	2 (22,2 %)	1
Когнітивні порушення (НД <sub>7</sub> )	10 (62,5 %)	5 (71,4 %)	5 (55,5 %)	1,200 ± 0,133

Т а б л и ц я 11

#### Результати неврологічного обстеження дітей із РС залежно від статі

Показник	Разом дітей (n = 16)	Хлопчики (n = 7)	Дівчатка (n = 9)
Вік дебюту захворювання, роки	12,69 ± 0,893	11,57 ± 1,556	13,56 ± 1,015
Загальна сума балів за шкалою неврологічного дефіциту	8,688 ± 0,947	8,000 ± 1,940	9,222 ± 0,846
Загальна кількість балів за шкалою інвалідизації	3,063 ± 0,295	2,857 ± 0,624	3,222 ± 0,237
Кількість загострень за період захворювання	4,313 ± 0,675	4,143 ± 1,299	4,444 ± 0,729
Щорічна частота загострень	2,938 ± 0,493	2,757 ± 0,674	3,078 ± 0,734
Індекс прогресування захворювання	6,769 ± 2,157	4,614 ± 0,756	8,444 ± 3,791
Тривалість першої ремісії, роки	0,584 ± 0,236	0,384 ± 0,113	0,684 ± 0,416
Тривалість другої ремісії, роки	0,513 ± 0,134	0,591 ± 0,250	0,451 ± 0,149
Середня тривалість захворювання, роки	2,089 ± 0,296	1,774 ± 0,314	2,333 ± 0,466

Хоча у хлопчиків друга ремісія РС була короткою, а вік дебюту перших симптомів хвороби — більш раннім, захворювання у них з часом набувало характеру поступового прогресування з ознаками стійкого неврологічного дефіциту.

Тривалість першої ремісії зумовлювала в подальшому тяжкість захворювання, в тому числі наростання неврологічного дефіциту. Останній проявлявся зазвичай руховими та чутливими порушеннями, а також розладами координації.

## Література

1. Бойко А.Н., Быкова О.В., Маслова О.И. Рассеянный склероз у детей (данные литературы и результаты собственных клинито-томографических и иммуногенетических исследований) // Рос. педиатр. журн.— 2001.— № 1.— С. 26—30.
2. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: Руководство для врачей.— М.: Миклош, 2004.— 540 с.
3. Евтушенко С.К. Рассеянный склероз у детей: 25-летний опыт диагностики и лечения // Междунар. неврол. журн.— 2006.— № 3.— С. 29—39.
4. Міщенко Т.С. Стан неврологічної служби в Україні // Здоров'я України.— 2006.— № 23/1.— С. 9.
5. Шоробура М.С., Негрич Т.І. Літературний твір наукового характеру: Анкета для хворих на розсіяний склероз / № 15716; заявлено 20.12.2005; зареєстровано 17.02.2006
6. Duguet P, Murray T.I., Pleines I. et al. Multiple sclerosis of childhood: clinical profile in 125 patients // J. Pediat.— 1987.— Vol. 111.— P. 359—363.
7. Ghezzi A., Deplano V., Faroni J. et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases // Multiple sclerosis.— 1997.— N 3.— P. 43—46.
8. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis // Ann. Neurol.— 2001.— N 50.— P. 121—127.

Т.І. НЕГРИЧ, М.С. ШОРОБУРА

## Клинические особенности рассеянного склероза у детей во Львовской области

**Цель** — изучить особенности клинического течения рассеянного склероза (РС) у детей во Львовской области по данным регионального реестра.

**Материалы и методы.** Осмотрено 82 взрослых и 16 детей с достоверно подтвержденным диагнозом РС. Изучали такие показатели: анамнез жизни и социально-бытовой статус больных, неврологический статус, клиническую форму РС, тип течения, степень тяжести заболевания, факторы его риска.

**Результаты.** У взрослых больных в анамнезе преобладали профессиональные вредности, у детей — вредные привычки. Сравнительный анализ возможных факторов риска РС не обнаружил существенных отличий между взрослыми больными и детьми. У большинства пациентов наблюдалась цереброспинальная форма РС, ремитирующе-рецидивный тип течения (у детей — в 100 % случаев) и легкая степень проявления патологического процесса. В клинической картине РС у девочек доминировали двигательные и чувствительные расстройства, нарушение функций зрительного нерва. У мальчиков вторая ремиссия РС была короткой, возраст дебюта первых симптомов болезни — более ранним, заболевание у них с течением времени приобретало характер постепенного прогрессирования с признаками стойкого неврологического дефицита.

**Выводы.** Продолжительность первой ремиссии предопределяет в дальнейшем тяжесть течения заболевания, в том числе нарастания неврологического дефицита. Последний проявляется, как правило, двигательными и чувствительными нарушениями, а также расстройствами координации.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, дети, клиническое течение.

T.I. NEGRYCH, M.S. SHOROBURA

## Clinical peculiarities of disseminated sclerosis in children in Lviv region

**Purpose** — to investigate clinical peculiarities of disseminated sclerosis (DS) in children in Lviv region according to regional register data.

**Methods and subjects.** 82 adult patients and 16 children with disseminated sclerosis were examined. The following indexes were investigated: anamnesis, social and life conditions, neurologic condition, clinical course of disseminated sclerosis, type of treatment, disease severity level, its risk factors.

**Results.** The prevalence of professional risk factors was in adults anamnesis and there was the prevalence of harmful habits in children anamnesis. The comparative analysis of DS risk factors hasn't revealed any significant differences between children and adults. Most patients had cerebromedullary DS course, remittance-recurrent course type (100 % in children) and mild degree of pathologic process manifestations. Motor and sensible disorders, visual nerve disfunctioning were in prevalence in girls. Boys had short second DS remission, first manifestations appeared earlier, eventually the disease became progress with manifestations of persistent neurologic deficiency.

**Conclusions.** The duration of remission predetermines disease severity level, including increasing of neurologic deficiency. The neurologic deficiency manifests with motor, sensible and coordination disorders.

**Key words:** disseminated sclerosis, children, clinical course.



Л.И. ГРИНЕНКО<sup>1</sup>, В.Н. ЕФИМЕНКО<sup>2</sup>,  
В.Г. ГУРЬЯНОВ<sup>2</sup>, Ю.Е. ЛЯХ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Военно-врачебная комиссия УМВД Украины  
в Донецкой области

<sup>2</sup>Донецкий медицинский университет  
им. Максима Горького

## Влияние неблагоприятных факторов пре- и перинатального периодов на ближайший и отдаленный прогноз развития неврологического дефицита

**Цель** — изучить неблагоприятные факторы, влияющие на развитие перинатального поражения центральной нервной системы.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 205 пациентов по специально составленной схеме, с использованием нейросетевого моделирования. В первую группу вошло 102 ребенка до 1 года, которые прошли обследование и лечение в центре реабилитации больных со спинномозговой травмой и церебральным параличом. Во вторую — 103 абитуриента в возрасте 17 лет, которых обследовала военно-врачебная комиссия.

**Результаты.** Было проведено моделирование отдаленного прогноза по шести показателям: органические нарушения, психовегетативные расстройства, в т. ч. синдром вегетативной дистонии, расстройства речи.

**Выводы.** С помощью методов нейросетевого моделирования выделены наиболее неблагоприятные факторы пре- и перинатального периодов, влияющие на развитие перинатальной энцефалопатии. Определены факторы, влияющие на развитие и сохранение неврологического дефицита в подростковом возрасте.

**Ключевые слова:** перинатальное поражение центральной нервной системы, математическое моделирование, прогноз.

Исследованию неблагоприятных факторов, влияющих на развитие перинатального поражения центральной нервной системы, посвящено множество работ. В последнее время все более актуальной становится проблема изучения влияния повреждающих факторов пре- и перинатального периодов на возникновение и сохранение неврологического дефицита у взрослых. Решение этой проблемы позволит, с одной стороны, оценить и разработать план адекватных реабилитационных мероприятий для детей с отягощенным перинатальным анамнезом, а с другой — оценить влияние перинатальной патологии на состояние здоровья взрослого организма.

В данной работе мы попытались решить следующие задачи: выделить наиболее значимые факторы, влияющие на развитие перинатальной патологии, проследить влияние этих факторов на развитие взрослого организма, а также выделить

факторы, влияющие на развитие как перинатальной патологии, так и неврологического дефицита в отдаленный период. В настоящее время решение этих задач возможно только с помощью методов нейросетевого моделирования.

### Материалы и методы

Анализ проводился на основании результатов обследования двух групп пациентов. В первую группу входило 102 ребенка до 1 года (из них 50 мальчиков и 52 девочки), которые прошли обследование и лечение в Центре реабилитации больных со спинномозговой травмой и церебральным параличом г. Макеевки. Во вторую — 103 абитуриента в возрасте 17 лет, которых обследовала военно-врачебная комиссия (из них 17 девушек и 86 юношей).

Пациентов обеих групп обследовали по специально составленной оригинальной анкете, в кото-

рую входило 173 вопроса, разделенных на три группы: вопросы, относящиеся к дородовому периоду (I); к течению родов и первым дням жизни ребенка (II) и к развитию ребенка до 1 года (III). Для пациентов второй группы к этим данным были добавлены данные неврологического обследования. Необходимо отметить, что пациенты, у которых отмечалась какая-либо другая неврологическая патология до 17 лет, в данное исследование не включались.

Для построения модели было проведено предварительное шкалирование вариантов ответов. Для большей части вопросов ответы были сведены к вариантам: нет — 0, да — 1. Если вариантов ответов было более двух, то они были упорядочены по степени отклонения от ответа нет (0).

Для пациентов первой группы при построении модели в качестве входных переменных были выбраны 170 вопросов. В качестве выходных переменных — 3: диагноз, выставленный в родильном доме, диагноз, выставленный в 1 год жизни, ведущий синдром. При построении модели одним из важных шагов, независимо от выбора метода, применяемого для прогнозирования выходных параметров, являлся отбор входных переменных, наиболее значимо влияющих на выходную переменную. С этой целью была использована традиционная схема последовательного испытания наборов признаков: 1) выбиралась функция потерь, характеризующая ошибку построенного прогноза  $Q$  (где  $Q$  — набор прогнозирующих признаков); 2) для каждого набора переменных подбирался наилучший (в плане  $Q$ ) критерий классификации; 3) среди всех наборов  $Q$  отбирался тот (те), в который входило наименьшее число переменных и при котором  $Q$  было минимальным.

Схемы генерации наборов переменных были аналогичны схемам, которые используются в регрессионном анализе и основываются на эвристическом предположении, что наилучший набор из  $k + 1$  переменных часто содержит в себе наилучший набор из  $k$  переменных. Одним из стандартных методов в этом случае является корреляционный анализ [8]. Этот метод используется для количественной оценки взаимосвязи двух наборов данных, представленных в безразмерном виде. Коэффициент корреляции выборки представляет собой ковариацию двух наборов данных, деленную на произведение их стандартных отклонений. Пошаговые процедуры, к сожалению, не гарантируют получения оптимального набора переменных, и тогда полный перебор неизбежен. В случае полного перебора всех возможных наборов переменных приходится сталкиваться с так называемой проблемой «проклятия размерностей». Например, в нашем случае полный перебор включает в себя исследование  $2^{170} = 1,5 \times 10^{51}$  моделей, что неосуществимо даже с технической точки зрения. В последнее время при решении подобных задач обращаются к генетическим алгоритмам, которые,

сокращая количество переборов до разумных значений, позволяют решить задачу с приемлемым уровнем точности.

Для пациентов второй группы при построении модели прогнозирования в качестве входных признаков первоначально был выбран 171 показатель. В качестве выходных переменных — прогнозируемых признаков — было выбрано 6 параметров: 1) органическая неврологическая симптоматика; 2) пирамидная недостаточность; 3) атактические нарушения; 4) глазодвигательные нарушения; 5) психовегетативные расстройства (в т. ч. синдром вегетативной дистонии); 6) расстройства речи. В случае отсутствия у пациента данной симптоматики этот показатель принимал значение 0, при ее наличии — 1.

На предварительном этапе построения моделей был проведен корреляционный анализ (рассчитывался показатель ранговой корреляции Спирмена [6]) полученных данных для 103 пациентов. В результате были удалены неинформативные признаки, к которым были отнесены признаки, принимающие одно и то же значение для всех 103 случаев (для них показатель ранговой корреляции Спирмена со всеми остальными показателями таблицы равен 0), признаки, функционально зависящие от других (для них показатель ранговой корреляции Спирмена с показателем, включенным в рассмотрение, равен  $\pm 1$ ). После предварительного анализа в качестве входных признаков оставлено 93 показателя. В качестве выходных, прогнозируемых признаков — 6 показателей, указанных выше. При проведении моделирования для каждого из 6 прогнозируемых признаков решались следующие задачи:

- 1) построение линейной дискриминантной модели отдаленного прогноза наличия неврологического дефицита на основании всех (93) входных признаков — «полная модель»;
- 2) отбор наиболее значимых для прогнозирования признаков;
- 3) построение на основе отобранных наиболее значимых признаков линейной дискриминантной модели отдаленного прогноза наличия неврологического дефицита («эффективная модель») и сравнение результатов прогнозирования в полной и эффективной моделях.

### Результаты и обсуждение

Для первой группы пациентов с целью понижения размерности модели прогнозирования нами был проведен корреляционный анализ переменных. Предварительный анализ позволил выделить признаки, имеющие нулевую выборочную дисперсию. После отбрасывания этих переменных в модели осталось 123 входных переменных. В качестве критерия отбора значимых переменных были выбраны значения коэффициента корреляции данной переменной с признаками Res2 и Res3. В результате были отобраны те переменные, коэф-

фициент корреляции которых с прогнозируемыми признаками оказался больше 0,7 (коэффициент корреляции отличен от 0 на уровне значимости  $p < 0,001$ ). Поскольку в результате проведенного отбора значимых переменных стандартными методами корреляционного анализа удалось сформировать группу наиболее значимых переменных только из III группы признаков, было решено для построения прогноза на более раннем этапе провести анализ входных данных с привлечением генетических алгоритмов. В результате из всего многообразия неблагоприятных факторов были отобраны 29 наиболее значимых: «Страдает ли мать ребенка соматическими заболеваниями?», «Инфекции матери, вызванные простейшими?», «В каком триместре беременности протекал инфекционный процесс?», «Являлась ли мать ребенка во время беременности пассивным курильщиком?», «Какая по счету данная беременность?», «Медицинские аборты до настоящей беременности?», «Выраженный ранний токсикоз беременной?», «Поздний токсикоз беременной?», «Анемия матери во время беременности?», «Угроза прерывания в I—II половине беременности?», «Принимала ли беременная лекарственные препараты?», «В каком триместре беременности принимала лекарственные препараты?», «Преждевременные роды?», «Раннее излитие околоплодных вод?», «В каком сроке гестации родился ребенок?», «Как оценен ребенок по шкале Апгар?», «Крик (громкий, тихий)?», «Наблюдался ли в течение первых часов жизни повторный цианоз?», «Как протекал период послеродовой адаптации (гладко, с патологией)?», «На какие сутки выписан новорожденный?», «Был ли выставлен новорожденному соматический диагноз?», «Проводилась ли медикаментозная терапия в остром периоде?», «Болеет ли ребенок соматическими заболеваниями в течение 1-го месяца жизни?», «Когда стал сидеть?», «Самостоятельно садиться?», «Самостоятельно вставать?», «Самостоятельно ходить?», «Как спал в течение 1-го месяца?», «Как спал в течение 1-го года?».

Для пациентов второй группы строился прогноз неврологического дефицита по каждому из перечисленных выше показателей.

#### I. Моделирование отдаленного прогноза органической неврологической симптоматики

1. Построение «полной модели». На обучающем множестве чувствительность модели составила  $f = 100\%$  (интервальная оценка  $93\% \leq f \leq 100\%$ ), специфичность —  $h = 97\%$  (интервальная оценка  $89\% \leq h \leq 100\%$ ). На тестовом множестве чувствительность модели составила  $f = 75\%$  (интервальная оценка  $42\% \leq f \leq 97\%$ ), специфичность —  $h = 67\%$  (интервальная оценка  $39\% \leq f \leq 89\%$ ).

2. С использованием метода генетического алгоритма (ГА) [4] были отобраны следующие признаки: «курит ли мать ребенка», «проводилась ли меди-

каментозная терапия новорожденному в родильном доме», «болел ли ребенок инфекционными заболеваниями в течение 1-го года жизни», «в каком возрасте ребенок стал держать голову».

3. Построение «эффективной модели». После расчета весовых коэффициентов модели и оптимизации методом ROC ее порога ( $k = 0,3324$ ) была получена следующая модель, которая описывается уравнением:

$$Y_1 = 0,263 \cdot X_1 + 0,159 \cdot X_2 + 0,212 \cdot X_3 + 0,530 \cdot X_4 + 0,146,$$

где  $X_1$  — «курит ли мать ребенка»,

$X_2$  — «проводилась ли медикаментозная терапия новорожденному в родильном доме»;

$X_3$  — «болел ли ребенок инфекционными заболеваниями в течение 1-го года жизни»;

$X_4$  — «в каком возрасте ребенок стал держать голову».

Если значение  $Y_1 \leq 0,3324$ , то органическая неврологическая симптоматика в подростковом возрасте будет отсутствовать, если же значение  $Y_1 \geq 0,3324$ , то данная симптоматика будет определяться.

На обучающем множестве чувствительность модели, построенной на четырех входных признаках, составила  $f = 96\%$  (интервальная оценка  $87\% \leq f \leq 100\%$ ), специфичность —  $h = 94\%$  (интервальная оценка  $84\% \leq h \leq 99\%$ ). На тестовом же множестве чувствительность этой модели составила  $f = 75\%$  (интервальная оценка  $42\% \leq f \leq 97\%$ ), специфичность —  $h = 92\%$  (интервальная оценка  $70\% \leq f \leq 100\%$ ). Результаты прогноза на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не различаются (проверка проводилась по критерию  $\chi^2$ ,  $p > 0,22$ ), что свидетельствует о ее адекватности.

Специфичность и чувствительность эффективной модели статистически значимо не отличаются от прогностических способностей полной модели (по 93 входным переменным),  $p > 0,99$  по критерию  $\chi^2$ . Следовательно, сокращение набора входных признаков не привело к ухудшению прогностических способностей модели, что является подтверждением правильности выбора наиболее значимых переменных.

Обратим внимание на то, что методом ГА в качестве входных были отобраны признаки, в наибольшей степени связанные с прогнозируемым. Так, значение показателя ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ) прогнозируемого признака  $Y_1$  с признаком  $X_1$  составило 0,476, с  $X_2$  — 0,305, с  $X_3$  — 0,357, с  $X_4$  — 0,752. Это подтверждает адекватность проведенного отбора и указывает на линейность многомерной связи.

При анализе чувствительности модели было установлено, что по своей значимости входные признаки располагаются следующим образом (в порядке убывания их значимости):  $X_4, X_1, X_3, X_2$ .

## II. Моделирование отдаленного прогноза пирамидной недостаточности

1. Построение «полной модели». На обучающем множестве чувствительность модели составила  $f = 63\%$  (интервальная оценка  $47\% \leq f \leq 76\%$ ), специфичность —  $h = 57\%$  (интервальная оценка  $36\% \leq h \leq 76\%$ ). На тестовом множестве чувствительность модели составила  $f = 36\%$  (интервальная оценка  $11\% \leq f \leq 66\%$ ), специфичность —  $h = 89\%$  (интервальная оценка  $62\% \leq f \leq 100\%$ ).

2. Методом ГА были отобраны следующие признаки: «болела ли мать ребенка вирусными инфекциями во время беременности», «курит ли мать ребенка», «являлась ли мать ребенка пассивным курильщиком во время беременности», «выраженный ранний токсикоз во время беременности», «на какие сутки выписан новорожденный из родильного дома», «болел ли ребенок инфекционными заболеваниями в течение 1-го года жизни», «в каком возрасте ребенок стал держать голову».

3. Построение «эффективной модели». После расчета весовых коэффициентов модели и оптимизации методом ROC ее порога ( $k = 0,3219$ ) была получена следующая модель, которая описывается уравнением:

$$Y_2 = 0,345 \cdot X_1 - 0,227 \cdot X_2 + 0,550 \cdot X_3 - 0,207 \cdot X_4 + 0,639 \cdot X_5 + 0,149 \cdot X_6 + 0,155 \cdot X_7 + 0,167,$$

где  $X_1$  — «болела ли мать ребенка вирусными инфекциями во время беременности»;

$X_2$  — «курит ли мать ребенка»;

$X_3$  — «являлась ли мать ребенка пассивным курильщиком во время беременности»;

$X_4$  — «выраженный ранний токсикоз во время беременности»;

$X_5$  — «на какие сутки выписан новорожденный из родильного дома»;

$X_6$  — «болел ли ребенок инфекционными заболеваниями в течение 1-го года жизни»;

$X_7$  — «в каком возрасте ребенок стал держать голову».

Если значение  $Y_2 \leq 0,3219$ , то пирамидная недостаточность в подростковом возрасте будет отсутствовать, если же значение  $Y_2 \geq 0,3219$ , то данная патология будет определяться.

На обучающем множестве чувствительность модели, построенной на семи входных признаках, составила  $f = 73\%$  (интервальная оценка  $58\% \leq f \leq 85\%$ ), специфичность —  $h = 91\%$  (интервальная оценка  $77\% \leq h \leq 99\%$ ). На тестовом множестве чувствительность модели составила  $f = 82\%$  (интервальная оценка  $55\% \leq f \leq 98\%$ ), специфичность —  $h = 89\%$  (интервальная оценка  $62\% \leq f \leq 100\%$ ). Результаты предсказания на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не различаются (проверка проводилась по критерию  $\chi^2$ ,  $p > 0,6$ ), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Специфичность эффективной модели статистически значимо не отличается от прогностических способностей полной модели (по 93 входным переменным),  $p > 0,4$  по критерию  $\chi^2$ , чувствительность же эффективной модели даже выше, чем для полной модели ( $p = 0,019$  по критерию  $\chi^2$ ). Следовательно, сокращение набора входных признаков не ухудшило прогностических способностей модели, что является подтверждением правильности выбора наиболее значимых переменных.

При анализе чувствительности модели было установлено, что по своей значимости входные признаки располагаются следующим образом (в порядке убывания их значимости):  $X_3, X_5, X_1, X_2, X_4, X_7, X_6$ .

## III. Моделирование отдаленного прогноза атактических нарушений

1. Построение «полной модели». На обучающем множестве чувствительность модели составила  $f = 60\%$  (интервальная оценка  $48\% \leq f \leq 73\%$ ). На тестовом множестве чувствительность модели составила  $f = 56\%$  (интервальная оценка  $33\% \leq f \leq 77\%$ ). Отметим, что для этой модели ни в одном случае не удалось верно спрогнозировать отрицательный эффект.

2. Методом ГА были отобраны следующие признаки: «являлась ли мать ребенка пассивным курильщиком во время беременности», «выраженный ранний токсикоз во время беременности», «стремительные роды», «слабость родовой деятельности», «в каком возрасте ребенок стал держать голову».

3. Построение «эффективной модели». После расчета весовых коэффициентов модели и оптимизации методом ROC ее порога ( $k = 0,2856$ ), была получена следующая модель, которая описывается уравнением:

$$Y_3 = 0,038 \cdot X_1 - 0,113 \cdot X_2 + 0,013 \cdot X_3 + 0,194 \cdot X_4 + 0,059 \cdot X_5 + 0,01,$$

где  $X_1$  — «являлась ли мать ребенка пассивным курильщиком во время беременности»;

$X_2$  — «выраженный ранний токсикоз во время беременности»;

$X_3$  — «стремительные роды»;

$X_4$  — «слабость родовой деятельности»;

$X_5$  — «в каком возрасте ребенок стал держать голову».

Если значение  $Y_3 \leq 0,2856$ , то атактические нарушения будут отсутствовать, если же значение  $Y_3 \geq 0,2856$ , то данная патология будет определяться.

На обучающем множестве чувствительность модели, построенной на пяти входных признаках, составила  $f = 91\%$  (интервальная оценка  $83\% \leq f \leq 97\%$ ), специфичность —  $h = 60\%$  (интервальная оценка  $19\% \leq h \leq 94\%$ ). На тестовом множестве чувствительность модели составила  $f = 78\%$  (интервальная оценка  $56\% \leq f \leq 93\%$ ), специфичность —  $h = 100\%$  (интервальная оценка не может

быть дана из-за небольшого количества наблюдений). Результаты прогноза на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не различаются (проверка проводилась по критерию  $\chi^2$ ,  $p > 0,25$ ), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Специфичность эффективной модели статистически значимо выше прогностических способностей полной модели (по 93 входным переменным),  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ . Следовательно, сокращение набора входных признаков не привело к ухудшению прогностических способностей модели, что является подтверждением правильности выбора наиболее значимых переменных.

Обратим внимание на то, что методом ГА в качестве входных в основном были отобраны признаки, в наибольшей степени связанные с прогнозируемым. Так, значение показателя ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ) прогнозируемого признака  $Y_3$  с признаком  $X_1$  составило 0,293, с  $X_4$  — 0,314, с  $X_5$  — 0,247. Это подтверждает адекватность проведенного отбора.

При анализе чувствительности модели было установлено, что по своей значимости входные признаки располагаются следующим образом (в порядке убывания их значимости):  $X_4, X_2, X_5, X_3, X_1$ .

#### IV. Моделирование отдаленного прогноза глазодвигательных нарушений

1. Построение «полной модели». На обучающем множестве чувствительность модели составила  $f = 64\%$  (интервальная оценка  $47\% \leq f \leq 79\%$ ), специфичность —  $h = 43\%$  (интервальная оценка  $37\% \leq h \leq 79\%$ ). На тестовом множестве чувствительность модели составила  $f = 56\%$  (интервальная оценка  $24\% \leq f \leq 85\%$ ), специфичность —  $h = 73\%$  (интервальная оценка  $44\% \leq f \leq 94\%$ ).

2. Методом ГА были отобраны следующие признаки: «болела ли мать ребенка вирусными инфекциями во время беременности», «курит ли мать ребенка», «на какие сутки выписан новорожденный из родильного дома», «проводилась ли медикаментозная терапия новорожденному в родильном доме», «болел ли ребенок инфекционными заболеваниями в течение 1-го года жизни», «в каком возрасте ребенок стал держать голову».

3. Построение «эффективной модели». После расчета весовых коэффициентов модели и оптимизации методом ROC ее порога ( $k = 0,4488$ ) была получена следующая модель, которая описывается уравнением:

$$Y_4 = 0,230 \cdot X_1 + 0,357 \cdot X_2 + 0,333 \cdot X_3 + 0,043 \cdot X_4 + 0,386 \cdot X_5 + 0,258 \cdot X_6 + 0,082,$$

где  $X_1$  — «болела ли мать ребенка вирусными инфекциями во время беременности»;

$X_2$  — «курит ли мать ребенка»;

$X_3$  — «на какие сутки выписан новорожденный из родильного дома»;

$X_4$  — «проводилась ли медикаментозная терапия новорожденному в родильном доме»;

$X_5$  — «болел ли ребенок инфекционными заболеваниями в течение 1-го года жизни»;

$X_6$  — «в каком возрасте ребенок стал держать голову».

Если значение  $Y_4 \leq 0,4488$ , то глазодвигательные нарушения будут отсутствовать, если значение  $Y_4 \geq 0,4488$ , то они будут определяться.

На обучающем множестве чувствительность модели, построенной на шести входных признаках, составила  $f = 91\%$  (интервальная оценка  $79\% \leq f \leq 98\%$ ), специфичность —  $h = 87\%$  (интервальная оценка  $72\% \leq h \leq 96\%$ ). На тестовом множестве чувствительность модели составила  $f = 89\%$  (интервальная оценка  $62\% \leq f \leq 100\%$ ), специфичность —  $h = 73\%$  (интервальная оценка  $44\% \leq f \leq 94\%$ ). Результаты прогноза на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не различаются (проверка проводилась по критерию  $\chi^2$ ,  $p > 0,56$ ), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Специфичность эффективной модели статистически значимо не отличается от прогностических способностей полной модели (по 93 входным переменным),  $p = 0,074$  по критерию  $\chi^2$ , чувствительность же эффективной модели даже выше, чем для полной модели ( $p = 0,019$  по критерию  $\chi^2$ ). Следовательно, сокращение набора входных признаков не привело к ухудшению прогностических способностей модели, что является подтверждением правильности выбора наиболее значимых переменных.

При анализе чувствительности модели было установлено, что по своей значимости входные признаки располагаются следующим образом (в порядке убывания их значимости):  $X_5, X_2, X_6, X_3, X_1, X_4$ .

#### V. Моделирование отдаленного прогноза психовегетативных расстройств, в т. ч. синдрома вегетативной дистонии

1. Построение «полной модели». На обучающем множестве чувствительность модели составила  $f = 51\%$  (интервальная оценка  $36\% \leq f \leq 67\%$ ), специфичность —  $h = 46\%$  (интервальная оценка  $27\% \leq h \leq 66\%$ ). На тестовом множестве чувствительность модели составила  $f = 53\%$  (интервальная оценка  $29\% \leq f \leq 77\%$ ), специфичность —  $h = 100\%$  (интервальная оценка  $66\% \leq f \leq 100\%$ ). Результаты предсказания на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не различаются (проверка проводилась по критерию  $\chi^2$ ,  $p > 0,085$ ), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

2. Методом ГА были отобраны следующие признаки: «страдают ли другие дети в семье соматическими заболеваниями», «являлась ли мать ребенка пассивным курильщиком во время беременности», «слабость родовой деятельности», «как

протекал период адаптации новорожденного», «на какие сутки выписан новорожденный из родильного дома», «проводилась ли медикаментозная терапия новорожденному в родильном доме», «были ли оперативные вмешательства у ребенка в течение 1-го года жизни», «в каком возрасте ребенок стал держать голову».

3. Построение «эффективной модели». После расчета весовых коэффициентов модели и оптимизации методом ROC ее порога ( $k = 0,3463$ ) была получена следующая модель, которая описывается уравнением:

$$Y_5 = -0,081 \cdot X_1 - 0,703 \cdot X_2 + 0,23 \cdot X_3 + 0,357 \cdot X_4 - 0,54 \cdot X_5 + 0,424 \cdot X_6 - 0,577 \cdot X_7 + 0,361 \cdot X_8 + 0,2999,$$

где  $X_1$  — «страдают ли другие дети в семье соматическими заболеваниями»;

$X_2$  — «являлась ли мать ребенка пассивным курильщиком во время беременности»;

$X_3$  — «слабость родовой деятельности»;

$X_4$  — «как протекал период адаптации новорожденного»;

$X_5$  — «на какие сутки выписан новорожденный из родильного дома»;

$X_6$  — «проводилась ли медикаментозная терапия новорожденному в родильном доме»;

$X_7$  — «были ли оперативные вмешательства у ребенка в течение 1-го года жизни»;

$X_8$  — «в каком возрасте ребенок стал держать голову».

Если значение  $Y_5 \leq 0,3463$ , то психовегетативные расстройства, в т. ч. синдром вегетативной дистонии, будут отсутствовать, если же значение  $Y_5 \geq 0,3463$ , то данные нарушения будут определяться.

На обучающем множестве чувствительность модели, построенной на восьми входных признаках, составила  $f = 83\%$  (интервальная оценка  $66\% \leq f \leq 95\%$ ), специфичность —  $h = 56\%$  (интервальная оценка  $32\% \leq h \leq 79\%$ ). На тестовом множестве чувствительность модели составила  $f = 80\%$  (интервальная оценка  $57\% \leq f \leq 96\%$ ), специфичность —  $h = 60\%$  (интервальная оценка  $19\% \leq f \leq 94\%$ ). Результаты прогноза на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не различаются (проверка проводилась по критерию  $\chi^2$ ,  $p > 0,57$ ), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Чувствительность и специфичность эффективной модели были статистически значимо выше, чем для полной модели (соответственно  $p = 0,002$  и  $p = 0,016$ , по критерию  $\chi^2$ ). Следовательно, сокращение набора входных признаков не ухудшило прогностические способности модели, что является подтверждением правильности выбора наиболее значимых переменных.

При анализе чувствительности модели было установлено, что по своей значимости входные призна-

ки располагаются следующим образом (в порядке убывания их значимости):  $X_8, X_7, X_6, X_4, X_2, X_5, X_3, X_1$ .

## VI. Моделирование отдаленного прогноза расстройств речи

1. Построение «полной модели». На обучающем множестве чувствительность модели составила  $f = 93\%$  (интервальная оценка  $86\% \leq f \leq 98\%$ ), специфичность —  $h = 100\%$  (интервальная оценка  $55\% \leq h \leq 100\%$ ). На тестовом множестве чувствительность модели составила  $f = 63\%$  (интервальная оценка  $41\% \leq f \leq 83\%$ ), специфичность —  $h = 100\%$ .

2. Методом ГА были выделены следующие признаки: «курит ли отец ребенка», «как протекали у матери ребенка предыдущие беременности», «как протекала данная беременность», «была ли резус-несовместимость крови матери и плода», «отмечалась ли патология пупочного канатика и пупочной ранки у новорожденного», «болел ли ребенок инфекционными заболеваниями в течение 1-го года жизни».

3. Построение «эффективной модели». После расчета весовых коэффициентов модели и оптимизации методом ROC ее порога ( $k = 0,0946$ ), была получена следующая модель, которая описывается уравнением:

$$Y_6 = 0,058 \cdot X_1 + 0,753 \cdot X_2 - 0,107 \cdot X_3 + 0,409 \cdot X_4 + 0,958 \cdot X_5 + 0,117 \cdot X_6 + 0,032,$$

где  $X_1$  — «курит ли отец ребенка»;

$X_2$  — «как протекали у матери ребенка предыдущие беременности»;

$X_3$  — «как протекала данная беременность»;

$X_4$  — «была ли резус-несовместимость крови матери и плода»;

$X_5$  — «отмечалась ли патология пупочного канатика и пупочной ранки у новорожденного»;

$X_6$  — «болел ли ребенок инфекционными заболеваниями в течение 1-го года жизни».

Если значение  $Y_6 \leq 0,0946$ , то расстройства речи будут отсутствовать, если же значение  $Y_6 \geq 0,0946$ , то данная патология будет определяться.

На обучающем множестве чувствительность модели, построенной на шести входных переменных, составила  $f = 88\%$  (интервальная оценка  $79\% \leq f \leq 95\%$ ), специфичность —  $h = 100\%$  (интервальная оценка  $55\% \leq h \leq 100\%$ ). На тестовом множестве чувствительность модели составила  $f = 95\%$  (интервальная оценка  $81\% \leq f \leq 100\%$ ), специфичность —  $h = 100\%$  (интервальная оценка  $19\% \leq f \leq 94\%$ ). Чувствительность модели на обучающем и тестовом множествах статистически значимо не различаются (проверка проводилась по критерию  $\chi^2$ ,  $p = 0,70$ ), что свидетельствует об адекватности построенной модели.

Прогностические способности эффективной модели статистически значимо не отличаются от прогностических способностей полной модели

( $p > 0,56$  по критерию  $\chi^2$ ). Следовательно, сокращение набора входных признаков не приводит к ухудшению прогностических способностей модели, что является подтверждением правильности выбора наиболее значимых переменных.

Методом ГА в качестве входных в основном были отобраны признаки, в наибольшей степени связанные с прогнозируемым. Так, значение показателя ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ) прогнозируемого признака  $Y_6$  с признаком  $X_2$  составило 0,429, с  $X_3$  составило  $-0,337$ , с  $X_4$  — 0,372, с  $X_6$  — 0,447. Это подтверждает адекватность проведенного отбора и линейность модели.

При анализе чувствительности модели было установлено, что по своей значимости входные признаки располагаются следующим образом (в порядке убывания их значимости):  $X_2, X_4, X_3, X_5, X_1, X_6$ .

Суммируя все вышесказанное, можно отметить, что детям, в анамнезе которых имеют место перечисленные факторы, требуется более пристальное внимание со стороны неонатологов и детских неврологов. К сожалению, далеко не всем детям с перинатальной энцефалопатией этот диагноз был выставлен в родильном доме. Соответственно, дети не получили ранней и полноценной реабилитации. Кроме того, детям, у которых в анамнезе были факторы, влияющие на сохранение стойкого неврологического дефицита, в подростковом возрасте требуется более длительное наблюдение и лечение у детских неврологов.

### Выводы

1. В результате проведенного отбора значимых переменных для обеих групп пациентов были

выделены факторы, влияющие в первом случае на возникновение перинатальной патологии центральной нервной системы (29 факторов), а во втором — на возникновение стойкого неврологического дефицита в подростковом возрасте (18).

2. Выделено шесть неблагоприятных факторов, одинаково влияющих на ближайший и отдаленный прогноз неврологического дефицита:

- «являлась ли мать ребенка пассивным курильщиком во время беременности»;
- «инфекционные заболевания у матери во время беременности»;
- «выраженный ранний токсикоз беременной»;
- «как протекал период адаптации новорожденного»;
- «на какие сутки выписан новорожденный из родильного дома»;
- «проводилась ли медикаментозная терапия новорожденному в родильном доме».

3. Определено по три совпавших вопроса, относящихся к I группе вопросов (состояние здоровья родителей и протекание беременности) — «наличие инфекционных заболеваний у матери во время беременности», «являлась ли мать ребенка пассивным курильщиком во время беременности», «Выраженный ранний токсикоз беременной», и ко II группе (протекание родов и состояние здоровья ребенка в первые дни его жизни) — «как протекал период адаптации новорожденного», «на какие сутки выписан новорожденный из родильного дома», «проводилась ли медикаментозная терапия новорожденному в родильном доме». По III группе вопросов (развитие ребенка до 1 года) не обнаружено совпадения факторов.

### Литература

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология — М.: Триада-Х, 2001.— 640 с.
2. Гриненко Л.И., Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Выбор наиболее значимых неблагоприятных факторов, влияющих на возникновение перинатальной патологии центральной нервной системы методом нейросетевого моделирования // Журнал психиатрии и мед. психологии.— 2004.— № 2 (12).— С. 69—74.
3. Гриненко Л.И., Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Ефименко В.Н. Применение метода нейросетевого моделирования для выбора наиболее значимых неблагоприятных факторов, влияющих на возникновение перинатальной патологии ЦНС: Матер. конф. Укр. об-ва нейронаук (с международным участием).— Донецк, 2005.— 27 с.
4. Казаков В.Н., Лях Ю.Е., Кутько И.И. и др. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы депрессии // Серия Очерки биологической и медицинской информатики.— Донецк: Изд-во ДонГМУ, 2001.— 16 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К: Морион, 2000.— 320 с.
6. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT // Вестн. гигиены и эпидемиологии.— 2004.— Т. 8, № 1.— С. 155—167.
7. Соколова М.Г. Клинико-патогенетическая диагностика неврологических расстройств у подростков с резидуальным поражением ЦНС перинатального генеза: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— СПб, 2004.— 153 с.
8. Статистические методы для ЭВМ: Пер. с англ. / Под ред. М.Б. Малютова.— М.: Наука, 1986.— 464 с.

Л.І. ГРИНЕНКО, В.М. ЄФІМЕНКО, В.Г. ГУР'ЯНОВ, Ю.Є. ЛЯХ

## Вплив несприятливих факторів пре- та перинатального періодів на найближчий і віддалений прогноз розвитку неврологічного дефіциту

**Мета** — вивчити несприятливі фактори, що впливають на розвиток перинатального ураження центральної нервової системи.

**Матеріали та методи.** Проведено обстеження 205 пацієнтів за спеціально складеною схемою, з використанням нейросітьового моделювання. У першу групу входило 102 дитини до 1 року, які пройшли обстеження і лікування в центрі реабілітації хворих із спинномозковою травмою і церебральним паралічем. У другу — 103 абітурієнти віком 17 років, яких обстежила військово-лікарська комісія.

**Результати.** Було проведене моделювання віддаленого прогнозу за шістьма показниками: органічна неврологічна симптоматика, пірамідна недостатність, атактичні порушення, окорухові порушення, психовегетативні розлади, у т. ч. синдром вегетативної дистонії, розлади мови.

**Висновки.** За допомогою методів нейросітьового моделювання виділені найбільш несприятливі фактори пре- і перинатального періодів, що впливають на розвиток перинатальної енцефалопатії. Визначено фактори, що впливають на розвиток і збереження неврологічного дефіциту в підлітковому віці.

**Ключові слова:** перинатальне ураження центральної нервової системи, математичне моделювання, прогноз.

L.I. GRINENKO, V.N. EFIMENKO, V.G. GURJANOV, Yu.E. LJAH

## Unfavourable factors of pre- and perinatal periods influence on close and long-termed prognosis of neurological deficiency

**Purpose** — investigation of unfavourable factors which influence the development of perinatal central nervous system impairment.

**Methods and subjects.** The examination of 205 patients by special scheme with using of neuronet modeling was carried out. The first group included 102 children under the age of 1 year who underwent the examination and treatment in the rehabilitation centre for patients with medullispinal injury and cerebral palsy. The second group included 103 children at the age of 17 who had been examined by military-medical commission.

**Results.** The modelling of the long-termed prognosis was carried out according to 6 indexes: organic neurological symptomatic, pyramidal insufficiency, atactic impairments, eyes and motor impairments, psychovegetative disturbance, including syndrome of vegetative vascular dystonia, speech disturbances.

**Conclusions.** The most unfavourable factors of pre- and perinatal periods which influence the development of perinatal encephalopathy have been determined by means of neuronet modeling. Factors which influence the development and preserving of neurologic deficiency in adolescence have also been defined.

**Key words:** perinatal nervous system impairment, mathematic modelling, prognosis.



О.Є. ЮРИК

Інститут травматології та ортопедії АМН України, Київ

## Оптимізація діагностики неврологічних ускладнень при анкілозивному спондиліті (хворобі Бехтерева)

**Мета** — оптимізація діагностики неврологічних ускладнень у пацієнтів з анкілозивним спондилітом.

**Матеріали та методи.** Об'єктом нашого дослідження був 121 пацієнт з анкілозивним спондилітом (АС). Осіб чоловічої статі — 109, жіночої — 12. Проведено клініко-неврологічне обстеження хворих на різних стадіях перебігу захворювання. 39 пацієнтам виконано тепловізійне термодіагностичне обстеження.

**Результати.** У хворих з АС у період загострення процесу, крім характерного больового синдрому в ділянці крижово-здухвинного зчленування, зафіксовано ознаки люмбалгії або люмбошіалгії (60,7 % випадків), кальканодинії (14,9 %), каудиту (1,6 %), торакалгії (7,4 %), цервікокраніалгії (6,2 %), нейроендокриннообмінної форми гіпоталамічного синдрому (2,4 %); у 1,6 % пацієнтів спостерігали ознаки спінального арахноїдиту, переважно у грудному відділі. Тепловізійне термодіагностичне обстеження хворих з АС виявило гіперемію м'яких тканин спини, яка не мала чітких меж, охоплювала ділянку хребетного стовпа та паравертебральну зону і поширювалася майже на всю спину. Залежність температурних показників від стадії захворювання не зафіксована, проте спостерігалось чітке їх зростання відповідно до ступеня активності захворювання.

**Висновки.** Термографія може бути одним із методів діагностики анкілозивного спондиліту.

**Ключові слова:** анкілозивний спондиліт, неврологічні ускладнення, тепловізійна термодіагностика.

Анкілозивний спондиліт належить до групи неспецифічних запальних захворювань опорно-рухового апарату, в основі якого лежить системна прогресуюча дезорганізація сполучної тканини з вираженими автоімунними змінами в організмі. Характеризується хронічним перебігом патологічного процесу спочатку в суглобах хребта та крижово-клубових суглобах, потім у периферійних суглобах. Обмеження рухів у цих суглобах поступово переростає в анкілоз [4]. Хвороба виникає в молодому віці, втричі частіше у чоловіків, ніж у жінок [7, 10]. Після 45 років це захворювання розвивається дуже рідко [8]. Частота захворювання становить у різних країнах світу 0,02—6 % [1, 5].

Незважаючи на існування великої кількості теорій щодо цього захворювання, причина його роз-

витку досі не встановлена. Існує декілька патогенетичних концепцій хвороби Бехтерева. Згідно з однією з них, патологічний процес, який виникає в хребті, не має запального характеру. Він полягає в розвитку дегенеративних змін у міжхребцевих дисках, синостозах, хрящах, дрібних суглобах хребта з поступовою їх осифікацією [1]. За іншою концепцією, в основі захворювання лежить слабо виражений запальний процес, який має значення лише на початку захворювання. У подальшому запальні явища зникають і розвивається обвапнення хрящів та зв'язкового апарату хребта [6]. Найпоширенішою є думка про те, що при хворобі Бехтерева запальний процес у суглобах хребта має постійний характер, а патоморфологічні зміни подібні до таких, які виникають при ревматоїдному поліартриті [5, 9].

**Мета роботи** — оптимізація діагностики неврологічних ускладнень у пацієнтів з анкілозивним спондилітом.

### Матеріали та методи

Об'єктом нашого дослідження був 121 пацієнт з анкілозивним спондилітом. Осіб чоловічої статі — 109, жіночої — 12. Анкілозивний спондиліт у 8 % випадків діагностований у дітей, у 78 % — у осіб молодого віку та у 14 % — середнього та похилого віку. Найчастіше спостерігалися II та III стадії розвитку захворювання. 39 пацієнтам проведено тепловізійне термодіагностичне обстеження.

Клініко-неврологічне обстеження хворих проводили за єдиною програмою на різних стадіях перебігу захворювання з використанням формалізованих карт. Для уточнення характеру процесу застосовували додаткові методи обстеження: рентгенологічне та ультразвукове дослідження хребта та суглобів, електрокардіографію, електроенцефалографію, вивчали низку біохімічних показників, загальний аналіз крові та сечі тощо.

Усім пацієнтам проводили термодіагностичне обстеження поверхні шкірних покривів: як оглядове, так і над ушкодженими ділянками хребта і суглобами, що дало змогу об'єктивно оцінити масштаби клінічно значущого залучення утворень вегетативної нервової системи до патологічного процесу [2].

Термодіагностичне обстеження хворих проводили за допомогою тепловізора «Радуга-ТВ-01», під'єданого до комп'ютера з встановленим програмним забезпеченням, яке дозволяє, користуючись зручним графічним інтерфейсом, проводити обробку термограм і зберігати їх у базі даних. У приміщенні постійно підтримувалася температура в межах 20—25 °C, відносна вологість 50—60 %. Були відсутні джерела інфрачервоного випромінювання. Напередодні обстеження пацієнтам відміняли всі фізіотерапевтичні та зігріваючі процедури, а також прийом протизапальних, жарознижувальних, судинорозширювальних або судинозвужувальних медикаментів. За 2—3 год до початку обстеження хворим знімали мазьові аплікації і поверхню шкіри знежирювали сумішшю 40 % етилового спирту та ефіру (4 : 1). Безпосередньо перед обстеженням пацієнти проходили впродовж 15—20 хв температурну адаптацію. У цей період вони перебували в руховому спокої, без статичного та динамічного напруження м'язів. Для стандартизації отриманих результатів усіх хворих обстежували на однаково віддаленій відстані від екрана скануючого приладу.

Аналіз термографічного зображення — як оглядового, так і кожної конкретної ділянки — проводили за кількісними та якісними критеріями. При цьому враховували симетричність у розподілі температур. На другому етапі враховували відхилення від характерних для відповідних ділянок картин, які виходили за межі фізіологічної норми, наявність та локаліза-

цію точок-фокусів підвищеного або пониженого інфрачервоного зображення, оцінювали характер температурного рельєфу у досліджуваній ділянці (ступінь однорідності патологічної зони чи її плямистість, чіткість або розмитість її контурів). Далі порівнювали термоаномалії з межами відповідних дерматомів, зон іннервації великих нервових стовбурів та регіонарних вазомоторних зон. Обчислювали кількісні показники в зонах термоаномалії: середньозважені абсолютні значення мінімальної та максимальної температур у цих зонах ( $t_{\min}$ ,  $t_{\max}$ ); різницю між максимальною та мінімальною температурами ( $\Delta t$ ) та площу термоасиметрії (S) [2]. Статистичну обробку отриманих кількісних показників термозображення проводили за допомогою програми «Statistic».

### Результати та обговорення

За нашими спостереженнями, найранішою ознакою хвороби Бехтерева була поява болю в ділянці крижово-здухвинного з'єднання. Біль іррадіював у ділянку паху, великого вертлюга, сідницю, передню поверхню стегна. При клінічному обстеженні виявляли болючість у ділянці з'єднання при пальпації, боковому надавлюванні на таз, відведенні стегна проти супротиву, перерозгинанні або зовнішній ротації стегна.

Поступово, з маніфестацією процесу, з'являлися інші неврологічні вияви цієї патології. Особливо чіткими були неврологічні ускладнення в осіб із захворюваннями II та III стадій. Зокрема, у 60,7 % хворих спостерігався постійний хронічний біль за типом люмбалгії чи люмбошіалгії у попереково-крижовому відділі хребта. Біль мав змінно-ремісивний характер, посилювався під ранок, не був чітко локалізований, здебільшого спостерігалася глибинна локалізація в сідничній чи крижово-клубовій ділянці. Зменшували цей біль активні рухи пацієнта, гарячий душ чи втирання знеболювальних мазей у ділянку болю. Поступово однібічний біль змінювався двобічним, додатково виникали болі та скутість у нижньогрудному та попереково-крижовому відділах хребта. Під час згинання, розгинання, осьового скручування, бокового згинання рухи були обмежені. Збільшувався грудний кіфоз та зменшувався поперековий лордоз.

У 18 пацієнтів до інтенсивних явищ люмбошіалгії приєдналися явища кальканодинії. У 2 хворих явища люмбалгії змінилися ознаками каудиту. Виникав штрикуючий біль у сідниці, промежину, уrogenітальні органи.

У 9 осіб молодого віку, в яких процес розпочався з ушкодження грудного та шийного відділів хребта, на ранній стадії захворювання виникали явища торакалгії з вегетативно-судинними чи вегетативно-вісцеральними виявами у верхньому квадранті тулуба; ознаки функціональної стадії цервікокраніалгії, що супроводжувалися інтенсивним болем у шийному відділі хребта та потилиці, підвищенням артеріального тиску, функціональни-

ми зоровими та слуховими порушеннями та явищами кохлеовестибулопатії.

Привертав увагу той факт, що чим молодшим був вік пацієнтів, які страждали на хворобу Бехтерева, тим частіше неврологічна симптоматика проявлялася центральними нервовими порушеннями, що поєднувалися з неспецифічним запальним процесом у периферійних суглобах. Зокрема, в однієї дитини запалення декількох великих суглобів нижніх кінцівок поєднувалося з явищами церебрального арахноїдиту, у 3 підлітків — із церебральним васкулітом, а у 3 осіб молодого віку — з нейроендокринною формою гіпоталамічного синдрому.

У 2 осіб молодого віку хвороба маніфестувала із ушкодження грудного відділу хребта. Швидко розвинулися кіфоз, часткове анкілозування та звуження міжхребцевих суглобових щілин грудного відділу хребта. На цьому тлі діагностувалися озна-

ки грудного спінального арахноїдиту з ремітуючим перебігом процесу.

Під час термографічного обстеження хворих на анкілозивний спондиліт уже на ранній стадії захворювання виявляли гіперемію м'яких тканин спини, яка не мала чітких меж і охоплювала ділянку хребетного стовпа та паравертебральну ділянку, поширюючись майже на всю спину. Максимальна температура була у межах 35,0—38,5 °С, а мінімальна — 32,0—34,0 °С. (рис. 1). Під час термографії кінцівок у випадку запалення у суглобах виявляли локальну гіперемію запаленого суглоба.

На II стадії захворювання з'являлися симптоми «рукавичок» і «шкарпеток» (рис. 2). Симптоми «рукавичок» і «шкарпеток» виявлялися гіпотермією ділянок п'ястей і стоп, що свідчить про вегетосудинні розлади у дистальних відділах кінцівок. З прогресуванням захворювання цей симптом посилювався, зона гіпотермії доходила до середньої третини передпліч і гомілок.

Пацієнти були розподілені на три підгрупи відповідно до стадії захворювання: I — з початковою або ранньою стадією, II — з помірною стадією, III — з пізньою стадією. У кожній з підгруп визначали мінімальну ( $t_1$ ), максимальну ( $t_2$ ) температури спини та їхню різницю ( $\Delta t$ ) (табл. 1).



Рис. 1. Термограма грудної клітки хворого Ч., іст. хв. № 427944, діагноз: анкілозивний спондиліт центральної форми, I ст., акт. II ст., ФН I ст.

Т а б л и ц я 1  
Залежність показників термографії від стадії захворювання ( $M \pm \sigma$ )

Стадія захворювання	Температура, °С		
	$t_1$	$t_2$	$\Delta t$
I (n = 13)	32,96 ± 0,69	36,49 ± 1,02	3,53 ± 1,28
II (n = 10)	32,67 ± 0,62	36,51 ± 1,52	3,84 ± 1,27
III (n = 16)	32,67 ± 0,64	36,56 ± 1,44	3,96 ± 1,22



Рис. 2. Термограма нижніх (а) та верхніх (б) кінцівок хворого К., іст. хв. № 440616, діагноз: анкілозивний спондиліт, периферійна форма, III ст., акт. III ст., ФН III ст. Позитивні симптоми «шкарпеток» та «рукавичок»

Т а б л и ц я 2

**Залежність показників термографії від ступеня активності захворювання ( $M \pm \sigma$ )**

Ступінь активності	Температура, °С		
	$t_1$	$t_2$	$\Delta t$
I (n = 9)	32,78 ± 0,62	35,96 ± 1,08	3,18 ± 1,02
II (n = 15)	32,74 ± 0,73	36,31 ± 0,90	3,66 ± 0,98
III (n = 15)	32,85 ± 0,61	37,17 ± 1,53	4,33 ± 1,28

Дослідження не виявили достовірної різниці щодо показників температури ( $t_1$ ,  $t_2$  та  $\Delta t$ ) між I та II стадіями захворювання (відповідно  $p = 0,30$ ;  $0,97$ ;  $0,54$ ), між I і III (відповідно  $p = 0,25$ ;  $0,88$ ;  $0,36$ ) та між II і III стадіями (відповідно  $p = 0,97$ ;  $0,93$ ;  $0,79$ ), що свідчить про відсутність залежності показників температури від стадії захворювання.

Пацієнти були розподілені на три підгрупи відповідно до ступеня активності захворювання: з I ступенем (мінімальним), з II ступенем (помірним), з III ступенем (вираженим). У кожній з підгруп визначили мінімальну ( $t_1$ ), максимальну ( $t_2$ ) температури спини та їхню різницю ( $\Delta t$ ) (табл. 2).

Дослідження не виявили достовірної різниці щодо показників температури ( $t_1$ ,  $t_2$ , та  $\Delta t$ ) між I та II ступенями активності (відповідно  $p = 0,89$ ;  $0,41$ ;  $0,27$ ), між II і III (відповідно  $p = 0,65$ ;  $0,08$ ;  $0,12$ ), проте спостерігається тенденція до підвищення температури  $t_2$ , про що свідчить показник  $p = 0,08$ , хоча він не є достовірним. Виявлено достовірну

різницю щодо показників температури ( $t_2$  та  $t$ ) між I та III ступенями активності ( $p_{t_2} = 0,049$ ;  $p_t = 0,03$ ), що свідчить про залежність показників температури від ступеня активності захворювання.

Отже, існує певна залежність показників температури від ступеня активності захворювання: показники термографічного дослідження збільшуються у міру збільшення ступеня активності захворювання.

Таким чином, проведене комплексне клініко-параклінічне дослідження, яке включало аналіз даних клініко-неврологічного та клініко-ортопедичного обстеження пацієнтів, даних тепловізіонної термодіагностики, дало змогу визначити особливості клінічних виявів, перебігу та діагностики неврологічних ускладнень в осіб з анкілозивним спондилітом.

### Висновки

1. Для анкілозивного спондиліту характерна полісиндромність неврологічних ускладнень з домінуванням неврологічних розладів периферійної нервової системи; при більш важких формах хвороби Бехтерева та в осіб дитячого і молодого віку характерні порушення в діяльності центральної нервової системи.

2. Термографія може бути одним із методів діагностики анкілозивного спондиліту, який проявляється гіпертермією вже на початку захворювання, охоплюючи хребетний стовп та паравертебральні ділянки. На пізніх стадіях захворювання за результатами термографії можна оцінити вегетосудинні зміни у дистальних відділах верхніх і нижніх кінцівок.

### Література

1. Беневоленская Л.И., Бжезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней.— М.: Медицина, 1988.— 238 с.
2. Зеновко Г.И. Термография в хирургии.— М.: Медицина, 1998.— 168 с.
3. Машков А.П. Диагностика и лечение болезней суставов.— Н. Новгород: НГМА, 1999.— 180 с.
4. Полулях М.В. Особливості клінічного перебігу анкілозуючого спондилоартриту на ранній стадії захворювання // Вісник ортопедії, травматології та протезування.— 2001.— № 3.— С. 21—23.
5. Ревматические болезни: Руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука.— М.: Медицина, 1997.— 520 с.
6. Цивьян Я.Л. Хирургия болезни Бехтерева.— Ташкент: Медицина, 1990.— 174 с.
7. Юрик О.Є. Характеристика структури болю у хворих на анкілозивний спондиліт: Матер. XIV з'їзду ортопедів-травматологів України.— Одеса, 2006.— С. 173—174.
8. Calin A., Tatu J. The Spondyloarthritides.— Oxford; New York; Tokyo, 1998.— 349 p.
9. Fudenberg H.H. Molecular theology, immunophilosophy and autoimmune disease // Scand. J. Immunol.— 1980.— Vol. 12.— 459 p.
10. Khan M.A., van der Linder S.M. Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies // Rheumatic Disease Clinics of North America.— 1990.— Vol. 16.— P. 551—579.

О.Е. ЮРИК

## Оптимизация диагностики неврологических осложнений при анкилозивном спондилите (болезни Бехтерева)

**Цель** — оптимизация диагностики неврологических осложнений у пациентов с анкилозивным спондилитом.

**Материалы и методы.** Объектом нашего исследования был 121 пациент с анкилозивным спондилитом (АС). Мужчин было 109, женщин — 12. Проведено клинико-неврологическое обследование больных на разных стадиях течения заболевания. 39 пациентам выполнено тепловизионное термодиагностическое обследование.

**Результаты.** У больных с АС в период обострения процесса, кроме характерного болевого синдрома в области крестцово-подвздошного сочленения, зафиксированы признаки люмбалгии или люмбоишиалгии

(60,7 % случаев), кальканодинии (14,9 %), каудита (1,6 %), торакалгии (7,4 %), цервикокраниалгии (6,2 %), нейроэндокриннообменной формы гипоталамического синдрома (2,4 %); у 1,6 % пациентов наблюдались признаки спинального арахноидита, преимущественно в грудном отделе. Тепловизионное термодиагностическое обследование больных с АС выявило гиперемию мягких тканей спины, которая не имела четких границ и охватывала участок позвоночного столба и паравертебральную зону и распространялась почти на всю спину. Зависимость термодиагностических показателей от стадии заболевания не зафиксирована, однако наблюдалось четкое их возрастание соответственно степени активности заболевания.

**Выводы.** Для анкилозивного спондилита характерна полисиндромность неврологических осложнений с доминированием неврологических нарушений периферической нервной системы; при более тяжелых формах болезни Бехтерева и у лиц детского и молодого возраста характерны нарушения в деятельности центральной нервной системы. Термография может быть одним из методов диагностики анкилозивного спондилита.

**Ключевые слова:** анкилозивный спондилит, неврологические осложнения, тепловизионная термодиагностика.

O.E. YURIK

## Diagnosis optimization of neurologic complications at ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease)

**Purpose** — diagnosis optimization of neurologic complications in patients with ankylosing spondylitis.

**Methods and subjects.** 121 patients with ankylosing spondylitis (AS) were the subject of our investigation. This group included 109 men and 12 women. Clinical- neurologic examination of the patients has been carried out at various stages of disease course. 39 patients had to go through special thermovisor device and thermodiagnostic examination.

**Results.** In patients with AS during the process of exacerbation side by side with marked pain syndrome at the area of sacroiliac junction the indications of lumbalgia or lumboischialgia (60.7 % cases) were observed including calcaneodynia (14.9 %), cauditis (1.6 %), thoracalgia (7.4 %), cervicocranialgia (6.2 %), neuroendocrinometabolic forms of hypothalamic syndrome (2.4 %); in 1.6 % of patients manifestations of spinal arachnoiditis were observed mainly in thoracic spine. Application of the thermovisor device and thermodiagnostic examination of patients with AS revealed hyperemia of soft tissues of back which had no marked limits and included almost the whole back. There was no any dependence of temperature values according to stage of disease but these values significantly increased according to activity stage of disease.

**Conclusion.** AS is characterized by polysyndrom of neurologic complications with the prevalence of peripheral nervous system disturbances, children and young people with severe cases of Bekhterev's disease have central nervous system activity disturbances.

**Key words:** ankylosing spondylitis, neurologic complications, thermodiagnosis with application of thermovisor device.



Е.В. ЗУБКОВА<sup>1</sup>, И.З. САМОСЮК<sup>2</sup>,  
О.Ф. ПОНОМАРЕВА<sup>1</sup>, Н.И. САМОСЮК<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова  
АМН Украины, Киев

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

## Состояние водно-ионного обмена при магнитолазерной терапии легкой черепно-мозговой травмы в эксперименте

**Цель** — изучение механизмов лечебной эффективности магнитолазерного излучения (МЛИ) при экспериментальной легкой черепно-мозговой травме (ЭЛЧМТ) по изменению состояния водно-ионного обмена.

**Материалы и методы.** Экспериментальные исследования проведены на 32 кроликах. Сразу после нанесения ЭЛЧМТ проводили курс магнитолазерной терапии (МЛТ). После 10 сеансов кроликов забивали и исследовали мозговую ткань. Изучали состояние водно-ионного обмена, содержание ионов калия и натрия в ткани полушарий головного мозга.

**Результаты.** У здоровых кроликов, получивших курс МЛТ, в ткани мозга отмечалось накопление ионов калия и снижение ионов натрия. У кроликов с ЭЛЧМТ наблюдалось снижение содержания уровня ионов калия в сером веществе мозга на 20 % и накопление ионов натрия в белом веществе мозга в среднем на 9—20 %. У кроликов с ЭЛЧМТ и последующим курсом МЛТ отмечены изменения ионного гомеостаза, более выраженные в сером веществе мозга (повышение содержания ионов калия на 70—75 % и снижение уровня ионов натрия на 20—30 %). У кроликов с ЭЛЧМТ и последующим курсом МЛТ с воздействием на биологически активную точку в белом веществе полушарий развивался процесс набухания, а в сером — выраженное перераспределение фракций воды с накоплением в большом количестве ионов калия и снижением содержания ионов натрия.

**Выводы.** Установлен противоотечный эффект МЛИ на ткани головного мозга, заключающийся в накоплении ионов калия, уменьшении содержания ионов натрия, перераспределении фракций воды в сторону увеличения количества связанной фракции и снижения уровня свободной, что позволяет считать МЛТ патогенетически обоснованной и целесообразной для коррекции нарушений при ЭЛЧМТ.

**Ключевые слова:** экспериментальная легкая черепно-мозговая травма, магнитолазерное излучение, водно-ионный обмен, фракции воды, отек и набухание головного мозга.

Поиск новых и усовершенствование существующих методов лечения больных с легкой черепно-мозговой травмой имеет чрезвычайно важное экономическое и социальное значение [5]. Это объясняется тем, что этот вид травматизма характеризуется высокими показателями инвалидизации [8, 9, 10, 14].

Применение реабилитационных методов [7, 11—13, 15] позволяет предотвратить развитие посттравматических осложнений. К числу этих методов относится магнитолазерное излучение (МЛИ) [1, 6, 7, 18, 20].

Актуальность данной работы объясняется тем, что состояние водно-ионного обмена при данной патологии в литературе не освещено. Вместе с тем, состояние фракций воды и содержание основных ионов (калия и натрия) в ткани полушарий головного мозга, согласно данным литературы, являются одним из критериев, определяющих устойчивость организма и центральной нервной системы к вредным факторам внешней среды. Именно «оводненность» ткани мозга и содержание ионов калия и натрия рассматриваются как одни из главных критериев определения отека и набухания мозга [2—4, 9, 17, 19].

**Цель работы** — изучение механизмов лечебной эффективности МЛИ при экспериментальной легкой черепно-мозговой травме (ЭЛЧМТ) по изменению состояния водно-ионного обмена.

### Материалы и методы

Нами были проведены экспериментальные исследования на 32 кроликах (половозрелых самцов рода шиншилла массой 3,5—4,0 кг). Животных разделили на 5 групп: 1-я — контрольная группа (9 особей), 2-я — здоровые кролики, получившие курс магнитолазерной терапии (МЛТ) (6), 3-я — кролики с ЭЛЧМТ (6), 4-я — кролики с ЭЛЧМТ и последующим курсом МЛТ (воздействие на 3 зоны) (6), 5-я — кролики с ЭЛЧМТ и последующим курсом МЛТ (воздействие в проекцию БАТ Т14 — проекцию 7-го шейного позвонка) (5 особей). Сразу после нанесения ЭЛЧМТ с помощью пружинного ударника (дозированный удар в левую лобно-теменную область по методике О.В. Копьева) [3], кроликам начинали проводить курс МЛТ с помощью аппарата «КМИЛТА», используя инфракрасное излучение ( $\lambda = 0,89$  мкм,  $P_{\text{имп}} = 7—8$  Вт, частота 500 Гц, магнитная индукция — 100 мТл). Воздействие осуществляли контактно, последовательно по зонам, соответствующим биологически активным точкам (БАТ) Т20, Т16, Т14, ежедневно, доза за сеанс на одну зону — 1,04 Дж/см<sup>2</sup>. После проведения 10 сеансов, на 14-е сутки, кроликов забивали декапитацией, мозговую ткань подвергали биохимическим исследованиям. Изучали состояние водно-ионного обмена (величины фракций жидкости — общей, свободной, связанной), содержание ионов калия и натрия в ткани (белом и сером веществе) полушарий головного мозга. Аналогичные исследования проводили во всех группах подопытных животных.

Исследование свободной воды осуществляли дилатометрическим методом по Р.А. Сахановой [12]. Изучение изменений уровня фракций дилатометрическим методом дает возможность дифференцировать отек и набухание головного мозга. Набухание — это гипергидратация макромолекул, в основе которой лежит процесс усиленного связывания воды. Повышение уровня свободной воды в ткани при увеличении количества общей воды является критерием выраженности отека; повышение уровня связанной воды — критерием набухания [2]. Ткань мозга взвешивали, помещали в баллончик и заливали толуолом. Для учета изменения объема толуола при понижении температуры одновременно с опытом проводили контроль с чистым толуолом. Оба дилатометра (опытный и контрольный) помещали в сосуд с водой комнатной температуры. Отмечали исходные уровни толуола: V — в опыте и K — в контроле. Затем оба дилатометра помещали последовательно в холодные ванны с температурой 0, -3, -9 °С. В ванне с  $t = 0$  °С и  $t = -3$  °С уровень толуола в обоих дилато-

метрах снижался вследствие уменьшения объема жидкости при охлаждении, и только в ванне с  $t = -9$  °С в опытном дилатометре при кристаллизации свободной воды уровень толуола резко повышался. Отмечали уровень толуола, с которого начинался подъем  $V_2$  и одновременно  $K_2$ . В конце опыта регистрировали уровень толуола  $V_3$  и  $K_3$ .

Расчет производили по формуле:

$$H = 10 \cdot (V_3 - V_2 + K_2 - K_3/R),$$

где H — количество свободной воды (в мл);

R — отношение объема толуола в контроле к его объему в опыте.

Количество связанной воды определяли как разность между количеством общей воды, полученной высушиванием до сухого остатка, и количеством свободной. Ионы калия и натрия определяли методом пламенной фотометрии на аппарате «ПАЖ-2». Статистическую обработку данных исследований проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Динамика содержания фракций воды (общей, свободной, связанной) и ионов калия и натрия в ткани полушарий головного мозга подопытных кроликов после нанесения ЭЛЧМТ и лечения МЛИ представлена в табл. 1, 2.

Результаты исследования показывают, что у подопытных кроликов 2-й группы после 10 сеансов воздействия МЛИ на 3 зоны существенно изменялся ионный гомеостаз в нервной ткани мозга, вследствие усиления работы систем трансмембранного переноса ионов калия и натрия через клеточную мембрану. Так, в белом веществе обоих полушарий большого мозга отмечалось увеличение содержания ионов калия на 30—36 %, по сравнению с контрольными величинами в сером веществе мозга — на 45—85 % (см. табл. 1). В то же время содержание ионов натрия в белом веществе мозга существенно не изменялось, однако в сером веществе их уровень статистически достоверно снижался в среднем на 25 % по сравнению с контрольной величиной.

Наряду с изменением содержания ионов изменялся водный обмен в тканях обоих полушарий головного мозга, а именно: в сером веществе мозга наблюдалось перераспределение фракций воды в сторону повышения количества связанной воды на 15—41 % (по сравнению с контрольной величиной) и снижение уровня свободной воды на 12—17 %; содержание фракций воды в белом веществе существенно не изменялось (см. табл. 2).

Показатель коэффициента отношения свободной воды к связанной, который наиболее полно характеризует состояние водного обмена, снижался на 17—38 % по сравнению с контрольной величиной вследствие повышения количества связанной воды.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у подопытных животных 2-й группы после воздействия МЛИ в ткани мозга отмечалось накопление ионов калия и снижение содержания ионов натрия, что способствовало позитивному изменению состояния водно-ионного обмена. Увеличение количества связанной воды в ткани мозга служит показателем устойчивости организма к неблагоприятным факторам, т. к. предохраняет биомакромолекулы от денатурации и способствует поддержанию нормального течения биохимических процессов [4, 17].

Анализ изучаемых показателей у подопытных кроликов 3-й группы, получивших ЭЛЧМТ и не подвергшихся воздействию МЛИ, показал следующее. У животных на 14-е сутки после нанесения ЭЛЧМТ определялось снижение содержания ионов калия в сером веществе мозга в среднем на 20 % по сравнению с контрольной величиной и накопление ионов натрия в среднем на 9—20 % в белом веществе мозга (см. табл. 1). Такие изменения были наиболее выражены в левом полушарии головного мозга — на стороне нанесения ЭЛЧМТ (см. табл. 1). Наряду с изменением ионного обмена изменялся и водный обмен в ткани мозга. В белом веществе головного мозга на стороне нанесения ЭЛЧМТ (левое полушарие) определялось снижение количества связанной воды на 17,3 % и повыше-

ние уровня свободной воды (см. табл. 2). Показатель коэффициента отношения свободной воды к связанной составлял  $5,75 \pm 0,15$  (в норме —  $4,6 \pm 0,18$ ), то есть по сравнению с контрольной величиной повышался на 25 %, что связано со снижением количества связанной жидкости. Это свидетельствует о повышении активности и подвижности молекул воды в нервной ткани мозга на 14-е сутки после нанесения ЭЛЧМТ. Уровень фракций воды в сером веществе мозга находился в пределах физиологических колебаний.

Анализ данных животных 4-й группы с ЭЛЧМТ, получивших курс МЛТ, показал значительные изменения ионного гомеостаза в обоих полушариях, более выраженные в сером веществе мозга. Так, содержание ионов калия в нем повышалось на 70—75 %, а уровень ионов натрия снижался на 20—30 % по сравнению с контрольными величинами. Содержание ионов калия в белом веществе мозга увеличивалось на 30 %, а ионов натрия существенно не изменялось (см. табл. 1).

Наряду с изменением ионного обмена изменялась и гидратация ткани мозга у животных данной группы. В сером веществе левого полушария отмечалось повышение уровня связанной воды на 12 % и снижение количества свободной на 5 %. Коэффициент отношения свободной воды к связанной составлял  $2,99 \pm 0,12$  при норме  $3,5 \pm 0,21$

Т а б л и ц а 1

**Содержание ионов калия и натрия в ткани головного мозга подопытных кроликов при ЭЛЧМТ и проведении курса магнитолазерной терапии ( $M \pm m$ ;  $n = 32$ ), ммоль/кг**

Группа кроликов	Белое вещество		Серое вещество	
	K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>
<b>Левое полушарие</b>				
1-я (n = 9) Контроль	228,4 ± 3,94	180,4 ± 9,12	271,8 ± 3,21	272,5 ± 12,9
2-я (n = 6) Получившие курс МЛТ по трем зонам	305,9 ± 16,9 p < 0,01	195,0 ± 3,76 p > 0,5	505,1 ± 3,72 p < 0,001	201,8 ± 4,15 p < 0,01
3-я (n = 6) С ЭЛЧМТ без лечения	272,3 ± 0,80 p < 0,05	226,0 ± 9,41 p < 0,05	217,3 ± 9,08 p < 0,05	298,0 ± 8,39 p > 0,5
4-я (n = 6) С ЭЛЧМТ, получившие курс МЛТ по трем зонам	295,3 ± 2,61 p < 0,001	180,0 ± 11,2 p > 0,5	464,8 ± 16,53 p < 0,001	215,5 ± 10,58 p < 0,05
5-я (n = 5) С ЭЛЧМТ, получившие курс МЛТ (БАТ Т14)	398,5 ± 4,52 p < 0,001	167,7 ± 1,26 p > 0,5	468,0 ± 5,15 p < 0,001	195,7 ± 4,77 p < 0,05
<b>Правое полушарие</b>				
1-я (n = 9) Контроль	228,5 ± 2,93	180,4 ± 9,12	271,8 ± 3,21	272,5 ± 12,9
2-я (n = 6) Получившие курс МЛТ по трем зонам	302,0 ± 11,25 p < 0,01	171,2 ± 6,09 p > 0,5	387,5 ± 9,33 p < 0,01	208,0 ± 4,01 p < 0,05
3-я (n = 6) С ЭЛЧМТ без лечения	232,3 ± 9,81 p > 0,5	196,0 ± 9,41 p > 0,5	217,3 ± 9,08 p < 0,05	258,0 ± 8,39 p > 0,5
4-я (n = 6) С ЭЛЧМТ, получившие курс МЛТ по трем зонам	271,0 ± 15,08 p < 0,05	179,0 ± 10,68 p > 0,5	467,0 ± 16,53 p < 0,01	191,2 ± 5,28 p < 0,05
5-я (n = 5) С ЭЛЧМТ, получившие курс МЛТ (БАТ Т14)	367,0 ± 9,04 p < 0,01	141,3 ± 1,63 p < 0,05	439,7 ± 7,9 p < 0,001	183,7 ± 4,87 p < 0,01

p — достоверность различия показателей по сравнению с контролем.

Т а б л и ц я 2  
Содержание фракций воды в ткани полушарий головного мозга кроликов при ЭЛЧМТ и проведении курса магнитолазерной терапии (M ± m; n = 32), мл/кг

Группа кроликов	Белое вещество			Серое вещество		
	Общая вода	Свободная вода	Связанная вода	Общая вода	Свободная вода	Связанная вода
<b>Правое полушарие</b>						
1-я (n = 9) Контроль	706,0 ± 0,37	585,0 ± 11,1	123,8 ± 3,8	803,0 ± 0,11	634,0 ± 11,6	172,0 ± 3,61
2-я (n = 6) Получившие курс МЛТ по трем зонам	706,3 ± 1,87 p > 0,5	562,5 ± 1,52 p > 0,5	144,2 ± 2,28 p > 0,5	798,5 ± 1,78 p > 0,5	558,5 ± 12,6 p < 0,05	243,0 ± 7,65 p < 0,05
3-я (n = 6) С ЭЛЧМТ без лечения	709,0 ± 0,82 p > 0,5	587,6 ± 9,11 p > 0,5	121,2 ± 3,6 p > 0,5	801,0 ± 0,23 p > 0,5	615,6 ± 15,5 p > 0,5	186,0 ± 10,1 p > 0,5
4-я (n = 6) С ЭЛЧМТ, получившие курс МЛТ по трем зонам	712,3 ± 0,69 p < 0,05	600,1 ± 2,40 p < 0,05	112,2 ± 7,1 p > 0,5	798,8 ± 4,26 p > 0,5	617,0 ± 4,26 p > 0,5	181,8 ± 7,92 p > 0,5
5-я (n = 5) С ЭЛЧМТ, получившие курс МЛТ (БАТ Т14)	729,6 ± 2,76 p < 0,01	456,0 ± 8,54 p < 0,01	273,6 ± 15,70 p < 0,01	799,0 ± 0,63 p > 0,5	444,0 ± 8,46 p < 0,01	355,0 ± 11,81 p < 0,001
<b>Левое полушарие</b>						
1-я (n = 9) Контроль	705,0 ± 0,90	586,0 ± 10,1	127,0 ± 3,70	803,0 ± 0,53	628,0 ± 11,3	180,0 ± 10,02
2-я (n = 6) Получившие курс МЛТ по трем зонам	706,3 ± 2,26 p > 0,5	571,6 ± 5,1 p > 0,5	134,7 ± 5,1 p > 0,5	797,5 ± 2,72 p > 0,5	590,5 ± 2,52 p < 0,05	207,0 ± 2,01 p < 0,05
3-я (n = 6) С ЭЛЧМТ без лечения	709,0 ± 0,82 p > 0,5	604,0 ± 0,91 p < 0,05	105,5 ± 3,6 p < 0,05	801,0 ± 0,23 p > 0,5	622,0 ± 15,5 p > 0,5	179,0 ± 10,1 p > 0,5
4-я (n = 6) С ЭЛЧМТ, получившие курс МЛТ по трем зонам	711,5 ± 1,095 p < 0,05	593,1 ± 7,52 p > 0,5	118,4 ± 2,52 p > 0,5	800,3 ± 2,12 p > 0,5	599,4 ± 2,12 p < 0,05	200,9 ± 15,0 p < 0,05
5-я (n = 5) С ЭЛЧМТ, получившие курс МЛТ (БАТ Т14)	739,5 ± 1,76 p < 0,01	557,5 ± 14,17 p > 0,5	182,5 ± 14,04 p < 0,05	799,7 ± 1,58 p > 0,5	493,7 ± 8,46 p < 0,01	306,0 ± 10,01 p < 0,01

p — достоверность различия показателей по сравнению с контролем.

(см. табл. 2). В правом полушарии уровень фракций воды в сером веществе не изменялся по сравнению с контрольными величинами (см. табл. 2). Увеличение уровня связанной воды в ткани мозга, отмеченное в данной группе, является показателем повышения устойчивости организма под влиянием МЛТ к действию неблагоприятных факторов (ЭЛЧМТ). Неспецифичность этой реакции может свидетельствовать о защитной роли связанной воды в адаптационных процессах, происходящих на клеточном уровне [2—5].

Особенностью этой группы подопытных животных является то, что наряду с незначительным повышением уровня связанной воды в сером веществе мозга, в белом веществе отмечалась на фоне незначительного повышения количества общей воды четкая тенденция к повышению количества свободной воды и снижению связанной. Эти изменения больше выражены в левом полушарии, что может косвенно свидетельствовать о сохранении на 14-е сутки после ЭЛЧМТ и последующего курса МЛТ незначительных воспалительно-отечных процессов в белом веществе головного мозга.

Анализ показателей у кроликов 5-й группы получивших МЛИ в зоне БАТ Т14 (в проекцию 7-го шейного позвонка) после ЭЛЧМТ, свидетельствует о том, что в белом веществе обоих полушарий головного мозга развивался процесс набухания, а в сером веществе определялась лишь тенденция к набуханию и выраженное перераспределение фракций воды (см. табл. 2). Так, установлено, что в белом веществе головного мозга содержание ионов калия резко увеличивалось (на 60—75 %), а ионов натрия — снижалось (на 7—22 %) по сравнению с контрольными величинами (см. табл. 1). В сером веществе содержание ионов калия повышалось наиболее значительно и составляло  $(468,0 \pm 5,15)$  ммоль/кг при норме  $(271,8 \pm 3,21)$  ммоль/кг сухой массы, то есть, отмечалось повышение на 72 % по сравнению с контрольной величиной; уровень ионов натрия снижался на 28—33 % по сравнению с контрольными величинами. Таким образом, в 5-й группе в ткани полушарий головного мозга наблюдалось выраженное накопление ионов калия и снижение содержания ионов натрия в обоих полушариях, больше выраженное в сером веществе мозга.

Обращает на себя внимание выявленное в этой группе увеличение количества связанной воды на 44 % в левом полушарии и на 70 % — в правом на фоне повышения уровня общей воды в белом веществе мозга на 5 %. Коэффициент отношения свободной воды к связанной снижался в левом полушарии на 33,7 %, в правом — на 65 % по сравнению с контрольными величинами (см. табл. 2). Значительное увеличение количества связанной воды на фоне повышения уровня общей воды свидетельствует о развитии процесса набухания в белом веществе мозга даже после воздействия МЛИ на зону БАТ Т14.

Ранее было указано, что высокий уровень связанной воды предохраняет биомакромолекулы от денатурации и способствует нормальному протеканию физиологических процессов. В данных наблюдениях отмечалось (наряду с перераспределением фракций воды в сторону повышения уровня связанной) увеличение содержания общей воды, свидетельствующее не только о количественных, но и о качественных изменениях, происходящих в структуре жидкости.

В сером веществе больших полушарий мозга на фоне нормального содержания общей воды определялось выраженное перераспределение уровня фракций воды, а именно: повышение уровня связанной воды на 70 % по сравнению с контрольной величиной и снижение количества свободной воды на 21 % в левом полушарии; повышение уровня связанной воды на 106 % и снижение количества свободной воды на 30 % в правом полушарии (см. табл. 2). Коэффициент отношения свободной воды к связанной снижался в ткани мозга левого полушария на 54 %, в ткани мозга правого полушария — на 58 % по сравнению с контрольными величинами.

В заключение следует отметить, что применение МЛТ для больных при легкой черепно-мозговой травме является патогенетически обоснованным и необходимым, т. к. данная терапия вызывает интенсивное накопление ионов калия тканью мозга и потерю ионов натрия, а также выраженное перераспределение уровня фракций воды в сторону увеличения количества связанной воды и снижения уровня свободной воды, то есть обеспечивает противоотечный эффект.

### Выводы

1. В группе кроликов с ЭЛЧМТ (без воздействия МЛИ) на стороне нанесения травмы в сером веществе мозга обнаружен дефицит ионов калия и накопление ионов натрия в белом веществе мозга по сравнению с контрольными величинами. Отмечено снижение уровня связанной воды и повышение содержания свободной воды, что свидетельствует об усилении активности и подвижности молекул свободной воды в белом веществе мозга после нанесения ЭЛЧМТ.

2. При проведении курса МЛТ обнаружен стимулирующий эффект на функционирование систем трансмембранного переноса ионов калия и натрия в тканях мозга, что выражается в накоплении ионов калия и снижении содержания ионов натрия по сравнению с контрольными величинами, а также в перераспределении фракций воды в сером веществе мозга в сторону повышения количества связанной воды и снижения содержания свободной.

3. В группе кроликов с ЭЛЧМТ, получивших курс МЛТ (по трем зонам), в сером веществе мозга определяется задержка ионов калия и потеря ионов натрия по сравнению с контрольными вели-

чинами. Отмечено изменение гидратации ткани мозга в сторону незначительного снижения количества свободной воды и повышения уровня связанной воды, что указывает на замедление активности и подвижности молекул воды. Эти факты свидетельствуют о позитивном влиянии МЛТ (по трем зонам) на водно-ионный обмен при ЭЛЧМТ.

4. В группе кроликов с ЭЛЧМТ, получивших курс МЛТ в зоне БАТ Т14 (в области 7-го шейного позвонка) выявлено развитие патологического процесса — набухание белого вещества мозга; в сером веществе обнаружено перераспределение

содержания фракций в сторону увеличения количества связанной жидкости и снижения уровня свободной, а также выраженное накопление ионов калия и потеря ионов натрия по сравнению с контрольными величинами.

5. В группе кроликов с ЭЛЧМТ, получивших курс МЛТ в области 7-го шейного позвонка, обнаруживают стимулирующий эффект МЛИ на обменные процессы, в том числе и на водно-ионный обмен, а затем — тормозной эффект в центральной нервной системе. В белом веществе мозга развивается процесс набухания.

## Литература

1. Илларионов В.Е. Практические основы лазеротерапии // Врач.— 1998.— № 3.— С. 17—21.
2. Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Современное учение об отеке и набухании головного мозга.— К.: Здоров'я, 1988.— 184 с.
3. Копьев О.В. Ультраструктурный и ультрацитохимический анализ экспериментального сотрясения мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— К., 1988.— 46 с.
4. Копьев О.В., Пономарева О.Ф., Верхоглядюв Ю.П. и др. Комплексный ультраструктурный и биофизический анализ перераспределения жидкости в нервной ткани после экспериментального сотрясения мозга // Нейрохирургия: Респ. межвед. сб.— К.: Здоров'я, 1990.— Вып. 23.— С. 97—102.
5. Лебедев В.В., Быковников Л.Д. Руководство по неотложной нейрохирургии.— М.: Медицина, 1987.— 334 с.
6. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии.— М.: НПЛЦ «Техника», 2003.— 254 с.
7. Москвин С.В., Буйлин В.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия.— М.: ТОО «Фирма техника», 2000.— 724 с.
8. Педаченко Г.А., Педаченко Е.Г., Мороз А.Н. и др. Проблемы качества, эффективности и стандартизации в нейротравматологии как составной части современной модели здравоохранения // Бюл. УАН.— 1998.— № 7.— С. 5—11.
9. Педаченко Е.Г. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме // Под ред. А.Н. Коновалова.— М.: Антидор, 1998.— Т. 1.— С. 350.
10. Педаченко Е.Г. Науково-технічний прогрес і перспективи сучасної нейротравматології // Укр. нейрохірург. журн.: Матер. конференції нейрохірургів України «Нові технології в нейрохірургії» (26—28 квітня 2006 р., Ужгород).— 2006.— № 1.— С. 4—8.
11. Педаченко Е.Г., Зубкова Е.В., Васильева И.Г. и др. Изучение использования низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении легкой черепно-мозговой травмы // Доп. к журналу «Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія»: Матер. міжнародної науч.-практ. конф.— 2001.— № 3.— С. 187—188.
12. Педаченко Е.Г., Оришака Н.И., Омельченко В.В. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении больных с черепно-мозговой травмой.— К.: ТОВ «Задруга». 1998.— 188 с.
13. Пелех Л.Е., Овчаренко А.А., Семенова М.И., Марчук Г.С. Принципы восстановительного лечения больных с отдаленными последствиями закрытой черепно-мозговой травмы // Пробл. отдаленных последствий закрытой черепно-мозговой травмы в условиях научно-технического прогресса: Тез. докл. обл. науч.-практ. конф. (сент. 1989).— Харьков, 1989.— С. 147—149.
14. Поліщук М.Є., Марков О.В., Гайдаєв Ю.О. та ін. Порівняльна оцінка частоти виявлення черепно-мозкової травми у великих містах України // Укр. нейрохірург. журн.— 2002.— № 4.— С. 44—47.
15. Ромоданов А.П. Современные аспекты диагностики и комплексного лечения закрытой черепно-мозговой травмы в остром периоде // Вопр. нейрохирургии.— 1989.— № 5.— С. 35—39.
16. Ромоданов А.П. Легкая закрытая черепно-мозговая травма (вопросы и исследовательские задачи) // Нейрохирургия: Респ. межвед. сб.— К.: Здоров'я, 1990.— Вып. 23.— С. 3—6.
17. Ромоданов А.П., Сергиенко Т.М. Отек и набухание мозга как нейрохирургическая проблема // Вопр. нейрохирургии.— 1987.— № 1.— С. 3—9.
18. Самосюк И.З., Чухраев Н.В., Зубкова С.Т. и др. Физические методы в лечении и медицинской реабилитации больных и инвалидов / Под. ред. И.З. Самосюка.— К.: Здоров'я, 2004.— 624 с.
19. Сергиенко Т.М., Бродская И.А., Верхоглядюв Ю.П. и др. Отек и набухание мозга как причина отдаленных последствий черепно-мозговой травмы // Нейрохирургия: Респ. межвед. сб.— К.: Здоров'я, 1989.— Вып. 22.— С. 10—13.
20. Skobelkin O.K., Kozlov V.I., Litvin G.D. et al. Blood microcirculation under laser physio- and reflexotherapy in patients with lesions in vessel of low extremities // Low Level Laser Therapy.— 1990.— Vol. 2.— P. 69—77.

## О.В. ЗУБКОВА, І.З. САМОСЮК, О.Ф. ПОНОМАРЕВА, Н.І. САМОСЮК Стан водно-іонного обміну при магнітолазерній терапії легкої черепно-мозкової травми в експерименті

**Мета** — вивчення механізмів лікувальної ефективності магнітолазерного випромінювання (МЛВ) при експериментальній легкій черепно-мозковій травмі (ЕЛЧМТ) за зміною стану водно-іонного обміну.

**Матеріали та методи.** Експериментальні дослідження проведено на 32 кролях. Відразу після нанесення ЕЛЧМТ проводили курс магнітолазерної терапії (МЛТ). Після 10 сеансів кролів забивали і досліджували мозкову тканину. Вивчали стан водно-іонного обміну, вміст іонів калію і натрію у тканині півкуль головного мозку.

**Результати.** У здорових кролів, які одержали курс МЛТ, у тканині мозку відзначалося накопичення іонів калію і зниження рівня іонів натрію. У кролів з ЕЛЧМТ спостерігалось зниження вмісту іонів калію в сірій речовині мозку на 20 % і накопичення іонів натрію у білій речовині мозку в середньому на 9—20 %. У кролів з ЕЛЧМТ і наступним курсом МЛТ відзначено зміни іонного гомеостазу, більш виражені в сірій речовині мозку (підвищення вмісту іонів калію на 70—75 % і зниження рівня іонів натрію на 20—30 %). У кролів з ЕЛЧМТ і наступним курсом МЛТ із впливом на біологічно активну точку в білій речовині півкуль розвивався процес набрякання, а в сірому — виражений перерозподіл фракцій води з накопиченням іонів калію у великій кількості і зниженням вмісту іонів натрію.

**Висновки.** Встановлено протинабряковий ефект МЛВ на тканини головного мозку, що полягає в накопиченні іонів калію, зменшенні вмісту іонів натрію, перерозподілі фракцій води в бік збільшення кількості зв'язаної фракції і зниження рівня вільної, що дозволяє вважати МЛТ патогенетично обґрунтованою і доцільною для корекції порушень при ЕЛЧМТ.

**Ключові слова:** експериментальна легка черепно-мозкова травма, магнітолазерне випромінювання, водно-іонний обмін, фракції води, набряк та набухання головного мозку.

E.V. ZUBKOVA, I.Z. SAMOSYUK, O.F. PONOMAREVA, N.I. SAMOSYUK

## **Peculiarities of water-ionic condition exchange under the magnetolaser treatment of mild craniocerebral injury: experimental study**

**Purpose** — to investigate the mechanisms of magnetolaser radiation curative efficiency under the experimental mild craniocerebral injury according to changes of water-ionic exchange.

**Methods and subjects.** Experimental investigations were conducted on 32 rabbits. Magnet-laser therapy was applied immediately after craniocerebral injury. In ten days rabbits were killed and their cerebral tissue was examined. The condition of water-ionic exchange, the contents of potassium ions and sodium in the brain hemispheres tissues (white and grey matter) were investigated.

**Results.** The accumulation of potassium ions and decreasing of sodium ions have been detected in healthy rabbits which underwent the magnetolaser therapy. The decreasing of potassium ions contents in the grey cerebral matter by 20 % has been observed in rabbits with mild craniocerebral injury. And there has been the accumulation of sodium ions in white matter by 9—20 % in average. Changes of ion homeostasis, more marked in the grey matter (potassium ions content increasing by 70—75 % and sodium ions level decreasing by 20—30 %) have been noticed in rabbits with craniocerebral injury with the following magnetolaser therapy. In rabbits with craniocerebral injury and following magnetolaser therapy with the influence on the active point the process of hypostasis in the white matter has been determined. Marked water redistribution with potassium ions accumulation and decreasing of sodium ions level has been notified in the grey matter.

**Conclusions.** The antihydronic effect of magnetolaser therapy on the cerebral tissues has been detected. It is based on the potassium ions accumulation, water fractions redistribution towards bound fraction increasing and free fraction level decreasing. It allows to consider the magnetolaser therapy as pathogenetically substantiated and expedient for craniocerebral injuries correction.

**Key words:** experimental mild craniocerebral injury, magnetolaser radiation, water-ionic exchange, water fractions, cerebral edema.



М.О. ОРЛОВСЬКИЙ, Ю.В. ЛЕБІДЬ,  
О.М. ЦУПІКОВ, Т.А. ПІВНЕВА, Г.Г. СКИБО

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

## Нейродегенерація та астрогліоз у гіпокампі на початкових етапах розвитку експериментального цукрового діабету

**Мета** — вивчення стану нейронів та гліальних клітин гіпокампа в ранні терміни розвитку експериментального (індукованого стрептозотоцином) цукрового діабету.

**Матеріали та методи.** Експериментальний цукровий діабет моделювали шляхом одноразового введення розчину стрептозотоцину. Морфологічні та кількісні зміни нейронів та астроцитів у гіпокампі щурів вивчали на 3, 7 та 14-ту добу після індукції діабету.

**Результати.** Найбільша інтенсивність структурних змін при цукровому діабеті спостерігалася в зонах CA2 та зубчастій фасції (gyrus dentatus — GD) гіпокампа, астроцитоз — у пірамідному та молекулярному шарах, де вже на 3-тю добу відзначили достовірне зменшення кількості нейронів та збільшення кількості астроцитів. Розвиток діабету протягом 3—14 діб супроводжувався посиленням загибелі нейронів у зоні GD та збереженням астроцитозу у пірамідному шарі гіпокампа. В жодній зоні не спостерігалось відновлення кількості нейронів або регресу реактивного астроцитозу до початкових значень.

**Висновки.** Процеси дегенерації та загибелі нейронів гіпокампа відбуваються з 3-ї доби розвитку експериментального діабету, в цей же час спостерігається розвиток реактивного астрогліозу. В подальшому, прогресування патологічного процесу супроводжується посиленням нейродегенеративних змін. Детальніше вивчення ранніх механізмів ушкодження гіпокампа може бути перспективним для розробки засобів профілактики ускладнень цукрового діабету.

**Ключові слова:** гіпокамп, цукровий діабет, нейродегенерація, астрогліоз.

Нестримне збільшення захворюваності на цукровий діабет призводить до значних економічних збитків у багатьох країнах світу. За даними ВООЗ, 150 млн людей хворіють на цукровий діабет, а до 2025 р. цей показник подвоїться [9]. За кількістю ускладнень, частотою інвалідизації та ступенем ризику для життя найважчою формою захворювання є діабет 1 типу [10]. Ця хвороба характеризується розвитком системних метаболічних розладів, які призводять до виникнення багатьох типів полінейропатій і дисфункції вегетативної нервової системи, погіршення пам'яті та когнітивних функцій на тлі високого ризику виникнення інсультів, судомних припадків, деменції та інших нейродегенеративних захворювань [7, 13, 22]. В останніх електрофізіологічних дослідженнях на тваринах установлено, що розлади поведінки та зниження

мнестичних функцій при діабеті можуть бути пов'язані з порушенням довготривалої потенціації у гіпокампі (зона CA1) [7, 12] внаслідок дисфункції NMDA і AMPA-рецепторів [12, 18, 23]. Зміни електричних властивостей нейронів разом з оксидативним їх пошкодженням призводять до порушення синаптичної взаємодії та виникнення ексайтотоксичності з наступною нейродегенерацією [15, 20]. Наслідком ендокринної дисфункції при цукровому діабеті є також гіперпродукція глюкокортикоїдних гормонів, що разом з гіперглікемією та гіпоінсулінемією значно прискорює загибель нейронів та сприяє розвитку астрогліозу [20].

Незважаючи на те, що механізми розвитку нейропатії при цукровому діабеті вивчені досить детально, досі відсутні дані щодо змін у гіпокампі на ранніх етапах (перші два тижні) розвитку цукрово-

го діабету під впливом початкових ендокринних і метаболічних розладів. Актуальність дослідження ранніх термінів діабету зумовлена необхідністю розробки методів профілактики та ранньої діагностики віддалених ускладнень. На нашу думку, гіперглікемія, гіпоінсулінемія та інші фактори, що починають діяти відразу після виникнення діабету, вже на початковій стадії захворювання спричиняють зміни у функціонуванні нейронів та гліальних клітин гіпокампа.

**Мета роботи** — вивчити нейрональну та астрогліальну реакцію у різних зонах гіпокампа в ранні терміни розвитку експериментального цукрового діабету.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено в осінньо-зимовий період на 12 статевозрілих щурах лінії Вістар віком 5—6 місяців, які мали масу тіла 180—250 г. Експерименти виконані з дотриманням норм та принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин. Цукровий діабет моделювали за допомогою одноразової внутрішньоочеревинної ін'єкції стрептозотоцину (45 мг/кг) (Sigma-Aldrich, США), розчиненого в 0,5 мл стерильного цитратного буфера (pH = 4,5). Вибір дози стрептозотоцину ґрунтувався на наших попередніх дослідженнях та роботах інших авторів [1, 4]. Визначення рівня глюкози у крові здійснювали за допомогою приладу Glucocard II Super (ARKRAY, Японія). Для подальшого дослідження відбирали тварин з класичними ознаками захворювання та рівнем глікемії від 14 до 25 ммоль/л натще. Вивчення гіпокампа здійснювали на 3, 7 та 14-ту добу після індукції діабету.

Анестезованих (каліпсол, 75 г/кг) на тлі 16-годинного голодування тварин транскардіально перфузували 4 % розчином формальдегіду, після чого вилучали мозок, який дофіксували у тому самому розчині і після стандартної гістологічної процедури заливали у парафін. Серійні фронтальні зрізи другої чверті гіпокампа завтовшки 4 мкм виготовляли на ротаційному мікромомі і після депарафінізації вивчали з використанням імуноферментних та гістохімічних методів.

Для специфічного виявлення нейронів використовували моноклональні мишачі антитіла до NeuN (Dako, Данія) — специфічного маркера зрілих нейронів [17]. Антитіла були попередньо розведені 0,1М фосфатним буфером (pH = 7,4) з додаванням Triton X-100 та сироватки у співвідношенні 1:1000. Для виявлення астрогліальних клітин застосовували поліклональні кролячі антитіла до специфічного маркера астроглії GFAP (кислий гліальний фібрилярний білок астроцитів; Dako, Данія), розведені за ідентичним протоколом. Після обробки первинними та вторинними антитілами зрізи обробляли діамінобензидином згідно зі стандартною імуногістохімічною процедурою. Зображення нейронів та астроцитів у зонах CA1, CA2, CA3 та зубчастої фасції

(gyrus dentatus — GD) гіпокампа досліджували у прохідному світлі з допомогою мікроскопа XSP-139A-TP (NNJOI Co.Ltd, Японія — Китай). За допомогою високочутливої відеокамери SK-2146XAI (Hitachi Ltd., Японія) зрізи фотографували та вводили в комп'ютерну систему цифрового аналізу зображень оригінальної розробки. Підрахунок кількості NeuN-позитивних нейронів (на 1 мм довжини пірамідного шару гіпокампа) та астроцитів (на 1 мм<sup>2</sup> площі зрізу), вимірювання товщини пірамідного шару виконані в напівавтоматичному режимі. Для візуалізації нейронів додатково здійснювали забарвлення зрізів гіпокампа гематоксилін-хромовими квасцями за Ейнарсоном [2].

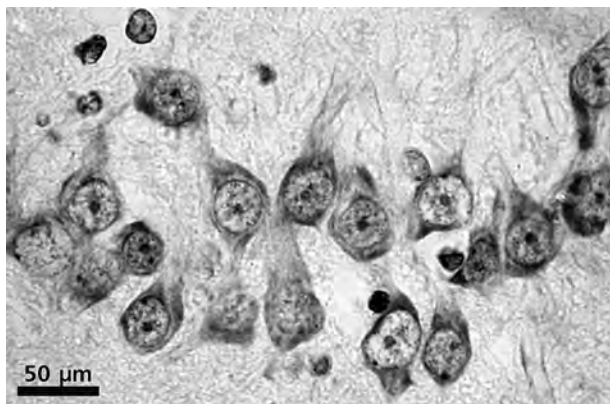
Статистичну оцінку даних проводили з використанням t-критерію Стюдента.

### Результати та обговорення

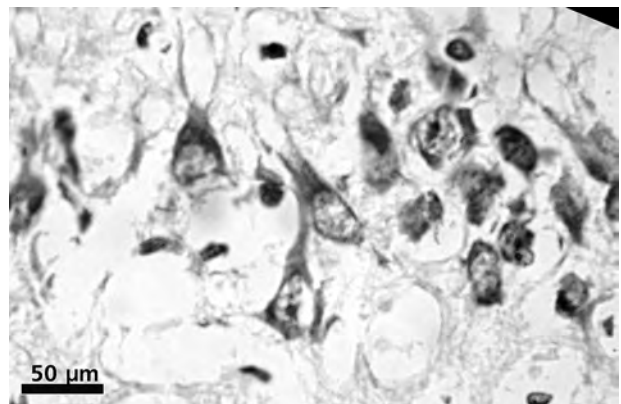
Мікроструктура гіпокампа інтактних щурів характеризувалася наявністю чітко оформлених шарів, а саме: висхідного (stratum oriens, переважно складається з базальних дендритів пірамідних клітин), пірамідного (stratum pyramidale — тіла пірамідних нейронів), променистого (stratum radiatum, складається переважно з нерозгалужених апікальних дендритів), молекулярного та лакунарного (stratum moleculare et lacunosum). Жоден шар гіпокампа (крім пірамідного) не містить тіл нейронів, проте в усіх зонах виявляються дифузно розташовані астроцити. В інтактних тварин тіла пірамідних нейронів утворювали більш-менш чіткі ряди (від 3 до 7 рядів залежно від зони). Ядра нейронів мали округлу форму, одне або два ядерець (рис. 1,А). Ядра пірамідних нейронів у тварин з діабетом були деформовані і мали ознаки конденсації хроматину та каріопікнозу; спостерігалася вакуолізація цитоплазми (рис. 1,Б).

У нормі астроцити в гіпокампі розташовані досить дифузно (в str. oriens —  $17,55 \pm 2,90$  на 1 мм<sup>2</sup>, у str. radiatum —  $34,05 \pm 4,54$  на 1 мм<sup>2</sup>) (табл. 1). Вони мали слабо пофарбоване тіло та кілька не дуже розгалужених відростків. Індукція діабету спричиняла швидку зміну співвідношення між астроцитами та нейронами: вже на 3-тю добу спостерігалася зменшення кількості нейронів у зубчастій фасції та зонах CA1 і CA2 (табл. 2). Найістотніші зміни спостерігалися в GD, де кількість нейрональних клітин зменшувалася майже в 1,5 рази.

Отже, на ранньому етапі розвитку експериментального діабету (3-тя доба) виявляються достовірні ознаки нейродегенерації. Відомо, що стрептозотин не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр і досить швидко розкладається на нетоксичні метаболіти (глюкозу та сечовину), тому можна виключити його безпосередню цитотоксичну дію на нервові клітини [3]. Механізм токсичності стрептозотоцину полягає у здатності специфічно зв'язуватися з транспортером глюкози другого типу (GLUT-2), транслокації у цитоплазму і вивільненні значних кількостей оксиду азоту [6, 24]. Цей різно-



А



Б

**Рис. 1.** Нейродегенерація нейронів гіпокампа під час розвитку цукрового діабету (забарвлення за Ейнарсеном): А — нейрони пірамідного шару зони СА1 гіпокампа контрольних тварин; Б — дегенеруючі нейрони пірамідного шару зони СА1 гіпокампа у тварин з експериментальною патологією (тривалість діабету — 14 діб)

вид транспортерів глюкози присутній на бета-клітинах острівців Лангерганса, але не експресується нервовими клітинами. Таким чином, зміни стану гіпокампа на ранніх етапах розвитку патологічного процесу слід вважати специфічними проявами розвитку діабету.

Разом із загибеллю нервових клітин на 3-тю добу розвитку діабету визначалася інтенсивна астрогліальна реакція, яка виявлялася в усіх шарах гіпокампа (рис. 2). Найістотніше збільшення кіль-

кості астроцитів відбувалося у str. oriens (у 7 разів), str. pyramidale (у 9 разів) та у str. lacunosum (в 3 рази) (див. табл. 1). Крім того, у тварин з діабетом забарвлення астроцитів було більш інтенсивним, ніж у контролі (див. рис. 2), що пов'язано як із збільшенням площі їхніх тіл, так і зі збільшенням довжини та розгалуженості їх відростків. На нашу думку, зазначені зміни можуть бути пов'язані з формуванням реактивного астрогліозу внаслідок інтенсивної дегенерації пірамідних нейронів.

Т а б л и ц я 1

Кількість GFAP-позитивних астрогліальних клітин у шарах гіпокампа на різних стадіях розвитку діабету, на 1 мм<sup>2</sup>

	Stratum oriens	Stratum pyramidale	Stratum radiatum	Stratum lacunosum	Stratum moleculare
Контроль	17,55 ± 2,90	5,26 ± 0,83	34,05 ± 4,54	42,24 ± 4,36	66,47 ± 4,12
Діабет, 3-тя доба	121,17 ± 16,31***	45,06 ± 7,95***	72,21 ± 9,35***	119,46 ± 15,59***	116,78 ± 14,37***
Діабет, 7-ма доба	125,29 ± 14,19***	43,88 ± 5,14***	52,51 ± 7,85**	129,29 ± 11,06***	98,93 ± 11,82*
Діабет, 14-та доба	77,08 ± 9,25***	47,78 ± 4,11***	57,7 ± 3,96**	134,72 ± 14,34***	77,01 ± 6,86*

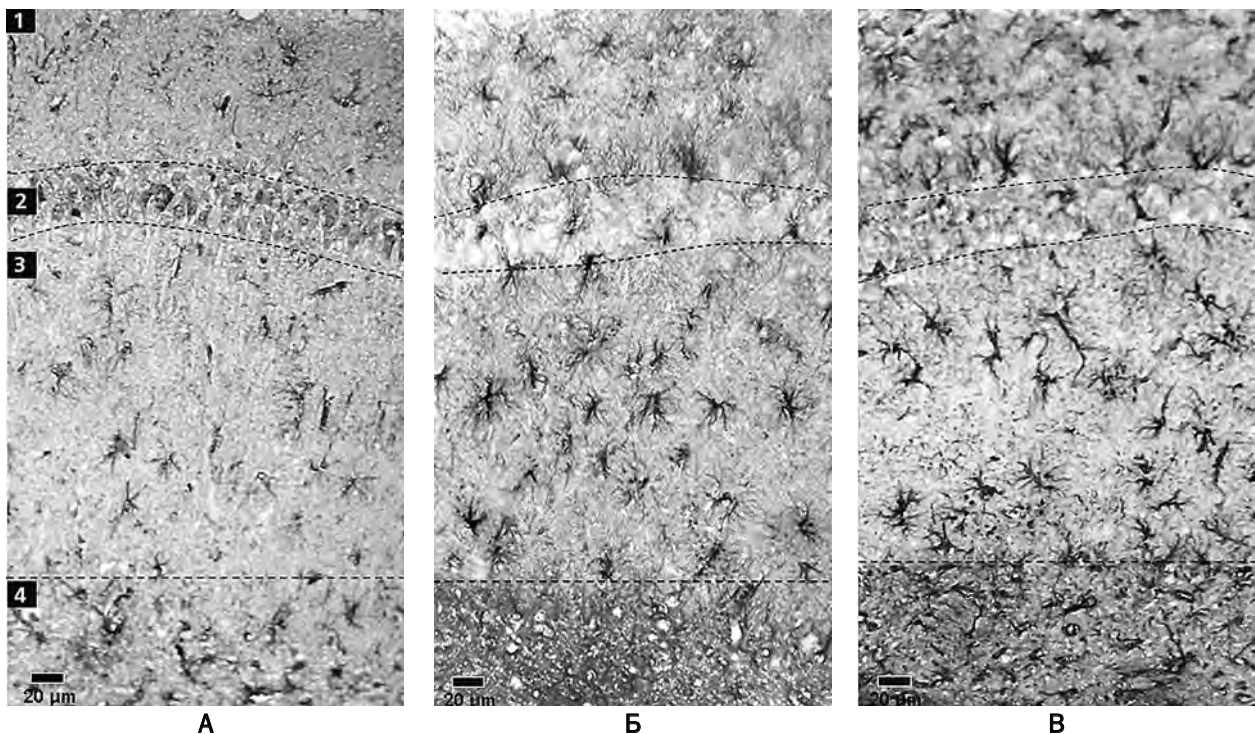
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Т а б л и ц я 2

Кількість NeuN-позитивних нейрональних клітин у зонах гіпокампа на різних стадіях розвитку діабету, на 1 мм<sup>2</sup>

	CA1	CA2	CA3	GD
Контроль	124,35 ± 8,35	109,15 ± 6,66	71,30 ± 7,27	293,84 ± 54,81
Діабет, 3-тя доба	101,38 ± 6,20*	82,34 ± 9,93**	65,49 ± 4,86	183,66 ± 15,84**
Діабет, 7-ма доба	104,67 ± 5,34*	76,57 ± 4,54**	70,20 ± 3,74	136,26 ± 29,36**
Діабет, 14-та доба	110,61 ± 4,63*	51,14 ± 3,43**	64,83 ± 2,37	127,99 ± 13,25**

\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$ .



**Рис. 2.** Астрогліоз при розвитку цукрового діабету. Мікрофотографії фронтальних зрізів гіпокампа, забарвлених імуногістохімічно з антитілами до GFAP: А — контроль; Б — тривалість діабету 3 доби, В — тривалість діабету 7 діб.; 1 — *str. oriens*; 2 — *str. pyramidale*; 3 — *str. radiatum*; 4 — *str. lacunosum*

Протягом першого-другого тижня розвитку діабету кількість нейронів зберігалася на низькому рівні в зоні CA1, а в зонах CA2 та GD зменшувалася: у CA2 — з  $82,34 \pm 9,93$  на 3-тю добу діабету до  $51,14 \pm 3,43$  на 14-ту, у GD — з  $183,66 \pm 15,84$  на 3-тю добу до  $136,26 \pm 29,36$  і  $127,99 \pm 13,25$  на 7-му та 14-ту відповідно (див. табл. 2).

Морфологічне дослідження гіпокампа на 14-ту добу розвитку діабету дозволило встановити наявність значних порушень цитоархітекτονіки. Так, товщина пірамідного шару зони CA2 зменшилася з  $(103,5 \pm 1,6)$  до  $(83,6 \pm 1,6)$  мкм.

Таким чином, протягом усього періоду спостереження відбувалося прогресування нейродегенеративних змін у гіпокампі; цей процес був максимально виражений у зоні зубчастої фасції, де за перші два тижні діабету кількість нейронів зменшилася більш ніж удвічі. Водночас у молекулярному та променистому шарі гіпокампа на 7-му—14-ту добу спостерігалася зменшення кількості астроцитів (див. табл. 1, рис. 2,В), однак цей параметр залишався достовірно більшим, ніж у контролі. У пірамідному шарі — місці найінтенсивнішої нейродегенерації та астрогліозу — кількість астроцитів при подальшому розвитку діабету не змінювалася і лишалася на такому самому рівні, що й на 3-тю добу.

З отриманих даних та результатів попередніх досліджень можна зробити низку припущень щодо механізмів та факторів, які призводять до інтенсивної нейродегенерації та реактивного астроглі-

озу в гіпокампі. Відомо, що нейрони гіпокампа мають дуже низький поріг резистентності до низки факторів. Так, нейрони CA1 зони гіпокампа вважаються найчутливішими із структур мозку до гострої гіпоксії [8]. Крім того, Sapolsky називає нейрони гіпокампа головною мішенню деструктивної дії глюкокортикоїдів на центральну нервову систему [21] — підвищення концентрації глюкокортикоїдів у сироватці крові під час стресорної відповіді може спричинити їх загибель [16].

Відомо, що під час розвитку цукрового діабету відбуваються метаболічні та нейроендокринні зміни, які можуть бути факторами, що спричиняють нейродегенерацію. По-перше, це гіперглікемія, яка виникає вже на 3-тю добу розвитку діабету, індукованого стрептозотоцином [1]. Високі рівні глюкози призводять до глікування протеїнів, прискорення їх деградації, енергодефіциту та активації оксидативних процесів [11]. По-друге, поступове підвищення концентрації глюкокортикоїдних гормонів протягом перших 7 діб розвитку стрептозотин-індукованого діабету [14] може справляти токсичний вплив на нейрони гіпокампа, які мають велику кількість рецепторів до глюкокортикоїдів [10]. По-третє, гіперактивація нейронів гіпокампа (внаслідок дії глюкокортикоїдів або гіперглікемії) може стати причиною глутаматергічної ексайтотоксичності. Дефіцит інсуліну, який має потужні антиоксидантні та антиапоптотичні властивості, також може відігравати певну роль у зниженні резистентності нейронів гіпокампа [16].

Можна припустити, що клінічно значущі розлади когнітивних та мнестичних функцій у пацієнтів, які тривалий час страждають на цукровий діабет, спричиняються ранніми патологічними змінами гіпокампа. Більш детальне вивчення ранніх механізмів ушкодження гіпокампа може бути перспективним для розробки засобів профілактики ускладнень цукрового діабету.

### Висновки

1. Індукований стептозотоцином цукровий діабет вже на 3-тю добу призводить до значного пошкодження та зменшення кількості нейронів у гіпокампі і вираженої астрогліальної реакції.

2. Найінтенсивніша нейродегенерація при цукровому діабеті спостерігається в зонах CA2 та GD, астроцитоз — у пірамідному та молекулярному шарах.

3. Розвиток діабету протягом 3—14-ї доби характеризується посиленням загибелі нейронів у зоні GD та збереженням астрогліозу у пірамідному шарі гіпокампа. В жодній зоні не виявлено відновлення кількості нейронів або регресу реактивного астроцитозу до початкових значень.

4. У перспективі необхідно провести дослідження, спрямовані на пошук фармакологічних та немедикаментозних засобів гальмування загибелі нейронів гіпокампа та розвитку реактивного астрогліозу при цукровому діабеті.

### Література

1. Орловский М.А. Закономерности формирования гипергликемии при экспериментальном сахарном диабете // Патология.— 2004.— Т. 1, № 1.— С. 52—56.
2. Пирс Э. Гистохимия.— М., 1962.— 962 с.
3. Adolphe A.B., Glasofer E.D., Troetel W.M. et al. Fate of streptozotocin (NSC-85998) in patients with advanced cancer // Cancer Chemother. Rep.— 1975.— Vol. 59, N 3.— P. 547—556.
4. Baydas G., Sonkaya E., Tuzcu M. et al. Novel role for gabapentin in neuroprotection of central nervous system in streptozotocin-induced diabetic rats // Acta Pharmacol. Sin.— 2005.— Vol. 26, N 4.— P. 417—422.
5. Bellmann K., Wenz A., Radons J. et al. Heat shock induces resistance in rat pancreatic islet cells against nitric oxide, oxygen radicals and streptozotocin toxicity in vitro // J. Clin. Invest.— 1995.— Vol. 95, N 6.— P. 2840—2845.
6. Bernard C., Berthault M.F., Saulnier C. et al. Neogenesis vs. apoptosis as main components of pancreatic beta cell changes in glucose-infused normal and mildly diabetic adult rats // FASEB J.— 1999.— Vol. 13, N 10.— P. 1195—1205.
7. Biessels G.J., ter Laak M.P., Hamers F.P., Gispen W.H. Neuronal Ca<sup>2+</sup> dysregulation in diabetes mellitus // Eur. J. Pharmacol.— 2002.— Vol. 447, N 2-3.— P. 201—209.
8. Davolio C., Greenamyre J.T. Selective vulnerability of the CA1 region of hippocampus to the indirect excitotoxic effects of malonic acid // Neurosci. Lett.— 1995.— Vol. 192, N 1.— P. 29—32.
9. Diabetes mellitus // WHO. Fact sheets.— Revised 2002.— N 138.— 3 p.
10. Edwards H.E., Burnham W.M. The impact of corticosteroids on the developing animal // Pediatr. Res.— 2001.— Vol. 50, N 4.— P. 433—440.
11. Felig P., Baxter J.D., Frohman L.A. Endocrinology and metabolism.— 3rd ed.— N. Y.: McGraw-Hill Inc., 1995.— 1940 p.
12. Gardoni F., Kamal A., Bellone C. et al. Effects of streptozotocin-diabetes on the hippocampal NMDA receptor complex in rats // J. Neurochem.— 2002.— Vol. 80, N 3.— P. 438—447.
13. Gispen W.H., Biessels G.J. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus // Trends Neurosci.— 2000.— Vol. 23, N 11.— P. 542—549.
14. Gohshi A., Honda K., Tominaga K. et al. Changes in adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release from the cultured anterior pituitary cells of streptozotocin-induced diabetic rats // Biol. Pharm. Bull.— 1998.— Vol. 21, N 8.— P. 795—799.
15. Kamal A., Artola A., Biessels G.J. et al. Increased spike broadening and slow afterhyperpolarization in CA1 pyramidal cells of streptozotocin-induced diabetic rats // Neuroscience.— 2003.— Vol. 118, N 2.— P. 577—583.
16. Kang S., Song J., Kang H. et al. Insulin can block apoptosis by decreasing oxidative stress via phosphatidylinositol 3-kinase- and extracellular signal-regulated protein kinase-dependent signaling pathways in HepG2 cells // Eur. J. Endocrinol.— 2003.— Vol. 148, N 1.— P. 147—155.
17. Mullen R.J., Buck C.R., Smith A.M. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates // Development.— 1992.— Vol. 116, N 1.— P. 201—211.
18. Packan D.R., Sapolsky R.M. Glucocorticoid endangerment of the hippocampus: tissue, steroid and receptor specificity // Neuroendocrinology.— 1990.— Vol. 51, N 6.— P. 613—618.
19. Parihar M.S., Chaudhary M., Shetty R., Hemnani T. Susceptibility of hippocampus and cerebral cortex to oxidative damage in streptozotocin treated mice: prevention by extracts of *Withania somnifera* and *Aloe vera* // J. Clin. Neurosci.— 2004.— Vol. 11, N 4.— P. 397—402.
20. Revisn Y., Saravia F., Roig P. et al. Neuronal and astroglial alterations in the hippocampus of a mouse model for type 1 diabetes // Brain Res.— 2005.— Vol. 1038, N 1.— P. 22—31.
21. Sapolsky R.M. Potential behavioral modification of glucocorticoid damage to the hippocampus // Behav. Brain Res.— 1993.— Vol. 57, N 2.— P. 175—182.
22. Trudeau F., Gagnon S., Massicotte G. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: influences of diabetes mellitus // Eur. J. Pharmacol.— 2004.— Vol. 490, N 1-3.— P. 177—186.
23. Valastro B., Cossette J., Lavoie N. et al. Up-regulation of glutamate receptors is associated with LTP defects in the early stages of diabetes mellitus // Diabetologia.— 2002.— Vol. 45, N 5.— P. 642—650.
24. Yang H., Wright J.R., Jr. Human beta cells are exceedingly resistant to streptozotocin in vivo // Endocrinology.— 2002.— Vol. 143, N 7.— P. 2491—2495.

М.А. ОРЛОВСКИЙ, Ю.В. ЛЕБЕДЬ, О.М. ЦУПИКОВ, Т.А. ПИВНЕВА, Г.Г. СКИБО

## Нейродегенерація і астрогліоз в гіпокампі на початкових етапах розвитку експериментального сахарного діабета

**Цель** — изучение состояния нейронов и глиальных клеток гиппокампа в ранние сроки развития экспериментального (индуцированного стрептозотоцином) сахарного диабета.

**Материалы и методы.** Экспериментальный сахарный диабет моделировали путем однократного введения раствора стрептозотоцина. Морфологические и количественные изменения нейронов и астроцитов в гиппокампі крыс определяли на 3, 7 и 14-е сутки после индукции диабета.

**Результаты.** Наиболее выраженные структурные изменения при сахарном диабете наблюдались в зонах CA2 и зубчатой фасции (gyrus dentatus — GD) гиппокампа, астроцитоз — в пирамидном и молекулярном слоях, где уже на 3-и сутки отмечали достоверное уменьшение количества нейронов и увеличение количества астроцитов. Развитие диабета в течение 3—14 суток сопровождалось усилением гибели нейронов в зоне GD и сохранением астроцитоза в пирамидном слое гиппокампа. Ни в одной из зон не наблюдалось восстановления количества нейронов или регресс реактивного астроцитоза до исходных значений.

**Выводы.** Процессы дегенерации и гибели нейронов гиппокампа происходят на 3-и сутки развития экспериментального диабета, в это же время наблюдается развитие реактивного астроглиоза. В дальнейшем, прогрессирование патологического процесса сопровождается усилением нейродегенеративных изменений. Более детальное изучение ранних механизмов повреждения гиппокампа может быть перспективным в плане разработки средств профилактики осложнений сахарного диабета.

**Ключевые слова:** гиппокамп, сахарный диабет, нейродегенерация, астроглиоз.

M.O. ORLOVSKY, Yu.V. LEBID, O.M. TSUPYKOV, T.A. PIVNEVA, G.G. SKIBO

## Neurodegeneration and astrogliosis in hippocampus in the initial stages of experimental diabetes mellitus development

**Purpose** — to find out the changes in neuronal and glial cells in hippocampus during the early terms of experimental (streptozotocin) diabetes mellitus development.

**Materials and methods.** Diabetes was induced by a single streptozotocin i.p. injection. Hippocampal neurons and astroglia were studied on the 3-rd, 7-th and 14-th days.

**Results.** The most prominent neuronal degenerations during diabetes development were seen on the 3-rd day in CA2 and gyrus dentatus (GD) areas, while astrogliosis at the same term was the most prominent in pyramidal and molecular layers. There was reliable decreasing of neurons and increasing of astroglia. The next terms of diabetes development were associated with the increasing neuronal death in GD area and astrogliosis development in the pyramidal layer. There were neither significant neuronal recovering nor astrogliosis regression down to the control levels observed in any of hippocampal areas.

**Conclusions.** The early terms of experimental diabetes are associated with intensive hippocampal neuronal loss and reactive astrogliosis. At a later time pathologic process progress is accompanied with reinforcement of neurodegenerate changes. Further profound and detailed studies towards the understanding of the mechanisms beyond early diabetic hippocampal damaging would be valuable for the development of new diabetes' complications treatment and prophylaxis approaches.

**Key words:** hippocampus, diabetes mellitus, neurodegeneration, astrogliosis.



Н.П. ВОЛОШИНА, Л.П. ТЕРЕЩЕНКО

Институт неврологии, психиатрии и наркологии  
АМН Украины, Харьков

## Вазокет в терапии хронической ишемии мозга с венозной дисциркуляцией

Изложены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в параллельных группах. Обследованы 133 больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Доказано, что препарат Вазокет — эффективное средство лечения пациентов с хронической ишемией мозга, эффект которого проявляется уже в конце второго месяца терапии. При этом наблюдается регресс болевых ощущений, вегетативных, клинико-патологических расстройств, который создает предпосылки для обратного развития других клинических проявлений. Препарат хорошо переносится больными и не вызывает побочного действия. Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Вазокет к применению в амбулаторных и стационарных условиях неврологического и соматического профиля.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, венозная дисциркуляция, Вазокет.

**Х**роническая ишемия мозга (ХИМ) представляет собой особую разновидность сосудистой церебральной патологии, которая обусловлена медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования. Проблема ХИМ остается приоритетной для неврологии и медицины в целом в связи с широкой распространенностью и продолжающимся ростом заболеваемости [1], что обуславливает частую инвалидизацию больных и определяет социальную и медицинскую значимость данной проблемы.

Одним из центральных звеньев патофизиологии ишемических нарушений мозгового кровообращения являются гемодинамические нарушения, связанные как с изменениями артериального звена кровотока, так и с изменениями регуляции венозного кровообращения. Патогенез ХИМ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции. В результате патологических измене-

ний сосудистой стенки вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии и т. д. происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, возникает все большая зависимость от состояния системной гемодинамики, также оказывающейся нестабильной вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушения нейрогенной регуляции гемодинамики [2]. Гипоксия мозга приводит к дальнейшему повреждению механизмов ауторегуляции и возникает «ишемический каскад» [5, 7]. Особенность патогенеза венозной дисциркуляции заключается в том, что большую роль в различных гемодинамических расстройствах играет «артерио-венозная помпа», обеспечивающая равновесие между усиленным притоком крови и венозным возвратом [8]. Важную роль в механизмах компенсации нарушений мозгового кровообращения играет состояние внутричерепных сосудов. При хорошо развитых и сохранившихся путях коллатерального кровообращения возможна удовлетворительная компенсация и, наоборот, индивидуальные особенности строения мозговой сосудистой системы могут стать причиной декомпенсации и

формирования ликворно-венозной дисциркуляци, которая не возникает одномоментно, зачастую для ее развития требуются годы.

Венозная система головного мозга представлена поверхностной и глубокой венозной сетью и системой дуральных синусов. В просвет синусов впадают поверхностные мозговые вены, задняя стенка которых образует выпячивание наподобие заслонки. В просвете сагиттального и латерального синусов находится внутрисинусовый аппарат: перегородки, трабекулы, мысы, регулирующие потоки венозной крови. С полостью верхнего сагиттального синуса соединяются такие парасинусовые образования как боковые лакуны, являющиеся демпфером и предохраняющие мозг от венозного полнокровия при повышении давления в венозной системе. Лакуны связаны с ликворной системой головного мозга. Эмиссарные вены соединяют просвет синусов с венозными коллекторами костей свода и основания черепа, венами мягких тканей головы, околоносовых пазух. В стенках синусов имеется большое количество нервных окончаний, в связи с чем их считают своеобразной рефлексогенной зоной, участвующей в регуляции мозгового кровообращения.

Пещеристый венозный синус представляет особый интерес с анатомо-физиологической точки зрения. В полости синуса проходит внутренняя сонная артерия (ВСА) с окружающими ее периартериальными нервными сплетениями, в стенках заключены III, IV, VI, 1-я и 2-я ветви V пары черепно-мозговых нервов; к внутренней стенке прилежит гипофиз и наружные стенки основной пазухи.

Особое значение имеет взаимоотношение собственно венозной пазухи и ВСА. Венозная пазуха, ограниченная плотной кавернозной капсулой, не способна к изменениям ширины просвета, следовательно, пульсовое увеличение объема ВСА возможно только за счет уменьшения объема кавернозной пазухи. Пещеристая пазуха является важнейшим регулятором мозгового кровообращения, «венозным сердцем», активно действующим на внутрисинусовую часть ВСА прекращает пульсацию венозной крови внутри синуса и вызывает замедление венозного кровотока в полости черепа.

Пассивная дилатация артериальных сосудов микроциркуляторного русла при срыве ауторегуляторных механизмов обуславливает повышение интенсивности потока крови в интракраниальных венах. Эти изменения приводят к нарушению действия физиологической «артериовенозной помпы», вызывая явления венозного застоя. При прогрессировании патологического процесса происходит истощение компенсаторных адаптивных возможностей коллатерального венозного оттока, что способствует углублению венозной дисциркуляции, повышению пульсового давления ликвора и

возникновению внутрисинусовой гипертензии, гидроцефалии с последующей атрофией головного мозга [8]. Известно, что при ХИМ венозная система может включаться в патологический процесс первично [3].

Причиной развития первичной (дистонической) формы хронической венозной дисциркуляции может быть расстройство нервно-гуморальной регуляции венозного тонуса и давления в связи с функциональными и органическими нарушениями механизмов вегетативной нервной системы. Дистония и гипотония вен мозга способствуют формированию внутрисинусового венозного застоя. Вторичная (застойная циркуляторно-гипоксическая) хроническая венозная дисциркуляция вызывается разнообразными причинами, нарушающими отток крови из полости черепа. Затруднения венозного оттока из головного мозга часто связаны с сердечной, легочной или легочно-сердечной недостаточностью, а также со сдавлением венозных вен в области шеи и внутрисинусовых вен вследствие патологических процессов и других причин [2]. Затруднения венозного оттока из полости черепа и позвоночного канала могут длительно компенсироваться; при декомпенсации возможно развитие разнообразных клинических проявлений.

Углубление знаний об этиологии и патогенезе хронической церебральной венозной дисциркуляции будет способствовать прицельному фармакологическому лечению этой патологии.

Учитывая причинно-следственные связи венозной и артериальной фазы нарушений кровообращения мозга, необходимо проводить патогенетическое лечение с коррекцией мозгового кровотока, и в частности, венозной дисциркуляции.

По данным авторов [4, 6, 9, 10], полусинтетический диосмин действует на все звенья развития хронической лимфо-венозной недостаточности, что объясняет его высокую терапевтическую эффективность. Клиническое его применение может быть целесообразным у больных, страдающих ХИМ с ликворно-венозной дисциркуляцией.

**Цель работы** — изучение клинической эффективности и безопасности препарата Вазокет, активнотонизирующим веществом которого является полусинтетический диосмин в дозе 600 мг, у пациентов, страдающих ХИМ с венозной дисциркуляцией, в рамках ограниченного клинического испытания.

Препарат Вазокет производится фирмой «Страген Фарма» (Швейцария) в таблетках по 600 мг. Официальный дистрибьютор в Украине — «Шварц Фарма» (Германия). Препарат обладает лимфо-венотоническим, капилляропротекторным, мембраностабилизирующим, антиоксидантным и противовоспалительным действием.

#### Материал и методы

В открытое, контролируемое исследование были включены 133 пациента в возрасте от 32 до 56 лет

(средний возраст —  $(42,9 \pm 5,3)$  года) с диагнозом ХИМ с ликворно-венозной дисциркуляцией, установленным на основании стандартных критериев.

В основную группу входило 92 человека, которые в зависимости от клинической картины были разделены на две подгруппы:

1-я — больные с ХИМ I стадии с ликворно-венозной дисциркуляцией — 43 человека;

2-я — пациенты со ХИМ II стадии (субкомпенсации) с ликворно-венозной дисциркуляцией — 49 человек.

У 34 (37 %) обследованных больных основной группы регистрировалась артериальная гипертензия (АГ), систолическое артериальное давление (АД) —  $(155 \pm 10)$  мм рт. ст.; диастолическое АД —  $(110 \pm 15)$  мм рт. ст. Длительность АГ составляла 0,5—5,5 года, в среднем  $(5,2 \pm 2,3)$  года.

У 28 (30 %) пациентов регистрировались признаки хронической венозной недостаточности (ХВН), CLASS-1, CEAP (1994) в виде внутрикожного и ретикулярного варикозного расширения вен (ВРВ) нижних конечностей длительностью  $(6,0 \pm 1,5)$  года.

Все больные основной группы принимали препарат Вазокет внутрь по 1 таблетке (600 мг) утром до приема пищи ежедневно в течение 3 месяцев на фоне стандартной сосудистой терапии.

Контрольную группу (41 человек) составили больные, страдающие ХИМ с ликворно-венозной дисциркуляцией, которые принимали стандартную сосудистую терапию без использования венотонических средств. Средний возраст —  $(39,5 \pm 7,3)$  года.

Анализ эффективности и переносимости изучаемого препарата проводили с помощью комплекса методов в динамике: клинико-неврологического, вегетологического, психодиагностического обследования (исследования среднего балла самочувствия), инструментальных методов с использованием данных компьютерной томографии (КТ), реоэнцефалографии (РЭГ), ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), эхоэнцефалографии (ЭхоЭГ), офтальмоскопии, лабораторных данных (исследование клинических анализов крови и мочи, биохимических показателей).

Курс лечения составлял три месяца. Состояние больных оценивали в динамике: до лечения, через 2 месяца и в конце курса терапии.

Статистическую обработку проводили с использованием прикладных программ Statistica 6.0 и Excel.

В клинической картине обследованных больных преобладала хроническая головная боль диффузного характера, чаще затылочной локализации, более выраженная в утренние часы, сопровождающаяся чувством тяжести и распираания. Головная боль усиливалась в горизонтальном положении, при наклоне головы, кашле, переходе из холодного помещения в теплое. Также больные жаловались на ощущение шума в голове, головокружение, неустойчивость при ходьбе, повышение

АД, нарушение сна, снижение работоспособности, раздражительность, лабильность настроения. Некоторые пациенты отмечали чувство тяжести в ногах и ноющие боли в икроножных мышцах нижних конечностей.

В результате клинико-неврологического обследования больных выявлены следующие клинические синдромы: в 97 % случаев — цефалгический, в 67 % — вестибуло-атактический, в 76 % — психопатологический, в 5 % — подкорковый, в 54 % — пирамидной недостаточности, клиническими проявлениями которой были анизорефлексия, мимическая асимметрия, минимально выраженные парезы, отмечалось оживление рефлексов орального автоматизма, появление кистевых симптомов. У пациентов с АГ выявлялась болезненность точек выхода офтальмической ветви тройничного нерва с гипестезией в зоне иннервации ее ветвей. Регистрировались вегетативные и зрительные нарушения.

При офтальмоскопии у обследованных больных выявлены различные изменения на глазном дне:

- в начальной стадии ХИМ определялось тоническое расширение и полнокровие вен сетчатки, сокращение артериол, сужение и неравномерность их калибра;

- в стадии субкомпенсации, особенно у пациентов с АГ, прогрессирующее уменьшение артериовенозного соотношения, патологическое сдавление вен уплотненными и спазмированными артериями в месте их перекреста, извитость вен в области желтого пятна.

При ЭхоЭГ у 47,3 % больных были зарегистрированы ЭхоЭГ-признаки расширения III желудочка, появление дополнительных высокоамплитудных латеральных ЭхоЭГ-сигналов.

При РЭГ отмечались признаки повышения сосудистого тонуса, явления затруднения венозного оттока из полости черепа.

По мере прогрессирования заболевания при УЗДГ отмечалось снижение линейной и объемной скорости кровотока по позвоночным и общей сонной артериям. Изменения венозной гемодинамики проявлялись уже на ранних стадиях ХИМ, особенно выраженными они были при 1-й и 2-й стадиях болезни, что являлось своеобразным маркером декомпенсации церебрального кровотока.

Компьютерно-томографические изменения отмечались в ликворосодержащих пространствах и мозговом веществе, причем выраженность патологических изменений нарастала от стадии к стадии ХИМ. У 28,2 % больных с ХИМ I стадии обнаружено легкое или умеренное увеличение желудочковой системы и субарахноидальных пространств, единичные мелкоочаговые изменения вещества мозга, у 36,1 % — в стадии субкомпенсации ХИМ отмечено выраженное расширение III желудочка, задних рогов боковых желудочков и субарахноидальных пространств.

### Результаты и обсуждение

Под влиянием проведенного лечения у больных основной группы исчезали или значительно уменьшались субъективные и объективные признаки вертебро-базиллярной недостаточности: явления головокружения, шума в ушах, неустойчивости в положении Ромберга, нистагм, недостаточности конвергенции.

При динамическом наблюдении, через 2 месяца приема препарата Вазокет в основной группе наблюдалось: уменьшение жалоб на головную боль — с  $(7,10 \pm 0,75)$  до  $(2,7 \pm 0,28)$  балла, общее самочувствие повысилось с  $(3,50 \pm 0,24)$  до  $(5,40 \pm 0,37)$  балла, АД снизилось с  $(155 \pm 10)/(110 \pm 15)$  до  $(137 \pm 5)/(90 \pm 5)$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ). Отмечено достоверное снижение частоты головокружения — терапевтический сдвиг  $(81,3 \pm 5,2)$  %; у 85 % больных регистрировалось восстановление сна. В контрольной группе улучшение сна отмечено у 47 %. У всех больных с ХВН нижних конечностей, CLASS-1, отмечалось купирование синдрома «тяжелых ног» и ноющих болей в икроножных мышцах, обусловленное лимфо-венотоническим действием полусинтетического диосмина.

Через 3 месяца комплексного лечения с применением препарата Вазокет у больных с ХИМ I стадии с ликворно-венотонической дисциркуляцией в основной группе головные боли снизились с  $(7,98 \pm 0,51)$  до  $(1,4 \pm 0,28)$  балла, частота головокружения уменьшилась на  $(78,2 \pm 6,4)$  %, АД снизилось с  $(150 \pm 10)/(100 \pm 15)$  до  $(127 \pm 5)/(80 \pm 5)$  мм рт. ст., шум в голове уменьшился на 72,3 %. Значительно снизились частота и выраженность утомляемости и раздражительности.

У больных с ХИМ II стадии (субкомпенсации) с ликворно-венотонической дисциркуляцией в основной группе интенсивность головной боли регрессировала с  $(5,70 \pm 0,36)$  до  $(2,40 \pm 0,31)$  балла, частота головокружения уменьшилась на  $(71,2 \pm 6,2)$  %, АД снизилось с  $(160 \pm 10)/(110 \pm 15)$  до  $(130 \pm 5)/(90 \pm 5)$  мм рт. ст., шум в голове уменьшился на 65,9 %. Повысилось общее самочувствие до  $(5,70 \pm 0,38)$  балла. У 16 % больных улучшилась походка и уменьшились вестибулярные расстройства. В неврологическом статусе отмечалось снижение гиперрефлексии и выраженности пирамидных рефлексов, психопатологических проявлений, которые зависели от степени органического поражения головного мозга.

Нивелирование субъективной и объективной неврологической симптоматики сопровождалось вегетотропным и вазорегулирующим действием. Вегетотропное действие заключалось в исчезновении или значительном уменьшении сегментарных вегетативных расстройств, что нашло свое подтверждение в динамике данных РЭГ (табл. 1).

Таким образом, по данным РЭГ, положительная динамика церебрального кровотока на фоне терапии препаратом Вазокет характеризовалась увеличением пульсового притока крови, улучшением эластико-тонических свойств мозговых сосудов, улучшением венозного оттока, снижением тонуса мелких сосудов и артериол, повышение которого является отличительно чертой сосудистых нарушений ХИМ.

По данным УЗДГ, отмечено улучшение мозговой гемодинамики (табл. 2).

Курсовой прием препарата Вазокет больными, страдающими ХИМ с венозной дисциркуляцией,

Таблица 1

**Динамика количественных показателей РЭГ в каротидном и вертебро-базиллярном бассейне обследованных больных ( $M \pm m$ )**

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
<b>Каротидный бассейн</b>					
Амплитуда пульсовой волны, Ом	$0,121 \pm 0,005$	$0,147 \pm 0,005$	$0,138 \pm 0,005$	$0,144 \pm 0,005$	$< 0,05$
ДКИ, %	$110 \pm 2,5$	$100 \pm 2,1$	$107 \pm 2,4$	$103 \pm 2,1$	$> 0,05$
ДИ, %	$102 \pm 2,5$	$112 \pm 2,5$	$104 \pm 2,1$	$108 \pm 2,7$	$> 0,05$
Коэффициент асимметрии кровонаполнения, %	$37,8 \pm 1,2$	$34 \pm 1,1$	$36 \pm 1,2$	$35,1 \pm 1,2$	$> 0,05$
$V_{\alpha}$ , Ом/с	$1,29 \pm 0,06$	$1,52 \pm 0,06$	$1,35 \pm 0,06$	$1,40 \pm 0,05$	$> 0,05$
<b>Вертебро-базиллярный бассейн</b>					
Амплитуда пульсовой волны, Ом	$0,132 \pm 0,005$	$0,151 \pm 0,005$	$0,136 \pm 0,005$	$0,140 \pm 0,005$	$> 0,05$
ДКИ, %	$109 \pm 2,5$	$99 \pm 2,2$	$108 \pm 2,4$	$102 \pm 2,1$	$> 0,05$
ДИ, %	$101 \pm 2,1$	$111 \pm 2,4$	$100 \pm 2,2$	$103 \pm 2,6$	$> 0,05$
Коэффициент асимметрии кровонаполнения, %	$37,6 \pm 1,2$	$33,9 \pm 1,1$	$35,8 \pm 1,2$	$35,1 \pm 1,2$	$> 0,05$
$V_{\alpha}$ , Ом/с	$1,3 \pm 0,06$	$1,52 \pm 0,06$	$1,33 \pm 0,06$	$1,40 \pm 0,05$	$> 0,05$

*ДКИ — дикротический индекс, характеризующий периферический тонус мелких сосудов и артериол;*

*ДИ — диастолический индекс, отражающий тонус вен и состояние венозного оттока;*

*$V_{\alpha}$  — средняя скорость наполнения артериального русла, отражающая эластико-тонические свойства крупных и средних мозговых сосудов.*

Таблиця 2

Динамика средней скорости кровотока у больных с ХИМ I и II стадии под влиянием комплексного лечения с применением препарата Вазокет

Артерия	Группа	До лечения	Через 2 месяца	После лечения	p
<b>ХИМ I стадии</b>					
Внутренняя сонная	Основная	48,7 ± 2,9	44,4 ± 3,1	42,3 ± 2,9	> 0,05
	Контрольная	45,2 ± 2,8	45,2 ± 3,1	45,1 ± 3,1	> 0,05
Средняя мозговая	Основная	68,4 ± 2,7	60,8 ± 2,9	60,9 ± 2,8	< 0,05
	Контрольная	63,0 ± 3,0	63,2 ± 2,7	61,3 ± 2,7	> 0,05
Передняя мозговая	Основная	51,2 ± 2,6	43,1 ± 2,7	43,8 ± 3,0	< 0,05
	Контрольная	50,6 ± 3,2	49,8 ± 2,8	46,7 ± 3,1	> 0,05
Задняя мозговая	Основная	37,4 ± 2,4	35,1 ± 2,8	35,4 ± 3,2	> 0,05
	Контрольная	36,9 ± 2,3	36,7 ± 2,6	36,5 ± 2,5	> 0,05
Основная	Основная	37,6 ± 2,4	35,9 ± 2,2	36,1 ± 2,3	> 0,05
	Контрольная	38,1 ± 2,7	37,8 ± 2,8	37,6 ± 2,8	> 0,05
Позвоночная	Основная	41,8 ± 3,2	39,6 ± 2,8	40,3 ± 2,6	> 0,05
	Контрольная	42,0 ± 2,4	42,1 ± 3,1	42,2 ± 2,5	> 0,05
<b>ХИМ II стадии</b>					
Внутренняя сонная	Основная	40,4 ± 2,8	37,6 ± 2,6	39,8 ± 2,9	> 0,05
	Контрольная	38,5 ± 2,7	37,6 ± 2,1	38,1 ± 3,0	> 0,05
Средняя мозговая	Основная	58,2 ± 3,1	54,2 ± 2,9	58,8 ± 2,7	> 0,05
	Контрольная	54,1 ± 2,1	54,5 ± 3,1	55,2 ± 2,9	> 0,05
Передняя мозговая	Основная	43,8 ± 2,7	39,7 ± 3,2	45,5 ± 2,9	> 0,05
	Контрольная	41,4 ± 2,5	41,7 ± 2,8	42,6 ± 3,3	> 0,05
Задняя мозговая	Основная	34,0 ± 3,1	33,8 ± 2,9	35,2 ± 3,2	> 0,05
	Контрольная	35,3 ± 2,5	35,7 ± 2,5	35,2 ± 2,7	> 0,05
Основная	Основная	33,8 ± 3,5	34,3 ± 3,1	34,8 ± 2,9	> 0,05
	Контрольная	33,4 ± 2,9	33,5 ± 2,5	34,1 ± 2,7	> 0,05
Позвоночная	Основная	34,5 ± 3,1	33,6 ± 3,1	35,4 ± 2,8	> 0,05
	Контрольная	33,9 ± 2,4	33,8 ± 2,9	34,4 ± 2,5	> 0,05

приводил к довольно выраженным изменениям показателей гемодинамики в интракраниальных и позвоночных артериях — достоверному повышению средней скорости кровотока как по сравнению с исходными показателями, так и по сравнению с группой контроля. В основной группе в стадии «субкомпенсации» на фоне терапии Вазокетом отмечалось снижение индексов циркуляторного сопротивления на 8,1 % и коэффициента асимметрии на 2,9 % в экстракраниальных сосудах, что свидетельствовало об улучшении микроциркуляции, коллатерального кровообращения и венозного оттока. Хотя выявленные изменения и не были достоверными по сравнению с исходными показателями, но по сравнению с группой контроля были существенными ( $p < 0,05$ ). Также отмечалось повышение скорости кровотока как в каротидном (на 6,3—10,3 %), так и в вертебро-базилярном (на 4,1—9,9 %) бассейне.

В целом, курсовой прием препарата Вазокет оказывал модулирующее действие на церебральную гемодинамику, что выражалось в нормализации

пульсового притока крови в мозговые артерии, улучшении процессов микроциркуляции и венозного оттока крови из полости черепа.

Таким образом, изучение использования препарата Вазокет в комплексной терапии доказало его высокую клиническую эффективность по сравнению со стандартной сосудистой терапией без использования флэботропных лекарственных средств. Наблюдался значительный регресс симптомов цефалгического, психопатологического и вестибуло-атактического синдромов, что способствовало улучшению общего самочувствия больных. Вазокет оказывал благотворное влияние на процессы метаболизма преимущественно в задних отделах мозга. Улучшение кровоснабжения и метаболизма стволовых структур мозга приводило к стабилизации АД и дальнейшему улучшению мозговой гемодинамики как в артериальной, так и в венозной системе головного мозга, что связано с капилляропротекторным, мембраностабилизирующим, антиоксидантным и лимфо-венотоническим действием исследуемого препарата.

Анализ результатов клинического исследования крови и мочи, а также биохимических показателей в динамике не выявил отклонений от нормы в процессе лечения.

Больные отмечали хорошую переносимость препарата Вазокет, отсутствие побочных реакций и удобство однократного приема в сутки.

### Выводы

Вазокет (полусинтетический диосмин) является высокоэффективным и безопасным лекарственным средством для лечения пациентов, страдающих ХИМ с венозной дисциркуляцией, и при этом хорошо сочетается с другими лекарственными средства-

ми, существенно потенцируя эффективность стандартной сосудистой терапии. При использовании в комплексной терапии препарат способствует регрессу как отдельных симптомов ХИМ с венозной дисциркуляцией, так и заболевания в целом.

Результаты динамического комплексного обследования больных с различными формами ХИМ с ликворно-венозными расстройствами позволяют рекомендовать использование Вазокета в системе лечения и реабилитации стационарного и амбулаторного профиля, тем более что фармакоэкономические показатели этого препарата делают его доступным для широкого и успешного применения в клинической практике.

### Литература

1. Варакин Ю.Я. // Атмосфера. Нервные болезни.— 2005.— № 2.— С. 4.
2. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга.— М., 2005.— С. 411—415.
3. Путилина М.В. Хроническая ишемия мозга // Новости медицины и фармации.— 2005.— № 15.— С. 13—14.
4. Одинак М.М., Вознюк И.А. Программированная клеточная гибель — патогенетический механизм дисциркуляторной энцефалопатии // Лечение нервных болезней.— 2002.— № 1 (6).— С. 40—42.
5. Тодуа Ф.И., Гачечиладзе Д.Г., Берая М.В., Берулова Д.В. Состояние центральной венозной гемодинамики при хронических нарушениях мозгового кровообращения // Ангиология и сосудистая хирургия.— 2005.— Т. 11, № 2.— С. 37—42.
6. Золотухина Н.Е. Гипертоническая энцефалопатия: венозная дисциркуляция головного мозга у больных с сердечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2006.— С. 3—23.
7. Покровский А.В., Сопелкин С.В. Производные полусинтетического диосмина в лечении больных с хронической венозной недостаточностью: результаты проспективного исследования с применением препарата Флебодиа 600 // Ангиология и сосудистая хирургия.— 2005.— Т. 11.— № 4.— С. 73—79.
8. Марушинский М., Сташкевич В. Исследование воздействия полусинтетического диосмина и очищенной микронизированной фракции, объединенной с гесперидином, на симптомы хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Практическая ангиология.— 2006.— № 4.— 60 с.
9. Boada J., Nazco J. Clinical effectiveness of venolonic drugs: a meta-analysis // Methods Kind Exp. Clin. Pharmacol.— 1996.— 18 (suppl. B).— P. 15—18.
10. European Pharmacopoeia.— 4th ed.— 2002.— 1060 p.

Н.П. ВОЛОШИНА, Л.П. ТЕРЕЩЕНКО

## Вазокет у терапії хронічної ішемії мозку з венозною дисциркуляцією

Викладено результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного в паралельних групах. Обстежено 133 хворих з хронічною цереброваскулярною недостатністю. Доведено, що препарат Вазокет — ефективний засіб лікування пацієнтів з хронічною ішемією мозку, ефект якого виявляється вже наприкінці другого місяця терапії. При цьому спостерігається регрес больових відчуттів, вегетативних, клініко-патологічних розладів, що створює передумови для зворотного розвитку інших клінічних проявів. Препарат добре переноситься хворими і не спричиняє побічної дії. Отримані результати дають підстави рекомендувати препарат Вазокет до застосування в амбулаторних та стаціонарних умовах неврологічного та соматичного профілю.

**Ключові слова:** хронічна ішемія мозку, венозна дисциркуляція, Вазокет.

N.P. VOLOSHYNA, L.P. TERESHCHENKO

## Vasoket in therapy of chronic cerebral ischemia with venous circulation disorder

The results of randomized double blind placebo-control examination, which was carried out in parallel groups, are given. The examination of 133 patients with chronic cerebral-vascular insufficiency has been carried out. The medication Vasoket is proved to be the effective in treatment of patients with chronic cerebral ischemia. The medication's results are noticed for two month therapy. The regress of pain, vegetative and clinical-pathologic disorders, which cause reverse development of other clinical manifestations, is notified. The medication has no side effects and enduring. According to received results Vasoket is advisable to apply in neurological therapy.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, venous circulation disorder, Vasoket.



Н.М. БУЧАКЧИЙСЬКА, А.В. ДЕМЧЕНКО

Запорізька медична академія післядипломної освіти

## Досвід застосування сертраліну у хворих на розсіяний склероз

**Мета** — визначення клінічної ефективності сертраліну при лікуванні хворих на розсіяний склероз (РС) з депресивним синдромом.

**Матеріали та методи.** Клінічну ефективність сертраліну у дозі 50—100 мг/добу вивчали протягом 6 тижнів у хворих на РС з депресивним синдромом. Обстежено 27 хворих на РС з депресивним неспсихотичним станом віком від 21 до 53 років. Оцінка тяжкості депресії та ефективності проведеної антидепресивної терапії ґрунтувалася на показниках шкали депресії Бека.

**Результати.** Достовірне поліпшення стану хворих наставало досить швидко — через 2 тижні від початку застосування сертраліну. Результати повного курсу лікування сертраліном свідчать про достовірне поступове зниження вираженості депресивних симптомів ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Застосування антидепресантів дає змогу поліпшити самопочуття та настрої хворих, що полегшує проведення терапевтичних заходів та поліпшує якість життя пацієнтів.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, депресія, сертралін.

Розсіяний склероз (РС) — одна з найтяжчих форм органічної патології нервової системи та найчастіша (після травми) причина стійкої втрати працездатності в осіб молодого віку, що зумовлює соціальну значущість проблеми [1, 3, 5]. Крім рухових, чутливих, мозочкових та інших осередкових неврологічних порушень, на працездатність, якість життя, адаптацію до хронічного захворювання, процес реабілітації хворих на РС істотно впливають зміни вищих коркових функцій та емоційного стану хворих, які в деяких випадках можуть бути першим та/або домінуючим симптомом захворювання [12]. Депресія часто супроводжує хронічне захворювання, яке погано піддається лікуванню. При РС вона може виникати як реакція на хворобу, бути наслідком самого патологічного процесу або результатом побічної дії застосовуваних методів лікування. При РС депресія спостерігається у 25—55 % хворих і більш характерна для початкової стадії захворювання [3]. Своєчасна нейропсихологічна оцінка стану пацієнтів часто сприяє успішному керуванню багатьма аспектами

хвороби [7]. Емоційний стан хворих впливає на вираженість неврологічних та нейропсихологічних проявів хвороби [1].

Нині є широкий вибір антидепресантів. Механізм дії новітніх з них ґрунтується на серотонінергічній гіпотезі виникнення депресії (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)). Одним із представників цієї групи є сертралін, який унаслідок мінімального впливу на холінергічні, адренергічні та гістамінові рецептори мозку спричиняє лише незначні небажані ефекти. На відміну від інших препаратів цієї групи, він також виявляє інгібуючу дію на зворотний захват допаміну, збільшує його вивільнення із стріатуму та забезпечує певний активуючий ефект. Ще однією перевагою сертраліну є його слабка блокуюча дія на ізоферменти печінки (цитохроми P450IID6, P450IA2 і P450IIIА4), які беруть участь у біотрансформації соматотропних препаратів, що знижує ризик небажаного ефекту взаємодії лікарських засобів. [8]. Загальна ефективність застосування сертраліну становить від 51,7 до 75 % [2, 9—11].

**Мета роботи** — визначення клінічної ефективності сертраліну у лікуванні хворих на РС з депресивним синдромом.

### Матеріали та методи

Комплексне неврологічне та нейропсихологічне дослідження було проведено 27 хворим з достовірним діагнозом РС за критеріями С. Poser (1983), в яких було виявлено депресивний синдром. До складу групи входило 12 чоловіків і 15 жінок віком від 21 до 53 років, середній вік —  $(36,3 \pm 4,7)$  року. Переважали особи віком від 21 до 40 років — 59,3 %. Середня тривалість захворювання становила  $(7,2 \pm 3,7)$  року. Більшість (55,6 %) хворих мали вищу освіту, 22,2 % — незакінчену вищу, 14,8 % — середньо-спеціальну, 7,4 % — середню освіту.

Ремітуючий перебіг захворювання спостерігався у 12 (44,4 %) хворих, з яких 7 (25,9 %) перебували в стадії загострення, 5 (18,5 %) — у стадії ремісії. У 5 (18,5 %) пацієнтів був дебют захворювання. У 10 (37,03 %) хворих мав місце прогресуючий перебіг РС: первинно-прогресуючий РС виявлено у 3 (11,1 %) пацієнтів, вторинно-прогресуючий — у 7 (25,9 %).

Сумарну оцінку неврологічного дефіциту виставляли за розширеною шкалою інвалідизації — Expanded Disability Status Scale (EDSS). У середньому оцінка неврологічного дефіциту становила  $(3,42 \pm 0,27)$  бала.

Діагностика депресивного синдрому проводилася за критеріями МКХ-X: наявність пригніченого настрою, втрата інтересів та відчуття задоволення, втрата енергії, що може супроводжуватися підвищеною стомлюваністю та зниженням активності. Як додаткові критерії розглядалися: зниження здатності до зосередження, зниження самооцінки та впевненості в собі, відчуття провини і приниження, похмура, песимістичне бачення майбутнього, суїцидальні тенденції, порушення сну, зниження апетиту. Для об'єктивізації зазначених суміжних психічних порушень використовували психометричне тестування, яке включало застосування шкали Бека для визначення рівня депресії [5]: 0—9 балів — відсутність депресивних симптомів, 10—15 — легка депресія (субдепресія), 16—19 — помірна депресія, 20—29 — виражена депресія (середньої тяжкості), понад 30 балів — тяжка депресія. Використання шкали дозволяє не тільки виявити депресію, а й кількісно оцінити її. Багаторазове застосування тесту дає змогу вивчити динаміку стану хворих як у часі, так і на тлі лікування.

Курсове лікування сертраліном (Стимулотон, «Егіс», Угорщина) проводилося хворим на РС з депресивними розладами у дозі 50—100 мг/добу протягом 6 тижнів. До початку терапії сертраліном протягом тижня дотримувалася період «wash out». Стан хворих оцінювали кожні 2 тижні. Терапевтичний ефект визначали як «значний», якщо зниження оцінки за шкалою Бека в балах ста-

новило не менше 50 % рівня до лікування, як «помірний» — 30—49 %, як «незначний» — менш ніж на 30 %. До пацієнтів з позитивною реакцією на досліджуваний препарат відносили хворих, в яких за даними оцінювальної шкали спостерігалось помірне або значне поліпшення [4].

Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням пакета прикладних програм «Excel — 2000». Достовірність різниці між порівнюваними величинами оцінювали за критерієм Стюдента. Різницю вважали статистично достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Результати дослідження за шкалою Бека показали, що легку депресію (субдепресію) мали 9 (33,3 %) хворих на РС, помірну — 14 (51,9 %), виражену депресію (середньої тяжкості) — 4 (14,8 %) пацієнти. В обстежених хворих спостерігали такі симптоми: поганий настрій (у більшості пацієнтів зафіксовано тенденцію до добового коливання), пригніченість, почуття тривоги, страх залишитися самому, занепокоєність щодо стану свого здоров'я, порушення сну та апетиту, в більшості випадків — зниження маси тіла, загальну слабкість. Симптоми виникали на тлі погіршення неврологічного стану (збільшення наявних симптомів РС та/або приєднання нових). Це є свідченням того, що симптоми депресивного розладу виникали на тлі вже існуючого захворювання. У всіх хворих на РС спостерігалось критичне ставлення до свого стану. Пацієнти усвідомлювали, що в них знижений фон настрою або що в них досить тяжке захворювання. Хворих, які висловлювали ідеї винності, мали зорові або слухові галюцинації осудливого, звинувачувального або загрозливого характеру, та які мали суїцидальні наміри, до спостереження не включали.

Обстежених хворих було розподілено на дві групи. До першої (основної) групи увійшли 17 пацієнтів, яким проводили лікування РС та додатково антидепресивну терапію. Другу (контрольну групу) становили 10 хворих на РС, які не одержували антидепресанти. Середній сумарний бал за шкалою Бека на початку спостереження у двох групах становив  $17,3 \pm 0,5$ ; у 1-й —  $(17,41 \pm 0,63)$  бала, у 2-й —  $(17,1 \pm 0,87)$  бала.

Достовірне поліпшення стану хворих ( $p < 0,01$ ) наставало досить швидко — вже через 2 тижні після застосування сертраліну. Депресивна симптоматика на тлі лікування сертраліном максимально знижувалася між 14-ю та 28-ю добою терапії. До 14-ї доби у 58,8 % пацієнтів спостерігалось зниження кількості балів від 35 до 49 % за шкалою Бека, що відповідає помірного терапевтичного ефекту на антидепресивну терапію (рисунк).

У хворих на РС, які приймали сертралін, значно зменшилася плаксивість, поліпшився нічний сон, з'явилася активність у повсякденній діяльності. До 28-ї доби зниження кількості балів на 50 % і біль-

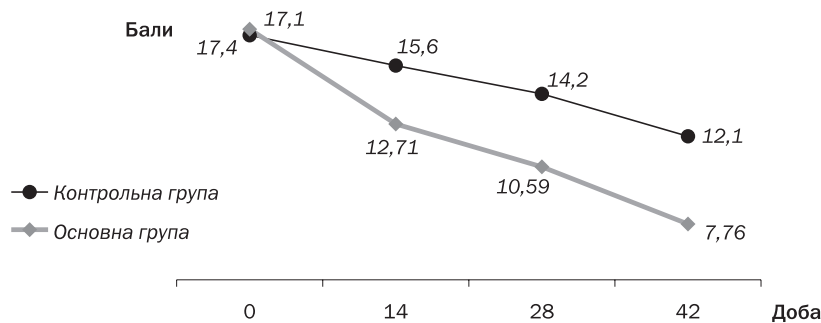


Рисунок. Динаміка зниження середнього сумарного бала за шкалою Бека

ше за шкалою Бека спостерігалось у 41,2 % пацієнтів, що відповідає значному терапевтичному ефекту на терапію сертраліном. До 42-ї доби лікування значний терапевтичний ефект реєстрували у 64,7 % хворих, помірний — у 23,5 %, незначний — у 11,8 % пацієнтів. Наприкінці курсу лікування сертраліном середній бал за шкалою Бека становив  $7,76 \pm 1,06$ , у контрольній групі —  $12,1 \pm 0,91$  ( $p < 0,01$ ). При вивченні результатів лікування сертраліном у пацієнтів з різним ступенем вираженості симптомів депресії виявилось, що ефективність лікування та динаміка зменшення депресивних симптомів не залежали від ступеня вираженості депресії. Результати лікування свідчать про істотне поступове зниження вираженості депресивних симптомів ( $p < 0,001$ ) після закінчення курсу лікування сертраліном (див. рисунок).

Гірша реакція на терапію сертраліном спостерігалась у хворих із вторинно-прогресуючим РС. У всіх пацієнтів з дебютом захворювання зафіксовано значний ефект від терапії сертраліном. У реакції на антидепресивну терапію велику роль відігравав фактор тривалості основного захворювання та депресії, зі збільшенням якої проявлявся процес хроніфікації стану, що супроводжувався «персоніфікацією» афективної симптоматики з формуван-

ням особливого депресивного світогляду, який включав ригідність установок, відчуття безперспективності свого майбутнього, покірність долі та зниження рівня соціальної адаптації.

Слід зазначити добру переносність організмом препарату і відсутність синдрому несприйняття. Лише у двох хворих спостерігалась сухість у роті. Після завершення лікування сертраліном випадків синдрому відміни зафіксовано не було.

Таким чином, застосування сертраліну у хворих на РС з депресивним синдромом дає змогу поліпшити самопочуття і настрої пацієнтів, що полегшує проведення терапевтичних заходів і поліпшує якість життя пацієнтів.

### Висновки

1. Сертралін є ефективним препаратом для лікування хворих на розсіяний склероз з депресивним синдромом.
2. Наприкінці курсу лікування значний терапевтичний ефект спостерігався у 64,7 % хворих, помірний — у 23,5 %, незначний — у 11,8 % пацієнтів.
3. До комплексної терапії хворих на розсіяний склероз із депресивним синдромом доцільно включати сучасні антидепресанти, зокрема сертралін.

### Література

1. Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садальская Е.В. и др. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом // Журн. неврол. и психиатрии. Приложение. Рассеянный склероз. 1.— 2002.— С. 20—25.
2. Банщиков Ф.Р., Рогачев С.В. Применение селективных серотонинэргических антидепрессантов в комбинированной терапии депрессий с обсессивно-компульсивными коморбидными симптомами // Психиатрия и психофармакотерапия.— 2003.— № 2.— С. 21—23.
3. Віничук С.М., Мяловицька О.А. Розсіяний склероз (клініко-діагностичні та терапевтичні алгоритми).— К., 2001.— 56 с.
4. Марценковський І.А., Бикшаева Я.Б., Блажевич Ю.В. и др. Опыт применения ципрамила при амбулаторном лечении больных с большим депрессивным эпизодом // Укр. мед. часопис.— 2002.— № 4 (30), VII/VIII.— С. 111—115.
5. Мяловицька О.А. Початкові прояви розсіяного склерозу: клінічна характеристика та критерії діагностики // Журн. практичного лікаря.— 2005.— № 2.— С. 30—34.
6. Нягу А.І. До питання про соматогенну депресію // Нова медицина.— 2003.— № 3 (8).— С. 24—25.
7. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / Под ред. А. Томпсона, К. Полмана, З. Хольфельда: Пер. с англ.— СПб: Политехника, 2001.
8. Яковлева О.Б. Вопросы эффективности и безопасности антидепрессантов при лечении депрессий позднего возраста // Клин. психофармакол.— 1998.— Т. 1, № 4.
9. Barclay Sertraline safe, effective in patients with recent MI // JAMA.— 2002.— N 288 (6).— P. 701—709, 750—751.
10. Gale K. Sertraline effective for late-life depression // Am. J. Psychiatry.— 2003.— N 160.— P. 1277—1285.
11. Mottram P.G., Wilson K.C. The clinical profile of older patients' response to antidepressants — an open trial of sertraline // Int. J. Geriatr. Psychiatry.— 2002.— N 17(6).— P. 574—578.
12. Rao S.M., Leo G.J., Bernadin L., Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning // Neurology.— 1991.— N 41.— P. 692—696.

Н.М. БУЧАКЧИЙСКАЯ, А.В. ДЕМЧЕНКО

## Опыт применения сертралина у больных рассеянным склерозом

**Цель** — определение клинической эффективности сертралина при лечении больных рассеянным склерозом (РС) с депрессивным синдромом.

**Материалы и методы.** Клиническую эффективность сертралина в дозе 50—100 мг в сутки изучали в течение 6 недель у больных РС с депрессивным синдромом. Обследовано 27 больных РС с депрессивным непсихотическим состоянием в возрасте от 21 до 53 лет. Оценка тяжести депрессии и эффективности проведенной антидепрессивной терапии основывалась на показателях шкалы депрессии Бека.

**Результаты.** Достоверное улучшение состояния больных наступало достаточно быстро — через 2 недели от начала применения сертралина. Результаты полного курса лечения сертралином свидетельствуют о достоверном постепенном снижении выраженности депрессивных симптомов ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Применение антидепрессантов позволяет улучшить самочувствие и настроение больных, что облегчает проведение терапевтических мероприятий и улучшает качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, депрессия, сертралин.

N.M. BUCHAKCHIJSKA, A.V. DEMCHENKO

## Experience of sertraline application in patients with multiple sclerosis

**Purpose** — to determine sertraline efficiency under the treatment of patients with multiple sclerosis (MS) with depression.

**Methods and subjects.** Clinical efficiency of sertraline in doses of 50—100 mg per 24 hours has been investigated in patients with MS with depression during 6 weeks. Examination of 27 patients with MS with unpsychotic depression state at the age from 21 till 53 has been carried out. Estimation of antidepressive condition severity and efficiency of antidepressive therapy was based on the indexes of Beck's scale of depression.

**Results.** Reliable improvement of patients condition with MS with depression occurred rather quickly — in 2 weeks of sertraline intake. Results of complete course of treatment using sertraline have been evidence of reliable and gradual decrease of depressive symptoms availability ( $p < 0,001$ ).

**Conclusions.** Application of antidepressants makes it possible to improve the health and mood of patients, facilitate the performanse of therapeutical measures.

**Key words:** multiple sclerosis, depression, sertraline.



Л.І. СОКОЛОВА<sup>1</sup>, О.В. КОСТОВЕЦЬКИЙ<sup>2</sup>,  
Н.В. СКРИПКА<sup>2</sup>, О.А. ХОМЯЧУК<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня № 4

## Застосування Фезаму та Неуробексу в лікуванні хворих на екзогенну енцефалопатію

**Мета** — визначити ефективність поєданого застосування Фезаму і Неуробексу і порівняти її з результатами традиційного комплексного лікування хворих на екзогенну енцефалопатію.

**Матеріали та методи.** Обстежено 58 хворих на екзогенну енцефалопатію з ознаками деменції. Середній вік —  $(38,5 \pm 3,4)$  року. Проводилося ультразвукове доплерографічне дослідження інтра- та екстракраніальних судин головного мозку (УЗДГ), електроенцефалографія, нейропсихологічне тестування. Хворі були розподілені на дві групи. Перша — 30 пацієнтів, які протягом місяця приймали Фезам і Неуробекс. Друга — 28 осіб, які приймали вінпоцетин, вітаміни В1, В6 і малі дози пірацетаму (12 хворих).

**Результати.** Після проведеного лікування спостерігалася позитивна динаміка суб'єктивного та об'єктивного стану пацієнтів обох груп. Хворі 1-ї групи достовірно частіше відзначали зменшення загальної слабкості, шуму у вухах, дратівливості. У них достовірно частіше спостерігалася зменшення амплітуди горизонтального ністагму, тремору пальців рук, дизартрії, більш чітке виконання координаторних проб після лікування. Повнокров'я вен очного дна зменшилося у 21 хворих 1-ї групи і у 19 — 2-ї групи, ангіоспазм — у 20 пацієнтів 1-ї групи і у 7 — 2-ї ( $p < 0,05$ ). Проведене лікування сприяло поліпшенню мозкового кровообігу за даними УЗДГ із зростанням максимальної та середньої швидкості кровотоку, особливо в судинах вертебрально-базиллярного басейну, з приростом мозкового кровотоку від 8 до 25 %, який був більш значущим у пацієнтів 1-ї групи. Відзначено позитивний вплив комбінованих препаратів на когнітивні функції.

**Висновки.** На тлі застосування Фезаму і Неуробексу протягом місяця у хворих з екзогенною енцефалопатією відзначено позитивну динаміку клініко-електрофізіологічних та нейропсихологічних характеристик. Терапія комбінацією вінпоцетину, вітамінів групи В і малими дозами пірацетаму також дає позитивний ефект, але за меншою кількістю параметрів. Вона менш зручна для вживання.

**Ключові слова:** екзогенна енцефалопатія, лікування, Фезам, Неуробекс.

За даними МОЗ, Україна належить до країн з високим рівнем зловживання алкоголю у розрахунок на одну людину [4]. Медична статистика свідчить, що сьогодні в нашій країні нараховується понад 700 тис. хворих на алкоголізм і 52 тис. наркоманів [5]. Найімовірніше, дані офіційної статистики нижчі за реальні. Вплив алкоголю на нервову систему досить різноманітний. Відомі різні варіанти уражень як центральної, так і периферійної нервової системи. Одним з них за умови хронічного алкоголізму є екзогенна енцефалопатія, основним клінічним проявом якої є когнітивні порушення. Морфологічно і нейровізуально на комп'ютерних і магнітнорезонансних томограмах виявляється дифузна атрофія кори без істотного розширення бічних

шлуночків головного мозку. В клінічній практиці, а іноді й у літературі можна зустріти термін «екзогенна (алкогольна, токсична) енцефалопатія». Проте існує думка, що цей термін потрібно застосовувати лише до чітко окреслених клінічних синдромів, наприклад, гострої енцефалопатії Гайє — Верніке [11].

Як відомо, у разі енцефалопатії виявляють дифузне дрібновогнищеве ураження головного мозку дистрофічного характеру, зумовлене різноманітними захворюваннями та патологічними станами [3]. Патоморфологічні ознаки алгольного ураження головного мозку підпадають під таке визначення. Характерні зміни здебільшого формуються на мікроскопічному рівні, але часом виникають більш грубі ураження. При цьому спостерігаються явища

стазу в дрібних венах, інколи дрібні крововиливи на тлі повнокров'я оболонки мозку, розширення навколосудинних просторів, відбуваються дегенеративні зміни у нейронах, вони набухають, зменшується загальна їх кількість. Виявляють також фрагментацію мієлінових оболонки та вогнища демієлінізації [9, 12].

У розвитку екзогенної енцефалопатії з деменцією важливу роль відіграють нагромадження відповідних продуктів розпаду екзогенних речовин та їх токсичний вплив на головний мозок, запальна та судинна складові у відповідь на безпосередній вплив токсичних речовин. Також однією з причин рецидивуючої деменції у хворих на екзогенну енцефалопатію є дефіцит вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub>, фолієвої та нікотинової кислот [2].

Лікування таких хворих відбувається у кількох напрямках: по-перше, виключення токсичного чинника, по-друге — повноцінне харчування з достатньою кількістю вітамінів групи В і, по-третє — медикаментозне лікування, спрямоване на усунення наслідків токсичного впливу алкоголю на центральну нервову систему, зменшення дисциркуляторних та дисметаболических явищ і поліпшення когнітивних функцій. З цієї метою застосовують ноотропні препарати, за необхідності — антидепресанти та антиепілептичні [13]. Нерідко доводиться одночасно застосовувати різні препарати, які впливають на різні ланки патогенезу екзогенної енцефалопатії. Враховуючи соціальну незахищеність та малозабезпеченість таких хворих, актуальним є призначення високоефективних, сучасних, але водночас доступних за ціною препаратів. З урахуванням вищезазначених критеріїв для забезпечення медикаментозної корекції судинно-метаболических і когнітивних порушень може бути використаний комбінований ноотропний препарат Фезам, одна капсула якого містить 400 мг пірацетаму і 25 мг цинаризину.

Дослідження Фезаму у хворих з хронічною цереброваскулярною недостатністю довели його більшу ефективність порівняно з монотерапією цинаризином або пірацетамом та комбінацією цинаризину та Луцетаму в разі лікування протягом місяця [1, 7]. Автори оцінили як позитивний вплив цього препарату на результати доплерографічного обстеження, виконання кінетичних проб, поліпшення показників якості життя. Вважають, що компоненти Фезаму мають адитивний вплив: нейротрофічна дія пірацетаму посилюється за рахунок судинорозширювального ефекту цинаризину [8]. Крім того, відзначають його антигіпоксичну дію і нормотимічний ефект за рахунок седативної дії цинаризину, який доповнює активізуючий ефект пірацетаму [7, 16]. Вивчений також вплив лікування Фезамом на психічні функції, психоемоційний стан і судинний тонус у хворих з вегето-судинною дистонією [8], кровотік у судинах ретробульбарного простору ока та зорового нерва у пацієнтів з порушеннями зорових функцій [6].

Для забезпечення підвищеної потреби у вітамінах групи В у хворих з екзогенною енцефалопатією може застосовуватися комплексний препарат Неуробекс, який містить вітаміни В<sub>1</sub> (15 мг), В<sub>6</sub> (10 мг), В<sub>12</sub> (0,02 мг). Препарат виправдав себе в комплексному лікуванні больових синдромів [10] і у комбінації з Фезамом у терапії зорових порушень [6].

**Мета роботи** — визначити ефективність поєданого застосування Фезаму і Неуробексу і порівняти її з результатами традиційного комплексного лікування хворих на екзогенну енцефалопатію.

### Матеріали та методи

Обстежено 58 хворих на екзогенну енцефалопатію з ознаками деменції, які проходили лікування на базі неврологічних відділень Київської міської клінічної лікарні № 4. Середній вік обстежених — (38,5 ± 3,4) року, 97,9 % хворих — чоловіки. Тривалість захворювання — від 2,5 до 16 років.

Обстеження пацієнтів включало збір анамнестичних даних, дослідження неврологічного статусу та очного дна в динаміці лікування. Проводилося ультразвукове доплерографічне дослідження інтра- та екстракраніальних судин головного мозку (УЗДГ), електроенцефалографія (ЕЕГ), нейропсихологічне тестування. Для виявлення когнітивних порушень використовували такі тести: коротке дослідження психічного стану (Mini Mental State Examination, MMSE), батарея лобної дисфункції (FAB), тест малювання годинника — відтворення циферблатів із стрілками, таблиця Шульце [14, 15, 17].

Залежно від призначеного лікування хворі були розподілені на дві групи. До першої увійшло 30 пацієнтів з екзогенною енцефалопатією, яким було призначено Фезам по 1 капсулі тричі на день і Неуробекс по 1 таблетці тричі на день протягом місяця. Другу репрезентативну за віком і діагнозом групу становили 28 пацієнтів, які протягом місяця приймали вінпоцетин — 0,005 г тричі на день і вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> через день внутрішньом'язово по 1,0 мл. Ноотропні препарати, зокрема пірацетам, хворим з такою патологією призначають з обережністю у зв'язку з небезпекою провокації епілептичних нападів. У нашому дослідженні лише 12 пацієнтам 2-ї групи призначили пірацетам по 0,4 г двічі на день після проведення ЕЕГ і виключення судомної готовності.

Для оцінки достовірності отриманих результатів проведено статистичну обробку даних із застосуванням методів непараметричної статистики для незалежних та поєднаних вибірок (точний метод Фішера — ТМФ і критерій знаків — КЗ).

### Результати та обговорення

При первинному обстеженні хворі найчастіше скаржилися на запаморочення і шум у вухах (84 % пацієнтів), хиткість ходи (75 %), дещо рідше — на загальну слабкість і головний біль (62 %). Привертає увагу факт відсутності активних скарг на зни-

ження пам'яті обстеженими хворими. Об'єктивно в неврологічному статусі визначалися горизонтальний ністагм (80 %), тремор рук (77 %), координаторні порушення — атаксія при виконанні координаторних проб і нестійкість у позі Ромберга (78 %), дизартрія (32 %). На очному дні у більшості пацієнтів обох груп спостерігалось венозне повнокров'я (93 % хворих) і ангіоспазм артерій сітківки (89 %). За даними УЗДГ, у пацієнтів обох груп до початку лікування здебільшого реєстрували зниження кровотоку хребетними та основною артеріями. В каротидних басейнах істотних відмінностей зареєстровано не було. Також у більшості випадків зареєстровано зменшення індексу Гослінга, що свідчить про зниження пружно-еластичних властивостей судинних стінок. ЕЕГ-дослідження виявило дезорганізацію основних ритмів і істотне зниження амплітуди альфа-ритму у всіх хворих. У 14 пацієнтів 2-ї групи був знижений поріг судомної готовності.

Після проведеного лікування спостерігалось в цілому позитивна динаміка суб'єктивного та об'єктивного стану хворих обох груп (табл. 1 і 2).

Т а б л и ц я 1

**Динаміка скарг хворих на екзогенну енцефалопатію після лікування**

Показник	1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 28)
Зменшення загальної слабкості	6*	1
Зменшення хиткості при ходьбі	5	4
Зменшення головного болю	9	12
Зменшення запаморочення	9	8
Зменшення шуму у вухах	11*	3
Зменшення дратівливості	9*	2
Змін стану не відзначено	2	7*

\* Статистично значуща ( $p < 0,05$ ) різниця між показниками двох груп (ТМФ).

Т а б л и ц я 2

**Динаміка об'єктивних неврологічних симптомів у хворих на екзогенну енцефалопатію після лікування**

Показник	1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 28)
Зменшення амплітуди горизонтального ністагму	16*	9
Збільшення стійкості в позі Ромберга	10	6
Зменшення тремору пальців рук	12*	5
Зменшення дизартрії	5	0
Більш чітке виконання координаторних проб	11*	4
Відсутність змін у неврологічному статусі	3	7

\* Статистично значуща ( $p < 0,05$ ) різниця між показниками двох груп (ТМФ).

Хворі 1-ї групи достовірно частіше відзначали зменшення загальної слабкості, шуму у вухах, дратівливості. У пацієнтів 2-ї групи частіше, ніж у хворих 1-ї, спостерігалось зменшення головного болю, але різниця не була достовірною. Слід зазначити, що відсоток пацієнтів, які не відзначали поліпшення стану, був більшим у 2-ї групі. Негативного впливу або побічних дій лікування не зафіксовано у жодного хворого.

У хворих 1-ї групи після лікування достовірно частіше спостерігалось зменшення амплітуди горизонтального ністагму і тремору пальців рук, більш чітке виконання координаторних проб. Збільшення стійкості у позі Ромберга також частіше реєстрували у хворих 1-ї групи, але воно не було достовірним порівняно з 2-ю групою. Поліпшення вимовлення складних фонемних конструкцій завдяки зменшенню дизартрії виявлено лише у 5 хворих 1-ї групи. Відсутність істотних змін у неврологічному статусі після проведеного курсу лікування частіше відзначали серед хворих 2-ї групи, але різниця між групами не була статистично достовірною.

Після проведеного лікування спостерігали позитивні зміни судин очного дна у пацієнтів обох груп. Менш повнокровними вени сітківки були у 21 хворого 1-ї групи і у 19 — 2-ї групи. Помітно зменшився або зовсім не виявлявся ангіоспазм у 20 пацієнтів 1-ї групи і лише у 7 — 2-ї ( $p < 0,05$ , ТМФ). Незмінним залишився спастичний стан судин у 14 хворих 2-ї групи.

Проведене лікування, за даними УЗДГ сприяло поліпшенню мозкового кровообігу. Про це свідчить зростання максимальної та середньої швидкості кровотоку, особливо в судинах вертебрально-базиллярного басейну. Приріст мозкового кровотоку коливався від 8 до 25 % і був більш значущим у пацієнтів 1-ї групи.

Динаміка ЕЕГ-змін була менш помітною, можливо, внаслідок рутинності її аналізу. Разом з тим, майже у половини хворих обох груп після лікування зафіксовано збільшення амплітуди основних ритмів.

За результатами тесту MMSE усі пацієнти мали порушення когнітивних функцій (табл. 3). Переважно це були легкі порушення (переддементні та легкого ступеня деменції).

При повторному нейропсихологічному MMSE тестуванні після курсу лікування у хворих обох груп визначено збільшення сумарної кількості балів, у середньому на 1—2 бали. При порівнянні парних виборок статистично достовірних змін у динаміці лікування не зафіксовано, але кінцевий рівень виявився вищим у хворих 1-ї групи.

За даними FAV тестування виявлено до лікування помірне зниження показників. Після лікування дещо вищими були показники у хворих 1-ї групи, але різниця виявилася статистично недостовірною. Вихідна і кінцева величини балів тесту малювання годинника були практично однаковими в обох групах. Під час проведення тесту за таблиця-

Т а б л и ц я 3

## Результати MMSE тесту в обстежених хворих на екзогенну енцефалопатію

Ступінь когнітивних порушень	Бали	1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 28)
Переддементні когнітивні розлади	24—27	10	8
Деменція легкого ступеня	20—23	16	17
Деменція помірного ступеня	11—19	4	3

Т а б л и ц я 4

## Результати нейропсихологічного тестування до і після лікування (середні значення балів)

Показник	1-ша група (n = 30)				2-га група (n = 28)			
	MMSE	FAB	Годинник	Шульте	MMSE	FAB	Годинник	Шульте
До лікування	23,5	12,1	8,2	13,5 <sup>#</sup>	23,0	12,8	8,1	13,6
Після лікування	24,9*	13,1	8,5	14,4**	23,8*	12,9	8,2	13,6*
Різниця	1,4*	1,0	0,3	0,9	0,8*	0,1	0,1	0

\* Статистично значуща ( $p < 0,05$ ) різниця між показниками двох груп (ТМФ).

<sup>#</sup> Статистично значуща ( $p < 0,05$ ) різниця між показниками однієї групи до і після лікування (КЗ).

ми Шульте у пацієнтів обох груп спостерігався формальний характер виконання, неадекватність, апатичність або запальність. Достовірно кращі результати після лікування були у хворих 1-ї групи. Динаміку результатів нейропсихологічного тестування після лікування наведено у табл. 4.

## Висновки

Таким чином, на тлі застосування Фезаму і Неуробексу протягом місяця у хворих з екзогенною енцефалопатією відзначено позитивну динаміку клініко-електрофізіологічних та нейропсихологічних характеристик. Терапія комбінацією кількох препаратів (вінпоцетину, вітамінів групи В і малих доз пірацетаму) також дає позитивний ефект, але за меншою кількістю параметрів.

За умови прийому Фезаму і Неуробексу хворі частіше відзначають позитивний ефект — зменшення загальної слабкості, шуму у вухах, дратівливості. Об'єктивно у них виявляється більш помітна

динаміка у вигляді зменшення амплітуди ністагму, кращого виконання координаторних проб, зменшення тремору пальців рук і дизартрії.

Проведене лікування сприяє позитивним змінам з боку судинної системи. Після курсу комбінованих препаратів помітно зменшується ангіоспазм на очному дні, приріст мозкового кровотоку, за даними УЗДГ, становить від 8 до 25 %.

За допомогою нейропсихологічного тестування у хворих виявлені певні особливості психічних реакцій — формальність при виконанні тестів, неадекватність, апатичність або запальність. Відзначено позитивний вплив комбінованих препаратів на когнітивні порушення.

У практичній медицині може бути рекомендовано поєднане використання Фезаму та Неуробексу у хворих з екзогенною енцефалопатією (алкогольна деменція) завдяки достатній ефективності, безпечності, більш зручному вживанню і доступності за ціною препаратів.

## Література

1. Батишева Т., Артемова І., Вдовиченко Т. та ін. Хронічна ішемія мозку (дисциркуляторна енцефалопатія): механізми розвитку та деякі напрями сучасного комплексного лікування // Ліки України.— 2004.— № 11.— С. 79—83.
2. Болезни нервной системы / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Шульмана.— М.: Медицина, 2003.— Т. 1.— С. 118—119.
3. Віничук С. М., Ілляш Т. І. Дисциркуляторна енцефалопатія: клініка, діагностика, лікування // Діагностика та лікування.— 2003.— № 3.— С. 15—20.
4. Волошин П. В., Мінко О. І., Лінський І. В. та ін. Епідеміологічна ситуація, що склалася внаслідок розповсюдження залежності від психоактивних речовин в Україні // Укр. вісн. психоневрол.— 2001.— Т. 9, вип. 3.— С. 7—9.
5. Гладун Г.С. Державна політика охорони здоров'я в Україні.— Тернопіль: Економічна думка, 2005.— 661 с.
6. Жабедов Г.Д., Сидорова М.В. Вплив препаратів Фезам і Неуробекс на функції зору при високій ускладненій міопії // Ліки України.— 2006.— № 102.— С. 74—77.
7. Кабанов А., Бойко А., Єськіна Т. та ін. Хронічні форми порушення мозкового кровообігу: сучасна терапія // Ліки України.— 2004.— № 10.— С. 81—83.
8. Колосова Т., Головченко Ю. Використання комбінованого препарату Фезам у комплексному лікуванні пацієнтів із вегетативно-судинною дистонією // Ліки України.— 2005.— № 12.— С. 46—49.
9. Морозов Г. В. Алкоголізм.— М.: Медицина, 1983.— 432 с.
10. Морозова О., Ярошевський О., Климівич Л. Лікування хронічного вертеброгенного болювого синдрому шийно-плечової локалізації з використанням препарату неуробекс // Ліки України.— 2005.— № 11.— С. 84—86.
11. Скоріч П.Г. Нервові хвороби: Підручник. Ч.1.— Львів, 2000.— 795 с.
12. Этин Г. М. Лечение алкоголизма.— М.: Медицина, 1990.— 416 с.
13. Юнда Л., Оніщенко Е. Патогенез і терапія алкогольної залежності // Ліки України.— 2004.— № 12.— С. 73—76.
14. Anthony J.C., Le Resche L., Niaz U. Limits of the mini-mental state' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients // Psychol. Med.— 1982.— Vol. 12.— P. 397—408.
15. Folstein M.F., Folstein S., McHugh P.R. Mini-mental state. A Practical method of draging cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res.— 1975.— Vol. 12.— P. 189—198.
16. Hoyer S. Memory function and brain glucose metabolism // Pharmacopsychiatry.— 2003.— Vol. 36 (Suppl. 1).— P. 62—67.
17. Nelson A., Fogel B.S., Faust D. Bedside cognitive screening instruments: A official assessment // J. Nerv. Ment. Dis.— 1986.— Vol. 174.— P. 73—83.

Л.И. СОКОЛОВА, А.В. КОСТОВЕЦКИЙ, Н.В. СКРИПКА, О.А. ХОМЯЧУК

## Применение Фезама и Неуробекса в лечении больных с экзогенной энцефалопатией

**Цель** — определить эффективность сочетанного применения Фезама и Неуробекса и сравнить ее с результатами традиционного комплексного лечения больных с экзогенной энцефалопатией.

**Материалы и методы.** Обследовано 58 больных с экзогенной энцефалопатией с признаками деменции. Средний возраст —  $(38,5 \pm 3,4)$  года. Проводилось ультразвуковое доплерографическое исследование интра- и экстракраниальных сосудов головного мозга (УЗДГ), электроэнцефалография, нейропсихологическое тестирование. Больные были разделены на две группы. Первая — 30 пациентов, которые в течение месяца принимали Фезам и Неуробекс. Вторая — 28 человек, которые принимали винпоцетин, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и малые дозы пирацетама (12 больных).

**Результаты.** После проведенного лечения наблюдалась положительная динамика субъективного и объективного состояния пациентов обеих групп. Больные 1-й группы достоверно чаще отмечали уменьшение общей слабости, шума в ушах, раздражительности. У них достоверно чаще наблюдалось уменьшение амплитуды горизонтального нистагма, тремора рук и дизартрии, более четкое выполнение координаторных проб после лечения. Полнокровие вен глазного дна уменьшилось у 21 больного 1-й группы и у 19 — 2-й, ангиоспазм — у 20 пациентов 1-й группы и у 7 — 2-й ( $p < 0,05$ ). Проведенное лечение способствовало улучшению мозгового кровообращения по данным УЗДГ с возрастанием максимальной и средней скорости кровотока, особенно в сосудах вертебрально-базиллярного бассейна, с приростом мозгового кровотока от 8 до 25 %, который был более существенным у пациентов 1-й группы. Отмечено положительное влияние комбинированных препаратов на когнитивные функции.

**Выводы.** На фоне применения Фезама и Неуробекса в течение месяца у больных с экзогенной энцефалопатией отмечена положительная динамика клинико-электрофизиологических и нейропсихологических характеристик. Терапия комбинацией винпоцетина, витаминов группы В и малых доз пирацетама также дает положительный эффект, но по меньшему количеству параметров. Она менее удобна в употреблении.

**Ключевые слова:** экзогенная энцефалопатия, лечение, Фезам, Неуробекс.

L.I. SOKOLOVA, O.V. KOSTOVECKY, N.V. SKRYPKA, O.A. HOMJACHUK

## Phezam and Neurobex therapy in patients with exogenous encephalopathy

**Purpose** — to determine efficiency of Phezam and Neurobex combined application and to compare it with results of traditional therapy of patients with exogenous encephalopathy.

**Methods and subjects.** The examination of 58 patients aged  $38.5 \pm 3.4$  years with exogenous encephalopathy was carried out. The ultrasound dopplergraphical examination (UDGE) of intra- and extracranial cerebral vessels, electroencephalography, neuropsychologic testing were carried out. Patients were divided into two groups. The first group consisted of 30 patients who were taking Phezam and Neurobex during a month. The second group consisted of 28 patients who were taking vinpocetin, vitamins B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and small dose of piracetam (12 patients).

**Results.** Positive dynamic of subjective and objective state after treatment was observed in both groups. Patients of the first group had general asthenia, tinnitus and irritability decrease. Diminution of nystagmus horizontal amplitude, hands tremor and dysarthria was noticed. They demonstrated more exact accomplishment of coordination tests. The plethora of eyeground veins decreased in 21 patients of the first group and in 19 patients of the second group. Vasomotor spasm decreased in 20 patients of the first group and in 7 patients of the second group ( $p < 0.05$ ). According to UDGE the cerebral circulation of the blood was improved due to this treatment. There was noticed the maximal and average blood flow speed increasing, especially in vessels of vertebral-basilar region, with the growth of cerebral blood flow by 8—25 %, which was more marked in patients of the first group. Positive influence of medications on cognitive functions has been determined.

**Conclusions.** Against a background of Phezam and Neurobex intake during a month patients with exogenous encephalopathy have demonstrated positive dynamic of clinical, electrophysiological and neuropsychological characteristics. The combination of vitamins, vinpocetin and piracetam has also showed positive results, but by less number of characteristic. It is less comfortable in application.

**Key words:** exogenous encephalopathy, treatment, Phezam, Neurobex



Л.П. ТЕРЕЩЕНКО

Институт неврологии, психиатрии и наркологии  
АМН Украины, Харьков

## Оценка эффективности препарата Гилоба фитосомы в терапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью

**Цель** — изучение клинической эффективности препарата Гилоба фитосомы у пациентов, страдающих хроническими нарушениями мозгового кровообращения, в сравнении с плацебо в параллельной группе после 12 недель приема препарата и подтверждение его переносимости и безвредности.

**Материалы и методы.** Проведенное исследование являлось рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. В исследовании приняли участие 147 больных с цереброваскулярными нарушениями, которых распределили на две группы методом случайного подбора. В течение 12 недель пациенты первой группы получали препарат Гилоба фитосомы, второй — плацебо. Дозировка препарата — 1 капсула 3 раза в день во время приема пищи.

**Результаты.** Показано, что препарат Гилоба фитосомы является эффективным средством лечения больных с хроническими цереброваскулярными нарушениями. Терапевтический эффект препарата проявляется уже в конце 3-й недели терапии. Наблюдается регресс болевых ощущений, вегетативных, клинико-патологических нарушений, что создает условия для обратного развития других клинических проявлений. Препарат хорошо переносится больными и не вызывает побочного действия.

**Выводы.** Полученные результаты позволяют рекомендовать применение препарата Гилоба фитосомы в амбулаторных и стационарных условиях неврологического и соматического профиля.

**Ключевые слова:** цереброваскулярная патология, Гилоба фитосомы, терапевтический эффект.

Цереброваскулярная патология является одной из наиболее распространенных в современном мире. С каждым годом в нашей стране наблюдается неуклонное увеличение количества цереброваскулярных заболеваний за счет хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК) [5, 8]. На развернутых стадиях это патологическое состояние приводит к тяжелым нарушениям, ограничивающим функциональную активность больных, поэтому большое значение имеют ранняя диагностика цереброваскулярной недостаточности и поиск новых лекарственных средств, которые могли бы приостановить или замедлить прогрессирование патологического процесса [9].

К настоящему времени в целом сформировано представление о многофакторном механизме развития сосудистой мозговой недостаточности

[1, 3]. Однако ни один из факторов риска не может полностью объяснить выраженность неврологических нарушений или характер течения заболевания, что подтверждает сложность механизмов возникновения и прогрессирования хронической сосудистой мозговой недостаточности [2, 11, 13]. Многочисленные нейробиологические исследования, посвященные изучению механизмов патогенеза при недостаточности мозгового кровообращения, значительно расширили понимание закономерностей нарушений энергетического метаболизма, оксидантных повреждений [10, 12]. При хронической ишемии мозга возникает каскад биохимических процессов: нарушение мембранной целостности и ионного транспорта, прогрессирующий протеолиз, расстройства функционального взаимодействия нейромедиаторов, индукция

апоптоза, що, в кінцевому підсумку, призводить до гібельної популяції нервових кліток [6, 14].

Поскольку в розвитку захворювання основну роль грають порушення церебральної та загальної гемодинаміки, метаболізму мозку, реологічних властивостей крові, лікування даного контингенту пацієнтів повинно бути спрямоване на корекцію цих порушень, а також купірування неврологічних та нейропсихологічних синдромів. Внаслідок багатоконпонентності патогенезу ХНМК виникає необхідність в застосуванні великої кількості лікарських засобів, впливаючих на різні ланки захворювання, що призводить до поліпрагмації та нерідко супроводжується ускладненнями.

Значительная распространенность хронических цереброваскулярных заболеваний, в том числе и среди лиц молодого возраста, рост аллергизации населения, наличие нежелательных побочных эффектов при применении фармакологических препаратов, увеличение их стоимости обуславливают актуальность широкого использования в медицинской практике лекарственных препаратов натурального происхождения. Содержащиеся в них биологически активные вещества оказывают наиболее благоприятное комплексное действие на организм человека.

Наиболее эффективными в лечении цереброваскулярных нарушений являются препараты, в состав которых входит экстракт *Ginkgo biloba* [7], содержащий биологически активные флавоноидные гликозиды и терпеновые лактоны — гинкголиды А, В, С, билобалиды и др., оказывающие благоприятное воздействие на некоторые звенья патогенеза сосудистой мозговой недостаточности [4]. Так, имеются экспериментальные данные о том, что гинкголиды уменьшают вязкость сыворотки крови, улучшая тем самым ее реологические свойства и микроциркуляцию, ингибируют дегрануляцию нейтрофилов и тромбоцитов, предохраняют нейронные мембраны от гипоксического повреждения, обусловленного процессами свободнорадикального окисления. Известны также результаты положительного применения экстракта гинкго с целью предупреждения развития неврологических дефектов, отека головного мозга и смерти вследствие церебральной ишемии. Было показано, что пероральное применение экстракта гинкго в дозе 30 мг/(кг·сут) способствует увеличению выживаемости нейронов и предупреждает развитие гипокампальной нейродегенерации в условиях церебральной ишемии. Защитные эффекты гинкго обусловлены антиоксидантными свойствами флавоноидов, антиишемической активностью гинкголидов и действием билобалида, предохраняющего от нарушений респираторную функцию митохондрий. Уменьшению отека головного мозга способствуют улучшение кровообращения и тканевого дыхания и диуретические свойства экстракта гинкго. Утилизация глюкозы увеличивается (восста-

навливается), если ее потребление снижено, например при ишемии или гипоксии.

С влиянием на обмен моноаминов — норадреналина, дофамина, серотонина — связывают антидепрессивные свойства препаратов гинкго. Ноотропное действие обусловлено способностью экстракта гинкго повышать чувствительность гипокампальных М-холинорецепторов, активировать центральные холинергические системы, что, в свою очередь, можно объяснить антиоксидантным действием препарата. Гинкго повышает эффективность распространения информации по нервной системе, препятствуя разрушению нейротрансмиттеров и стимулируя их высвобождение.

Вышеперечисленные механизмы ведут к улучшению функций мозга, что проявляется восстановлением памяти и способности логически мыслить, поднятием жизненного тонуса, снижением времени реакций, улучшением речи и т. п. Экстракт гинкго снижает метеочувствительность, оказывает антидепрессивное действие.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что вещества, содержащиеся в экстракте гинкго билоба, оказывают разнонаправленное положительное воздействие на организм, что объясняет эффективность содержащих его препаратов в лечении цереброваскулярных нарушений.

Одним из хорошо зарекомендовавших себя препаратов, содержащих в своем составе экстракт гинкго билоба, представленных на украинском фармацевтическом рынке, является препарат Гилоба фитосомы производства компании «Mega Lifesciences» (Таиланд и Австралия).

Препарат содержит в своем составе 40 мг стандартизованного экстракта гинкго билоба и 75 мг фосфолипидов. Гилоба фитосомы производится с использованием новейших технологий, что подтверждено Международным сертификатом. Фитосомальная технология позволяет повысить биодоступность препарата за счет абсорбции фитосом в кишечнике путем диффузии. Фитосомы гилобы имеют сходство с мембраной энтероцита, что позволяет увеличить эффективность проникновения препарата в ткани. Мягкая желатиновая капсула защищает содержимое от действия соляной кислоты в желудке, увеличивая биодоступность на 30 %. Препарат назначается по 1 капсуле 3 раза в день и показан для лечения нарушений памяти и концентрации внимания, в комплексной терапии хронических расстройств мозгового кровообращения, деменций, последствий острого нарушения мозгового кровообращения, травматических повреждений головного мозга, сопровождающихся головокружением, шумом в ушах, ухудшением памяти и способности к концентрации внимания, вегетативными расстройствами.

Препарат обладает ноотропным, вазорегулирующим и антигипоксическим эффектами и оказывает комплексное действие на сосуды и клетки

головного мозга: снимает спазм и уменьшает выраженность реакции церебральных сосудов на биогенные вазопрессорные вещества, восстанавливает кровоснабжение головного мозга, релогические свойства крови, улучшает обменные процессы, энергетический потенциал, повышает устойчивость клеток головного мозга к кислородному голоданию.

**Цель работы** — изучение клинической эффективности препарата Гилоба фитосомы у пациентов, страдающих ХНМК, в сравнении с плацебо в параллельной группе после 12 недель приема препарата и подтверждение переносимости и безвредности исследуемого препарата.

### Материалы и методы

В ходе работы обследовано 147 больных с ХНМК: из них 84 — с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК) и синдромом вегетативной дисфункции (СВД) и 63 — с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I и II стадии, которые методом случайного подбора были разделены на две группы (основная — 102 пациента, принимавших Гилоба фитосомы, и контрольная — 45 больных, получавших плацебо), средний возраст обследованных пациентов составил 56,3 года. У 77,5 % больных хронические расстройства мозгового кровообращения обусловлены атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга в сочетании с артериальной гипертензией.

Анализ эффективности препарата проводили с помощью использования комплекса методов: клинико-неврологического, лабораторного (клиничес-

кий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови), нейропсихологического (тестирование с помощью многопрофильного опросника личности ММРІ, корректурной пробы Бурдона, теста Шульте, исследование непосредственной и ассоциативной памяти), психометрической оценки параметров качества жизни и адаптации по опроснику К. Роджерса, Р. Даймонда. Особое внимание уделялось динамике болевых ощущений, диссомний, вегетативных расстройств с математической обработкой сердечного ритма с помощью компьютерной программы «Оптима 870», 5 стандартных кардиоваскулярных тестов, табличным методом Центра вегетативной патологии, исследованию температуры нижних конечностей.

Длительность наблюдения составила 12 недель. Оценка состояния больных проводилась до лечения, а также в конце каждого месяца терапии.

Статистический анализ осуществляли с помощью критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

У всех пациентов ведущим симптомом была головная боль разной степени интенсивности, а также чувство тяжести, шум в голове, головокружения, снижение памяти, внимания, изменения настроения, повышенная раздражительность, утомляемость. В результате клинико-неврологического обследования выявлены следующие клинические синдромы: у 40 % больных — ликворно-гипертензионный, у 56 % — ликворно-венозной дисциркуляции, у 92 % — вестибуло-атактический, у 64 % — пирамидной недостаточности, у 44 % — подкорковый, у 4 % — бульбарный (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

**Динамика изучаемых симптомов у обследованных больных под влиянием курсового приема препарата Гилоба фитосомы, %**

Симптом	До лечения		Через 30 дней лечения		В конце курса лечения	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Цефалгии	88	100	67	88	28	54
Головокружение	88	97	52	82	20	54
Шаткость при ходьбе	20	68	14	62	4	48
Ощущение тяжести в голове	64	54	31	48	20	45
Шум в голове	64	51	48	48	28	41
Вегетативные расстройства	84	88	35	68	13	48
Гипергидроз	22	20	11	26	0	25
Сердцебиение	46	48	20	31	4	28
Перебои в области сердца	51	42	26	37	2	34
Нарушения сна	93	94	26	68	8	48
Снижение работоспособности	100	100	37	60	11	48
Снижение концентрации и внимания	93	88	11	77	4	42
Раздражительность	97	100	24	68	4	54
Бессонница	93	94	26	68	8	48
Снижение либидо	15	8	6	8	6	8

Под влиянием проведенной терапии существенно снижались выраженность и частота приступов головной боли, что позволило ряду пациентов отказаться от приема анальгетиков. В значительной степени нивелировались нарушения настроения, раздражительности, утомляемости, шаткости, уменьшалось количество эпизодов головокружений.

Изучение динамики вегетативных расстройств показало, что к концу первого месяца лечения среди больных основной группы только у 46 % сохранялись указанные проявления (по сравнению с 84 % до начала лечения), а к концу терапии — только у 13 % (см. табл. 1). Особенно выраженным был регресс таких проявлений, как сердцебиение и перебои в области сердца. Вегетативные расстройства у больных группы сравнения оказались более устойчивыми к терапии (к концу курса лечения сохранялись у 48 % пациентов).

Под влиянием терапии у больных основной группы регистрировалось восстановление нарушений сна (к концу первого месяца расстройства отмечались у 26 % больных, а к концу курса лечения — у 6 %). Особенно выраженным было обратное развитие расстройств засыпания, частых ночных пробуждений и всех постсомнических расстройств. У пациентов группы сравнения восстановление сна было замедленным и не столь выраженным, как у больных основной группы (к концу курса только у 48,6 %).

Необходимо отметить, что под влиянием терапии с применением препарата Гилоба фитосомы у больных с НПНМК регистрировался значительный гипотензивный эффект, снижение интенсивности головных болей с ( $6,8 \pm 0,48$ ) до ( $1,6 \pm 0,25$ ) балла, головокружений (терапевтический сдвиг ( $76,5 \pm 4,8$  %)), улучшение памяти — на ( $10,9 \pm 1,1$  %) и внимания — на ( $48,1 \pm 4,1$ ) ед. (табл. 2). Отмечались существенные изменения вегетативных показателей пульсоинтервалограммы и показателей тестов на периферическую вегетативную недостаточность. Нарушение качества жизни в этой группе уменьшилось с ( $38,5 \pm 4,8$ ) до ( $21,3 \pm 3,5$ ) балла.

У больных с ДЭ I стадии отмечалось достоверное снижение артериального давления в конце курса лечения, снижение интенсивности головных болей с ( $7,7 \pm 0,44$ ) до ( $1,8 \pm 0,35$ ) балла, головокружений — на ( $72,3 \pm 6,8$  %), повышенной утомляемости, шума в ушах — на 76,8 % и шума в голове — на 68,9 %. Продуктивность памяти и внимания возросла на ( $13,4 \pm 1,2$ ) % и ( $84,5 \pm 8,3$ ) ед. соответственно. Существенно снизилась выраженность периферической вегетативной недостаточности, качество жизни возросло на ( $16,3 \pm 1,5$ ) балла.

Результаты применения препарата в группе больных с ДЭ II стадии были менее выраженными, однако они существенно превышали аналогичные показатели пациентов контрольной группы, которые не принимали препарат. Курсовой прием препарата гилоба фитосомы больными с ДЭ II стадии приводил к уменьшению интенсивности головных

болей с ( $5,3 \pm 0,4$ ) до ( $2,20 \pm 0,38$ ) балла, головокружения — на ( $72,5 \pm 6,3$ ) %, шума в ушах и голове — на ( $64,3 \pm 5,8$ ) %, повышенной утомляемости — на ( $73,5 \pm 6,9$ ) %. Продуктивность памяти и внимания возросла в данной группе на ( $7,1 \pm 0,8$ ) % и ( $42,3 \pm 4,3$ ) ед. соответственно. Значительно увеличилась вариабельность сердечного ритма и уменьшились показатели периферической вегетативной недостаточности. Качество жизни у больных с ДЭ II стадии под влиянием курсового приема препарата Гилоба фитосомы возросло на ( $7,5 \pm 0,8$ ) ед.

Анализ динамики болевых ощущений и парестезий в контрольной группе показал позитивные сдвиги этих симптомов, но регресс клинических проявлений был более медленным и не столь выраженным (к концу 2-го месяца лечения у 54,2 % больных сохранялись болевые ощущения и парестезии).

Под влиянием лечения у пациентов основной группы отмечалось возрастание показателей качества жизни (с 6,6 до 24,4 %) наряду с достоверным уменьшением количества больных с высоким и средним уровнем неудовлетворенности жизнью. У пациентов контрольной группы динамика данных показателей была менее выраженной (количество больных возросло с 14,2 до 20 %).

Анализ динамики лабораторных данных (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови) свидетельствовал об отсутствии изменений параметров крови и мочи под влиянием лечения.

Динамика липидного спектра была прослежена у 112 пациентов после курсового применения препарата. У больных с НПНМК и ДЭ I стадии, которые получали препарат, выявлено достоверное снижение уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой и очень низкой плотности. У этих пациентов зарегистрировано значительное снижение коэффициента атерогенности. В контрольной группе существенных сдвигов в липидном обмене по окончании курса лечения не обнаружено. Это свидетельствует о включении в саногенетический процесс механизмов стабилизации клеточных мембран — одного из универсальных механизмов саногенеза, связанного с системным влиянием препарата на все уровни жизнедеятельности организма.

Результаты оценки эффективности лечения в обеих группах представлены в табл. 3.

У больных основной группы, принимавших препарат, отмечалась высокая терапевтическая эффективность, которая статистически достоверно отличалась от таковой контрольной группы. Случаи возникновения побочных эффектов, появления новой симптоматики, признаков лекарственной несовместимости и индивидуальной непереносимости, неблагоприятных влияний на показатели периферической крови и функции внутренних органов не зарегистрированы. Исследование в запланированном режиме закончили все пациенты. Переносимость препарата Гилоба фитосомы оце-

Таблиця 2

Динамика вегетологических показателей у больных под влиянием курсового лечения препаратом Гилоба фитосомы

Нозология	Группа	До лечения	Через 1 мес лечения	После курса лечения	p
Синдром вегетативной дисфункции	ЧСС, уд/мин				
	Основная	79,9 ± 2,4	70,3 ± 2,3	68,3 ± 2,5	< 0,001
	Контрольная	77,8 ± 2,3	77,4 ± 2,5	75,7 ± 2,5	> 0,05
	АД систолическое, мм рт. ст.				
	Основная	124,0 ± 3,1	114,0 ± 3,5	114,0 ± 3,2	< 0,05
	Контрольная	124,0 ± 2,7	123,0 ± 2,9	119,0 ± 2,8	> 0,05
	АД диастолическое, мм рт. ст.				
	Основная	81,2 ± 2,1	76,0 ± 1,8	75,8 ± 1,7	< 0,01
	Контрольная	80,1 ± 1,9	79,8 ± 1,7	79,3 ± 1,8	> 0,05
Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения	ЧСС, уд/мин				
	Основная	70,4 ± 2,2	64,8 ± 2,0	66,5 ± 2,2	> 0,05
	Контрольная	69,7 ± 2,3	70,1 ± 2,1	68,7 ± 2,5	> 0,05
	АД систолическое, мм рт. ст.				
	Основная	135,0 ± 4,1	123,0 ± 4,5	125,0 ± 4,1	< 0,05
	Контрольная	129,0 ± 4,0	130,0 ± 3,9	126,0 ± 4,1	> 0,05
	АД диастолическое, мм рт. ст.				
	Основная	92,1 ± 2,1	85,0 ± 2,1	83,4 ± 2,2	< 0,005
	Контрольная	89,2 ± 1,9	88,0 ± 2,1	85,3 ± 2,1	> 0,05
Дисциркуляторная энцефалопатия I стадии	ЧСС, уд/мин				
	Основная	75,1 ± 2,3	70,5 ± 2,5	70,1 ± 2,1	> 0,05
	Контрольная	73,3 ± 2,3	73,9 ± 2,1	72,7 ± 2,2	> 0,05
	АД систолическое, мм рт. ст.				
	Основная	160,0 ± 4,5	140,0 ± 4,7	138,0 ± 4,4	< 0,005
	Контрольная	159,0 ± 4,3	158,0 ± 4,1	139,0 ± 3,9	> 0,05
	АД диастолическое, мм рт. ст.				
	Основная	94,3 ± 2,4	87,7 ± 2,3	84,4 ± 2,3	< 0,05
	Контрольная	96,7 ± 2,4	95,1 ± 2,1	90,3 ± 2,2	< 0,05
Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии	ЧСС, уд/мин				
	Основная	83,0 ± 2,4	78,8 ± 2,4	77,1 ± 2,1	> 0,05
	Контрольная	83,5 ± 2,2	83,3 ± 2,3	81,4 ± 1,4	> 0,05
	АД систолическое, мм рт. ст.				
	Основная	165,0 ± 4,3	150,0 ± 4,1	145,0 ± 4,2	< 0,005
	Контрольная	165,0 ± 4,3	165,0 ± 4,3	155,0 ± 4,0	> 0,05
	АД диастолическое, мм рт. ст.				
	Основная	102,0 ± 2,9	92,1 ± 3,0	83,3 ± 3,2	< 0,05
	Контрольная	104,0 ± 2,7	102,0 ± 2,8	93,3 ± 3,3	< 0,05

нена как «хорошая» и «очень хорошая», коэффициент «приверженности лечению» составил 100 %.

### Выводы

Результаты клинического исследования показали высокую эффективность препарата Гилоба фитосомы в лечении больных с ХНМК. Терапевтический эффект проявлялся уже с 3—4-й недели

приема препарата и к концу курса лечения становился стойким и выраженным. При этом наблюдался регресс болевых ощущений, вегетативных расстройств, диссомнических и патологических нарушений. Первыми купировались вегетативные и диссомнические расстройства, что создавало основу для обратного развития остальных клинических проявлений.

Таблиця 3

Клінічна ефективність лікування больних с хронічною цереброваскулярною недостатністю, %

Група		Терапевтичний ефект		
		хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
СВД	Основная	89,5*	10,5	0
	Контрольная	66,7	22,5	11,1
НПМК	Основная	93,3*	6,7	0
	Контрольная	64,3	21,4	14,3
ДЭ I стадії	Основная	82,3*	17,7	0
	Контрольная	62,5	25,0	12,5
ДЭ II стадії	Основная	78,9*	15,8	5,8
	Контрольная	52,6	26,3	21,2

\*  $p < 0,05$  — різниця показателів основної і контрольної груп достовірна.

Фармакологічне діяння препарату Гілоба фітосомы сочетает транквилізуючий і анксиолітичний ефекти, що сприяє удосконаленню загального самопочуття, відновленню показателя якості життя. Регрес клінічних проявлень цереброваскулярної недостатності під впливом курсового прийому препарату Гілоба фітосомы супроводжувався відновленням работоспособності.

Препарат хорошо переносится всеми категориями пациентов, удобен в применении и режиме дозирования, оказывает мягкий, стабильный во времени эффект и не имеет побочного действия.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение препарата Гилоба фитосомы как в виде монотерапии, так и в комплексном лечении ХНМК в амбулаторных и стационарных условиях неврологического и соматического профиля.

## Литература

1. Василенко Ф.И., Лифшиц Ф.И., Макарова Л.Д. К патогенезу инфаркта головного мозга при атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии в пожилом возрасте // Матер. VII Всерос. съезда неврологов.— Н. Новгород, 1995.— С. 85.
2. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Профилактика острых нарушений мозгового кровообращения: теория и реальность // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова.— 1996.— № 5.— С. 5—9.
3. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга.— М., 2005.— 688 с.
4. Громов О.А., Бурцев Е.М., Лиманова О.А. Особенности структурного спектра стандартизованного экстракта гинкго билоба и его антиоксидантная активность // Свободные радикалы и болезни человека.— Смоленск, 1999.— С. 52—56.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.— М., 2001.— 326 с.
6. Ермилов В.В., Капитонова М.Ю. Апоптоз: современные геронтологические и патологические аспекты // Клин. геронтология.— 1997.— № 3.— С. 45—50.
7. Котов С.В., Исаков Е.В., Рябцева А.А. и др. Комплексная терапия хронической ишемии мозга / Под ред. В.Я. Неретина.— М., 2001.— С. 5—32.
8. Мищенко Т.С., Здесенко І.В., Колико О.І. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні // Укр. вісн. психоневрол.— 2005.— Т. 13, вип. 1 (42).— С. 23—26.
9. Одинак М.М., Вознюк І.А. Новое в терапии при острой и хронической патологии нервной системы (нейрометаболическая терапия при патологии нервной системы).— 2001.— 62 с.
10. Одинак М.М., Вознюк І.А. Программированная клеточная гибель — патогенетический механизм дисциркуляторной энцефалопатии // Лечение нервных болезней.— 2002.— № 1 (6).— С. 40—42.
11. Профилактика и лечение инсульта. Рекомендации Европейской инициативной группы по проблеме инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. Приложение «Инсульт».— 2001.— 62 с.
12. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов неврологии // Атмосфера.— 2002.— № 1.— С. 15—19.
13. Шмидт Е.В., Максудов Г.А. Классификация сосудистых заболеваний головного и спинного мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова.— 1971.— № 71.— С. 3—11.
14. Штрыголь С.Ю., Штрыголь Д.В., Назаренко М.Е. Стандартизованный экстракт Гинкго билоба: компоненты, механизм действия, фармакологические эффекты, применение // Провизор.— 2005.— № 4.— С. 22—23.

Л.П. ТЕРЕЩЕНКО

## Оцінка ефективності препарату Гілоба фітосомы у терапії хворих з хронічною цереброваскулярною недостатністю

**Мета** — вивчення клінічної ефективності препарату Гілоба фітосомы у пацієнтів, які страждають на хронічні порушення мозкового кровообігу, порівняно з плацебо у паралельній групі після 12 тижнів прийому препарату і підтвердження його переносності та нешкідливості.

**Матеріали та методи.** Проведене дослідження було рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим. У дослідженні взяли участь 147 хворих з цереброваскулярними порушеннями, яких було розподілено на дві групи методом випадкового підбору. Протягом 12 тижнів пацієнти першої групи отримували препарат Гілоба фітосомы, другої — плацебо. Дозування препарату — 1 капсула тричі на день під час прийому їжі.

**Результати.** Показано, що препарат Гілоба фітосоми є ефективним засобом лікування хворих з хронічними цереброваскулярними порушеннями. Терапевтичний ефект препарату виявляється вже наприкінці 3-го тижня терапії. Спостерігається регрес больових відчуттів, вегетативних, клініко-патологічних розладів, що створює умови для зворотного розвитку інших клінічних проявів. Препарат добре переноситься хворими і не спричиняє побічної дії.

**Висновки.** Отримані результати дозволяють рекомендувати застосування препарату Гілоба фітосоми в амбулаторних та стаціонарних умовах неврологічного та соматичного профілю.

**Ключові слова:** цереброваскулярна патологія, Гілоба фітосоми, терапевтичний ефект.

L.P. TERESHCHENKO

## The estimation of Giloba phytosomas efficiency in treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency

**Purpose** — to study the efficiency of Giloba phytosomas in patients with chronic cerebrovascular insufficiency in comparison with placebo in parallel group after 12 weeks of taking the preparation, and to confirm the endurance and harmlessness of the investigated preparation.

**Methods and subjects.** It was the randomized double-blinded placebo controlled research. 147 patients, divided into two groups, with chronic cerebrovascular insufficiency took part in the research. During 12 weeks the patients of the first group were taking Giloba phytosomas, the second group was given placebo, The dosage was: 1 capsula 3 times a day during eating.

**Results.** It has been expounded that Giloba phytosomas is the effective method of medical treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency. The therapeutic effect of preparation arises after third week of its application and includes the regress of pain, vegetative, clinic and pathological disorders that cause the conditions for reverse development of other clinical manifestations. It is endurable by patients, doesn't cause side effects.

**Conclusions.** The obtained results allow to recommend Giloba phytosomas use in out-patient and in-patient conditions of neurological and somatic type.

**Key words:** chronic cerebrovascular insufficiency, Giloba phytosomas, therapeutic effect.

С.Н. КАНЮС

ОАО «Фармак», Киев

## Головная боль или мигрень?\*

Рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза, критерии диагноза мигрени. Приведены наиболее частые факторы риска мигренозных приступов и возможные их осложнения. Дана сравнительная оценка некоторых групп препаратов, применяемых для купирования приступов мигрени, — селективных и неселективных 5-НТ<sub>1</sub>-агонистов, нестероидных противовоспалительных средств. Подробно представлена информация об отечественном селективном 5-НТ<sub>1</sub>-агонисте — Золмигрене® (ОАО «Фармак»).

**Ключевые слова:** головная боль, мигрень, лечение, Золмигрэн.

Головная боль бывает незначительной, длится несколько минут и проходит самостоятельно или после приема 1—2 таблеток обычных анальгетиков. Но иногда приступы головной боли бывают очень сильными, невыносимо мучительными, приносящими огромные страдания человеку и могут длиться от нескольких часов до нескольких суток и не прекращаться после приема обычных лекарственных средств. Это — мигренозные приступы или мигрень. Приступы интенсивной головной боли лишают пациентов трудоспособности на 2—4 дня, что дает им право на безоговорочное получение больничного листа. Ведь не секрет, что участковые врачи неохотно дают больничный лист при отсутствии повышенной температуры тела. В данном случае, мигрень является исключением.

**Эпидемиология.** Мигренью страдает 12—15 % популяции, женщины в 2—3 раза чаще, чем мужчины, однако у последних интенсивность боли выше. Мигрень, являясь вторым по частоте видом первичной головной боли после головной боли напряжения, возникает в молодом возрасте (до 20 лет). Пик заболеваемости приходится на период от 25 до 34 лет. После наступления климакса у 50 % мигрень проходит, а у остальных интенсивность боли несколько уменьшается. Имеется наследственная предрасположенность. Если приступы мигрени были у обоих родителей, то заболевание встреча-

ется в 60—90 % случаев, если только у матери — в 72 %, если только у отца — в 20 %. Таким образом, мигрень чаще наследуется по женской линии, и наличие семейного анамнеза является важным диагностическим критерием заболевания.

Критерии диагностики мигрени были определены Международным обществом по изучению головной боли в 1988 году:

1. Приступообразная головная боль длительностью от 4 до 72 ч.
2. Головная боль имеет, по крайней мере, две характеристики из следующих:
  - а) преимущественно односторонняя локализация, чередование сторон, реже двусторонняя; пульсирующий характер;
  - б) средняя или значительная интенсивность головной боли (нарушает повседневную деятельность);
  - в) усиление при физической нагрузке;
  - г) наличие хотя бы одного сопровождающего симптома: тошнота, рвота, фонофобия, фотофобия.

Для постановки диагноза мигрень без ауры в анамнезе должно быть не менее 5 приступов, отвечающих перечисленным критериям. Для мигрени с аурой должно быть не менее 2 приступов, соответствующих этим критериям.

\* Семейна медицина, №1, 2007, с. 25—27.

## Классификация первичных головных болей (Международное общество по изучению головной боли)

### Мигрень

1. Мигрень без ауры
2. Мигрень с аурой
  - 2.1. Мигрень с типичной аурой
  - 2.2. Мигрень с пролонгированной аурой
  - 2.3. Семейная гемиплегическая мигрень
  - 2.4. Базилярная мигрень
  - 2.5. Аура без головной боли
  - 2.6. Мигрень с внезапно развивающейся аурой
3. Офтальмоплегическая мигрень
4. Ретинальная мигрень
5. Детские периодические синдромы, которые могут быть предвестниками мигрени или ассоциироваться с мигренью
  - 5.1. Доброкачественное пароксизмальное вертиго у детей
  - 5.2. Альтернирующая гемиплегия у детей
6. Осложнения мигрени
  - 6.1. Мигренозный статус
  - 6.2. Мигренозный инфаркт
7. Мигренозные расстройства, не вошедшие в перечисленную выше классификацию

Мигрень без ауры наблюдается в 80 % случаев. При мигрени с аурой болевую атаку предвещает мигренозная аура. Для мигрени с аурой характерны: полная обратимость симптомов ауры; ни один из симптомов не должен длиться более 60 мин; длительность светлого промежутка между аурой и головной болью должна быть не более 60 мин. Наибольшие сложности возникают при дифференциальной диагностике мигренозной ауры с транзиторными ишемическими атаками. Мигрень с аурой встречается в 20 % случаев (таблица).

**Осложнения мигрени.** К осложнениям мигрени относятся мигренозный статус и мигренозный инсульт. Мигренозный статус — серия тяжелых, следующих друг за другом приступов, сопровождающихся многократной рвотой, со светлыми промежутками не более 4 ч или один тяжелый и продол-

жительный приступ, продолжающийся более 72 ч, несмотря на проводимую терапию. Мигренозный статус требует стационарного лечения. При мигрени с аурой мозговой инсульт возникает в 10 раз чаще чем в популяции. При мигренозном инсульте один или более симптомов ауры не исчезают полностью через 7 дней, при нейровизуализационном исследовании имеется картина ишемического инсульта. Только при мигрени с аурой имеется повышенный риск мигренозного инсульта, поэтому каждый приступ мигрени с аурой должен быть своевременно и эффективно купирован.

**Патогенез мигрени.** Патологические теории мигрени можно разделить на 3 типа: сосудистые теории, неврологические и нейрососудистые, серотонинэргическая теория. Последняя наиболее полно объясняет патогенез мигрени и на ней основано действие современных противомигренозных препаратов. Серотонин (5-гидроокситриптами или 5-НТ) играет иницирующую роль в мигренозной головной боли. Доказательствами является то, что в период приступа мигрени резко падает содержание 5-НТ в тромбоцитах (на 30—40 %), отмечается повышенное содержание в моче продуктов метаболизма серотонина, приступы мигрени могут провоцироваться приемом резерпина, способствующего высвобождению 5-НТ, известные антимигренозные лекарства (эрготамин) взаимодействуют с 5-НТ-рецепторами, внутривенное введение серотонина может облегчить мигренозную атаку. Серотониновые рецепторы 5-НТ имеют широкий спектр действия в организме вследствие наличия многочисленных рецепторов, расположенных в кровеносных сосудах головного мозга и различных частей тела.

Сама мигренозная боль имеет три компонента: вазодилатация, преимущественно интракраниальных сосудов, включающих сосуды твердой мозговой оболочки и большие мозговые артерии; быстро развивающееся нейрогенное (асептическое) воспаление в периваскулярной области; активация центральной тригеминальной системы, а именно спинального тракта тройничного нерва (nucleus tractus caudalis) и его центральных свя-

### Т а б л и ц а

#### Наиболее частые факторы риска развития приступов мигрени (триггеры)

Гормональные	Менструация, овуляция, оральные контрацептивы, гормональная заместительная терапия
Диетические	Алкоголь (сухие красные вина, шампанское, пиво); пища, богатая нитритами; моносодовый глутамат; аспартам; шоколад; какао; орехи; яйца; сельдерей; выдержанный сыр; пропущенный прием пищи
Психогенные	Стресс, послестрессовый период (уикенд или отпуск), тревога, беспокойство, депрессия
Средовые	Яркий свет, сверкающие огни, визуальная стимуляция, флуоресцентное освещение, запахи, изменения погоды
Связанные со сном	Недостаток сна, пересыпание
Разнообразные	Черепно-мозговая травма, физическое напряжение, переутомление, хронические заболевания
Препараты	Нитроглицерин, гистамин, резерпин, ранитидин, гидралазин, эстроген

зей — данное ядро получает импульсы и от верхнешейных нервов, поэтому шейная боль становится частью мигренозного процесса.

**Ствол мозга как генератор мигрени.** Позитронно-эмиссионные исследования показали, что во время мигрени активируется дорзальная область около водопроводного пространства среднего мозга. Эта активность не снижается даже под влиянием суматриптана. Указанные области мозга содержат серотонин-, норадреналин-, эндорфин и ГАМК (гамма-аминомасляная кислота)-эргические системы. Пусковым фактором мигрени является возмущение именно этого комплекса нейрофизиологических взаимодействий в этой области. Резкое высвобождение серотонина ведет к вазоконстрикции сосудов (продромальный период), однако, 5-НТ быстро перерабатывается и выводится из крови, что приводит к вазодилатации и развертыванию приступа головной боли.

**Лечение мигрени.** Доказана эффективность трех классов препаратов: 5-НТ<sub>1</sub>-агонистов, антагонистов допамина, ингибиторов простагландина. 5-НТ<sub>1</sub>-агонисты подразделяются на селективные и неселективные. Все триптановые (суматриптан, золмитриптан, наратриптан, элетриптан, алматриптан и фравотриптан) являются селективными, потому что имеют аффинность (сродство) к группе 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов. Неселективная группа включает эрготамин и дигидроэрготамин (DHE), имеющие широкий спектр аффинностей вне системы 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов. Они также связывают допаминовые рецепторы, чем можно объяснить возникновение или усиление тошноты при использовании этих препаратов. Суматриптан — первый из группы триптанов, введенный в клиническую практику. Выпускается в таблетках по 25, 50 и 100 мг, рекомендуется в начальной дозе 50 мг. В течение 24 ч разрешается прием до 4 таблеток. Таблетки, в отличие от подкожного введения, действуют более медленно (начало через 30 мин). Двухчасовая эффективность составляет около 56—58 %. Золмитриптан в Украине выпускается ОАО «Фармак» под торговой маркой Золмигрэн®. Благодаря своей способности проникать через гематоэнцефалический барьер, препарат оказывает как периферическое, так и центральное действие. Механизмы его влияния, опосредованные через серотониновые рецепторы, включают:

- блокирование нейрогенного воспаления;
- вазоконстрикцию;
- ингибирование деполяризации терминалей тройничного нерва в сосудистой стенке с последующим уменьшением болевой афферентации;
- ингибирование структур ствола мозга, участвующих в перцепции боли.

Золмигрэн® быстро всасывается при приеме внутрь, имея при этом большую биодоступность (40 %) и меньшую эффективную дозу (2,5 мг), чем суматриптан (соответственно 14 % и 100 мг). Мак-

симальная концентрация препарата в крови приходится на период между 2 и 4 часами после его приема внутрь, причем 75 % максимальной концентрации достигается в течение первого часа. У 90 % пациентов Золмигрэн® эффективно снимает мигренозный приступ в течение первых двух часов независимо от фазы приступа. Золмигрэн® применяется для лечения мигрени, как без ауры, так и с аурой, менструально-зависимой мигрени и мигрени «пробуждения», которая характеризуется резистентностью к обычной терапии. Выпускается в таблетках по 2,5 мг. Оптимальная доза Золмигрена®, обеспечивающая наиболее благоприятное соотношение эффективности и переносимости препарата, составляет 2,5—5 мг. Клиническим достоинством препарата является его совместимость с другими антимигренозными средствами. Показано, что повторный прием золмитриптана полезен также и для пациентов с частичным улучшением после первой дозы. Неселективные 5-НТ-агонисты эрготамин, дигидроэрготамин обладают стимулирующим влиянием не только на 5-НТ-рецепторы, но и на допаминовые, адренорецепторы, поэтому при их приеме возможны усиление тошноты, рвоты, повышение артериального давления, коронаророспазм. Начало их действия переменчиво, эффективность применения — только в начале приступа. Инъекционные формы дигидроэрготамина используют при стационарном лечении пациентов с тяжелыми приступами. Эрготамин до сих пор входит в состав комбинированных препаратов, вместе с нестероидными противовоспалительными средствами, в большинстве своем неселективными.

**Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).** Их механизм действия не специфичен, связан с угнетением активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Эффективность снятия головной боли не превышает 45 %. Применяют для лечения приступов легкой и средней тяжести. В последнее время большое внимание уделяется безопасности НПВС и профилактике их возможных побочных эффектов, поэтому для лечения головной боли целесообразно применять селективные ингибиторы ЦОГ-2 — нимесулид (Ремесулид®), мелоксикам (Ревмоксикам®). При применении неселективных НПВС вероятность возникновения НПВС-индуцированных гастропатий, гепатотоксичности, коагулопатий возрастает.

**Профилактическое лечение в межприступный период.** В межприступном периоде лечение проводится больным с частотой атак 2 раза и более в месяц. При этом необходимо курсовое лечение длительностью 2—3 мес. Пациентам, страдающим редкими мигренозными приступами, профилактическая терапия не показана. Основной задачей профилактического лечения является снижение частоты приступов, уменьшение их интенсивности и, в целом, улучшение качества жизни пациентов.

К немедикаментозным методам относят диету с ограничением продуктов, содержащих тиамин; гимнастику с акцентом на шейном отделе позвоночника; массаж воротниковой зоны; водные процедуры; иглорефлексотерапию; постизометрическую релаксацию. Медикаментозное профилактическое лечение индивидуально подбирают каждому пациенту с учетом провоцирующих факторов, сопутствующих заболеваний, эмоционально-личностных особенностей.

Используют  $\beta$ -блокаторы (пропранолол, атенолол и др.); блокаторы кальциевых каналов (нимодипин, верапамил); антидепрессанты (амитриптилин и др.); антагонисты серотонина (метисергид, перитол). У пациентов более старшего возраста хорошие результаты дает применение ноотропных препаратов (пиритинол и др.), при наличии аллер-

гии рекомендуются антигистаминные препараты. Наличие мышечно-тонического или миофасциального синдрома в перикраниальных мышцах и мышцах верхнего плечевого пояса на излюбленной стороне боли обуславливает необходимость назначения миорелаксантов (тизанидин, толперизон), так как активация триггера может провоцировать типичный мигренозный приступ.

Наиболее эффективной профилактикой мигренозной цефалгии является сочетание нелекарственных и лекарственных методов лечения. Эффективное и безопасное купирование мигренозных атак в сочетании с профилактической терапией у пациентов с частыми приступами позволяет в значительной степени улучшить качество жизни пациентов, страдающих этим наследственно обусловленным заболеванием.

## Литература

1. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание.— М.: Медицина, 1997.— 277 с.
2. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Каримов Т.К. Головная боль.— М., 1994.— 286 с.
3. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Мигрень.— М., 1995.— 180 с.
4. Осипова В.В. Лечение суматриптаном мигрени и кластерной головной боли // Журн. невропатол. и психиатр.— 1996.— № 3.— С. 100—104.

С.М. КАНЮС

## Головний біль чи мігрень?

Розглянуто питання епідеміології, патогенезу, критерії діагнозу мігрени. Наведено найчастіші чинники ризику мигренозних нападів і можливі їхні ускладнення. Представлено порівняльну оцінку деяких груп препаратів, які застосовують для усунення нападів мігрени — селективних та неселективних 5-HT<sub>1</sub>-агоністів, нестероїдних протизапальних засобів. Наведено детальну інформацію про вітчизняний селективний 5-HT<sub>1</sub>-агоніст — Золмігрень® (ВАТ «Фармак»).

**Ключові слова:** головний біль, мігрень, лікування, Золмігрень.

S.N. KANUS

## A headache or migraine?

The article concerns with problems of epidemiology, pathogenesis and migraine diagnosis criteria. The most frequent migraine attack risk factors and their possible complications are described. The comparative estimation of some medications which cease migraine attacks is given. They are selective and non-selective 5-HT<sub>1</sub> antagonists, non-steroid antiphlogistic medications. The information about domestic selective 5-HT<sub>1</sub> antagonist — Zolmigraine (Pharmak) is expressed.

**Key words:** headache, migraine, treatment, Zolmigraine.

В.И. КОЗЛОВСКИЙ, С.С. ЧЕРНЯВСКАЯ,  
Т.Л. ОЛЕНСКАЯ

Витебский государственный медицинский университет  
2-я клиническая больница Витебска

## Применение Кавинтона для лечения больных с вегето-сосудистой дистонией, проходящих интенсивное обучение

**Цель** — оценка эффективности применения Кавинтона у больных молодого возраста с вегето-сосудистой дистонией (ВСД) во время интенсивного обучения.

**Материалы и методы.** Обследованы 14 больных с ВСД: 8 — по кардиальному типу и 6 — по гипертоническому. Все получали Кавинтон в дозе 10 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца. В 1-й контрольной группе было 12 пациентов, которые не получали медикаментозного лечения, 2-ю контрольную группу составили 22 здоровых человека.

**Результаты.** После проведенного лечения Кавинтоном в основной группе отмечено снижение как церебральной симптоматики до  $(0,36 \pm 0,13)$  балла ( $p < 0,05$ ), так и кардиальной — до  $0,64 \pm 0,17$  ( $p < 0,05$ ), общевегетативных проявлений болезни — до  $(0,29 \pm 0,13)$  балла. Систолическое артериальное давление во время информационной нагрузки повышалось достоверно меньше, нежели до лечения — до  $(128,9 \pm 4,6)$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Диастолическое артериальное давление достоверно не изменялось.

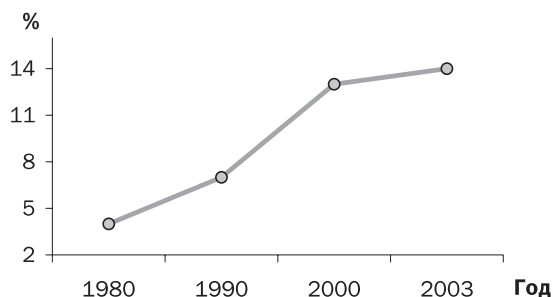
**Выводы.** У молодых людей, страдающих ВСД, продолжающих обучение, Кавинтон способен эффективно уменьшить проявление болезни без снижения способности переработки информации. Кроме этого, отмечена способность препарата предупреждать пиковое повышение артериального давления во время информационной нагрузки.

**Ключевые слова:** вегето-сосудистая дистония, Кавинтон, гемодинамика.

В настоящее время увеличивается количество молодых людей с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы (рис. 1). Причин этому много — от перегрузок, связанных с чрезвычайно насыщенными программами обучения в школах и высших учебных заведениях, до стрессов повседневной

жизни, нарушенной экологии мест проживания. Создается уникальная ситуация, когда пациент проходит интенсивное обучение и практически не может его прервать, так как в этом случае возникает еще больший психологический и физический стресс.

Стандартные программы лечения этой группы больных заключаются в применении комплекса немедикаментозных методов лечения, однако они требуют большого количества времени для физических тренировок, посещения поликлиник и реабилитационных центров. Для этих пациентов более приемлем прием медикаментозных средств. Препараты должны быть высокоэффективными, и при этом не обладать выраженным седативным эффектом, не снижать обучаемость, способность переработки информации. Такие требования существенно ограничивают спектр лекарственных средств для лечения молодых пациентов, продолжающих активную учебу. Этим требованиям наиболее полно соответствует Кавинтон. Он обладает



**Рис. 1.** Рост числа больных молодого возраста с вегето-сосудистой дистонией (В.И. Козловский, 2004)

способностью изолированно усиливать церебральный кровоток путем снижения сосудистого тонуса и улучшения реологических свойств крови. Причем эффект не сопровождается выраженной системной реакцией, нарушением суточного ритма артериального давления (АД). Препарат не обладает седативным действием.

В улучшении церебрального кровотока при лечении Кавинтоном значительную роль играют изменения микроциркуляции. В целом ряде работ показано, что препарат уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает деформируемость эритроцитов и реологические свойства крови.

Эритроциты человека содержат  $Ca^{2+}$ , кальмодулинзависимую циклическую фосфодиэстеразу (Petrov et al., 1998). Блокируя фосфодиэстеразу, винпоцетин повышает способность эритроцитов изменять свою форму, в связи с чем улучшается проходимость крови в капиллярах.

Отсутствие выраженного системного вазодилатирующего эффекта и выраженного снижения АД делает лечение достаточно безопасным и не требующим специального контроля АД. Следует отметить, что Кавинтон может усиливать действие гипотензивных препаратов.

Винпоцетин (Кавинтон) весьма эффективно и избирательно блокирует кальмодулин-зависимую фосфодиэстеразу 1A1 (рис. 2). Также отмечается ряд биологических эффектов: пролиферация гладкой мускулатуры, снижение активности клеток, ответственных за воспаление. У больных со стенозами церебральных сосудов и преимущественно гиперкинетическим типом центральной гемодинамики лечение Кавинтоном приводило к улучшению кровотока в главной церебральной артерии (Ищенко, Корольков, 1998). По данным реоэнцефалографии, отмечено увеличение кровонаполнения в вертебро-базиллярном бассейне, снижение тонуса мелких сосудов, нормализацию венозного оттока (Федорова, 1998). Вазодилатация сосудов головного мозга в определенной мере неравномерна. Исследование влияния винпоцетина, меченного изотопом  $^{11}C$ , на церебральный кровоток у обезьян с помощью эмиссионной томографии проведено В. Gulyas и соавт. (1999). Показано, что наибольшая концентрация винпоцетина и его меченых метаболитов отмечается в таламусе, базальных ганглиях и отдельных зонах коры. Именно в этих зонах наиболее выражены сосудистые эффекты препарата.

Кавинтон снижает вероятность развития вазоспастических реакций не только в церебральных сосудах, но и в других сосудистых зонах. Так, он способен предупредить спазмы почечных артериол, спровоцированные введением рентгенконтрастных веществ (Drescher et al., 1998).

Кавинтон у большинства больных не вызывает значительных изменений АД, у части из них — умеренно его снижает (Гусев и др., 1998; Kawashima et al., 1993). В эксперименте на собаках показано, что Кавинтон избирательно увеличивает церебральный кровоток, практически не изменяя системной гемодинамики (Miyata et al., 1993).

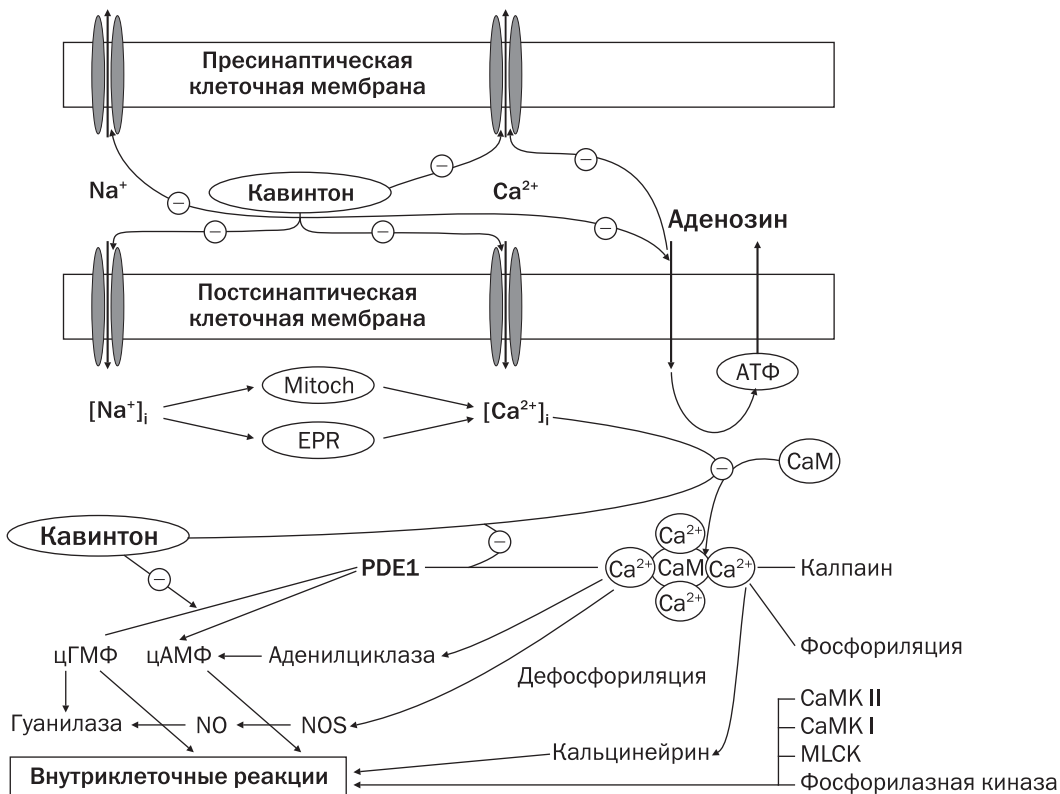


Рис. 2. Предполагаемый механизм нейропротективного действия Кавинтона (В. Kiss, Е. Karpati, 1996)

Несмотря на достаточно хорошую изученность препарата, до настоящего времени не определено, насколько винпоцетин (Кавинтон) эффективен у пациентов молодого возраста, продолжающих активное обучение.

**Цель работы** — оценка эффективности применения Кавинтона у больных молодого возраста с вегето-сосудистой дистонией во время интенсивного обучения.

### Материалы и методы

Обследованы 14 больных с вегето-сосудистой дистонией (ВСД): 8 — по кардиальному типу и 6 — по гипертоническому. Средней возраст — (19,0 ± 1,5) года. Мужчин было 5, женщин — 9. Все они получали Кавинтон в дозе 10 мг 3 раза в сутки в течение одного месяца.

В 1-й контрольной группе было 12 пациентов, которые не получали медикаментозного лечения. Среди них было 5 больных с ВСД по кардиальному и 7 — по гипертоническому типу. Длительность наблюдения также составляла один месяц. Во 2-й контрольной группе было 22 здоровых человека, средний возраст которых — (19,7 ± 1,7) года. Все пациенты — учащиеся вузов.

Регистрировали изменения кардиальной, церебральной и общевегетативной симптоматики, выраженность которой оценивали в баллах: 0 — нет, 1 — умеренная, 2 — выраженная. Исследование АД и информационную пробу (Нечесова и др., 1994) выполняли до и после контрольного срока наблюдения. Материал обработан с помощью пакета статистических программ «Statistica 5,5».

### Результаты и обсуждение

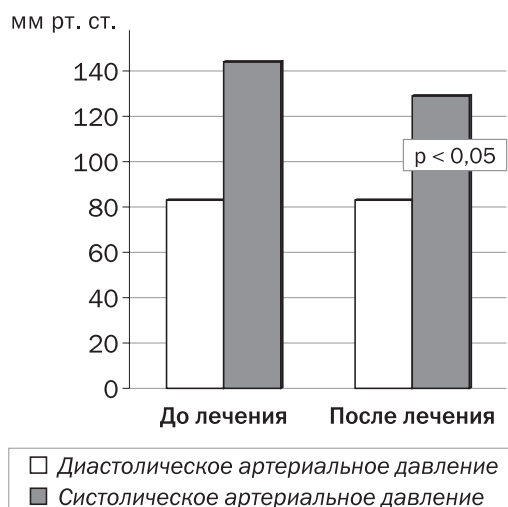
Выраженность проявлений заболевания у пациентов основной группы была следующей: церебральные симптомы — (1,07 ± 0,16) балла, кардиальные — (1,3 ± 0,19) балла, общевегетативные — (0,92 ± 0,13) балла.

Клиническая симптоматика у пациентов 1-й контрольной группы достоверно не отличалась от такой основной группы: церебральная — (1,42 ± 0,15) балла, кардиальная — (1,25 ± 0,21) балла, общевегетативная — (0,92 ± 0,08) балла.

У здоровых людей клинических проявлений не отмечалось, в связи с этим оценка по изучаемым трем шкалам была «0 баллов».

У больных основной группы при использовании информационной пробы коэффициент переработки информации составлял (44,6 ± 0,76) %. АД во время информационной пробы повысилось с (128,9 ± 4,6)/(81,1 ± 3,0) до (144,6 ± 2,7)/(81,4 ± 3,1) мм рт. ст.

У пациентов 1-й контрольной группы результаты обследования достоверно не отличались от таких в основной группе: коэффициент переработки



**Рис. 3.** Результаты лечения Кавинтоном. Изменения артериального давления во время информационного теста

информации — (45,5 ± 0,93) %, исходное АД — (113,8 ± 4,0)/(76,2 ± 2,5) мм рт. ст., после теста — (140,0 ± 2,7)/(84,2 ± 2,7) мм рт. ст.

У здоровых людей коэффициент переработки информации составлял (44,1 ± 1,1) % и достоверно не отличался от данных основной и 1-й контрольной группы. Реакция АД на информационную нагрузку была несколько менее выраженной, чем в основной и контрольной группах: оно повышалось с (118,4 ± 2,4)/(78,9 ± 1,8) мм рт. ст. до (127,5 ± 3,0)/(82,5 ± 2,0) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

После проведенного лечения Кавинтоном в основной группе отмечалось снижение как церебральной симптоматики — до (0,36 ± 0,13) балла ( $p < 0,05$ ), так и кардиальной — до (0,64 ± 0,17) балла ( $p < 0,05$ ), общевегетативных проявлений болезни — до (0,29 ± 0,13) балла. Систолическое АД во время информационной нагрузки повышалось достоверно меньше, чем до лечения, — до (128,9 ± 4,6) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ , рис. 3). Диастолическое АД достоверно не изменялось.

У пациентов 1-й контрольной группы и у здоровых людей достоверных изменений клинической симптоматики за период наблюдения не отмечено.

Таким образом, у молодых людей, страдающих ВСД, которые продолжают обучение, Кавинтон способен эффективно уменьшить проявление болезни, не снижая способность переработки информации. Кроме этого, отмечено свойство препарата предупреждать пиковое повышение АД во время информационной нагрузки.

### Выводы

Кавинтон является эффективным средством лечения молодых пациентов с вегето-сосудистой дистонией, продолжающих интенсивное обучение.

Статья предоставлена представительством «Рихтер Гедеон Рт.» в Украине

## Литература

- Ищенко М.М., Нечай Е.Е. Влияние коргликона и кавинтона на показатели гемодинамики у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга // Врачебное дело.— 1988.— № 5.— С. 53—55.
- Фёдорова Н.В. Эффективность кавинтона при дисциркуляторной энцефалопатии (сравнительное исследование) // Врач.— 1998.— 115.— С. 28—29.
- Gulyas B., Halldin C., Karlsson P., et al. [11C] Vinpocetin agyi felvetele es metabolizmusa majomban: PET vizsgalatok // Orv. Hetil.— 1999.— Vol. 140, N 30.— P. 1687—1691.
- Drescher P., Knes J.M., Madsen P.O. Prevention of contrast medium-induced renal vasospasm by phosphodiesterase inhibition // Invest.— Radiol.— 1998.— Vol. 33, N 12.— P. 858—862.
- Гусев Е.И., Бурд Г.С., Скворцова В.И. Дифференцированная терапия в остром периоде мозгового инсульта // Вестн. интенс. терапии.— 1993.— № 1.— С. 4—9.
- Kawashima Y., Ikemoto T., Horiguchi A. et al. Synthesis and pharmacological evaluation of (nitrooxy)alkyl apovincaminates // J. Med. Chem.— 1993.— Vol. 36, N 7.— P. 815—819.
- Kiss B., Karpati E. Действия, механизм действия винпоцетина // Acta Pharmaceutica Hungarica.— 1996.— Vol. 66.— P. 213—224.
- Miyata N., Yamaura H., Tanaka M. et al. Effects of VA-045, a novel apovincaminic acid derivative, on isolated blood vessels: cerebroarterial selectivity // Life Sci.— 1993.— Vol. 52, N 18.— P. 181—186.
- Petrov V., Fagard R., Lijnen P. Human erythrocytes contain Ca<sup>2+</sup>, calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase which is involved in the hydrolysis of cGMP // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.— 1998.— Vol. 20, N 5.— P. 387—393.

V.I. KOZLOVSKYI, S.S. CHERNYAVSKAYA, T.L. OLENSKYA

### Застосування Кавінтону для лікування хворих з вегето-судинною дистонією під час інтенсивного навчання

**Мета** — оцінка ефективності застосування Кавінтону у хворих молодого віку з вегето-судинною дистонією (ВСД) під час інтенсивного навчання.

**Матеріали і методи.** Обстежено 14 хворих із ВСД: 8 — за кардіальним типом і 6 — за гіпертонічним. Усі отримували Кавінтон у дозі 10 мг 3 рази на добу протягом 1 місяця. У 1-й контрольній групі було 12 пацієнтів, що не одержували медикаментозного лікування, 2-гу контрольну групу становили 22 здорових особи.

**Результати.** Після проведеного лікування Кавінтоном в основній групі відзначено зниження як церебральної симптоматики до  $(0,36 \pm 0,13)$  бала ( $p < 0,05$ ), так і кардіальної — до  $0,64 \pm 0,17$  ( $p < 0,05$ ), загальновегетативних виявів хвороби — до  $(0,29 \pm 0,13)$  бала. Систолічний артеріальний тиск під час інформаційного навантаження підвищувався достовірно менше, ніж до лікування, — до  $(128,9 \pm 4,6)$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Діастолічний артеріальний тиск достовірно не змінювався.

**Висновки.** У молодих людей, які хворіють на ВСД та продовжують навчання, Кавінтон може ефективно зменшити вияви хвороби без зниження здатності переробки інформації. Крім цього, відзначена властивість препарату запобігати піковому підвищенню артеріального тиску під час інформаційного навантаження.

**Ключові слова:** вегето-судинна дистонія, Кавінтон, гемодинаміка.

V.I. KOZLOVSKY, S.S. CHERNJAVSKAYA, T.L. OLENSKAYA

### Application of Cavinton for treatment of patients with vascular vegetative dystonia during hard studying

**Purpose** — to evaluate Cavinton application efficiency for patients with vascular vegetative dystonia (VVD) during hard studying.

**Methods and subjects.** The examination of 8 hypotonic type patients and 6 hypertensive type patients with VVD was carried out. They were given 10 gr of Cavinton 3 times a day during 1 month. In the first focused group there were 12 patients without medical treatment. The second group included 22 healthy people.

**Results.** The decline of cerebral symptomatology by  $0.36 \pm 0.13$  points ( $p < 0,05$ ), cardiac symptomatology by  $0,64 \pm 0,17$  ( $p < 0,05$ ) and general vegetative disease manifestations by  $0.29 \pm 0.13$  points was noticed in the main group after Cavinton treatment. Systolic arterial pressure during the informational load was less increased  $128.9 \pm 4.6$  mm Hg ( $p < 0,05$ ) than before the treatment. Diastolic arterial pressure did not change.

**Conclusions.** Cavinton treatment has demonstrated decline of the disease in patients suffering from VVD without decline of ability to assimilate information. The capacity of medication to prevent the rise of arterial pressure during the informational load is noted.

**Key words:** vascular vegetative dystonia, Cavinton, hemodynamic.

## Когнитивные нарушения при старении

**П**од таким названием 30—31 января в Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием.

Конференция была организована отделом клинической физиологии и патологии нервной системы Института геронтологии Академии медицинских наук Украины и проведена совместно с Министерством здравоохранения, Главным военным клиническим госпиталем Министерства обороны Украины, Ассоциацией по проблемам болезни Альцгеймера, Обществом неврологов г. Киева.

Интерес к проблеме когнитивных нарушений собрал в Доме офицеров более 500 участников. На конференции присутствовали неврологи, психиатры, гериатры, семейные врачи, исследователи и преподаватели практически из всех регионов Украины, а также российская делегация (Московская медицинская академия) во главе с главным неврологом России, академиком Н.Н. Яхно и международный эксперт в области когнитивных нарушений, профессор Амос Корчин (Израиль).

С докладами выступили ведущие специалисты в области когнитивной неврологии Украины, а также делегаты из России и Израйля.

Открыл конференцию директор Института геронтологии, член-корреспондент АМН Украины, профессор В.В. Безруков. С приветственным словом также выступил заслуженный деятель науки и техники Украины, профессор Н.Б. Маньковский.

Научную часть конференции открыл Н.Н. Яхно докладом «Когнитивные нарушения при неврологических заболеваниях». Возможности предупреждение эпидемии деменций был посвящен доклад профессора А. Корчина. Главным неврологом Министерства здравоохранения Украины Т.С. Мищенко (Харьков) был представлен доклад о роли сосудистой деменции в когнитивных нарушениях при старении. В последние годы во всем мире отмечается рост количества больных с сосудистой деменцией, что обусловлено как постарением населения, так и значительным распространением в популяции таких факторов риска сосудистой деменции, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, фибрилляция предсердий и других. В Украине ежегодно регистрируют около 100—110 тыс. новых случаев инсульта, а общее количество пациентов с цереброваскулярной патологией превышает 3 млн человек. Только в течение года после мозговой катастрофы почти у 25 % больных развивается деменция.

Профессор Л.А. Дзяк (Днепропетровск) в своем докладе осветила современное состояние проблемы синдрома умеренных когнитивных нарушений. Данное состояние рассматривается как промежуточное между возрастными изменениями когнитивной сферы и мягкой деменцией. 5-летнее наблюдение за данной категорией пациентов показало, что более чем 40 % из них переходят в более тяжелое состояние — деменцию. Важность современного распознавания данного состояния врачами обусловлена, прежде всего, возможностью более эффективной терапии при синдроме умеренных когнитивных нарушений.

Профессор И.В. Дамулин (Москва) в своем докладе «Смешанная деменция» отметил, что болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция являются наиболее частыми причинами когнитивных нарушений у пожилых. В настоящее время все большее значение придается роли сосудистых изменений при болезни Альцгеймера, а первично-дегенеративных изменений — при сосудистой деменции. Подтверждением этому служат результаты патоморфологических, клинических и нейровизуализационных исследований. В последнее время изменились представления о сосудистых когнитивных нарушениях, включая сосудистую деменцию. Если раньше основное внимание уделялось инсульту как основной причине возникновения сосудистой деменции, то в настоящее время все большее значение придается безинсультным формам сосудистой деменции. При этих вариантах сосудистой деменции нередко отмечается незаметное начало с прогредиентным прогрессированием, а выявляемые при нейровизуализационном исследовании изменения (включая церебральную атрофию) сопоставимы с изменениями при болезни Альцгеймера.

Таким образом, в последнее время представления о соотношении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции коренным образом изменились, и сходство между этими двумя состояниями представляется более значительным, чем это считалось ранее. Возможно, что смешанная деменция является наиболее частой причиной когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста.

Когнитивным нарушениям при цереброваскулярной патологии и их лечению были посвящены доклады профессоров В.А. Парфенова (Москва) и С.М. Кузнецовой (Киев), Л.Ф. Шестопаловой (Харь-

ков), Н.М. Бучакчійської (Запоріжжє), Н.А. Шнайдер (Красноярськ).

В докладах професорів В.В. Захарова (Москва) і С.П. Московко (Вінниця) изложены сучасні представлення про когнітивні зміни при хворобі Паркінсона.

Тесною взаємозв'язку когнітивної і афективної сфер при неврологічних захворюваннях був присвячений доповідь професора Т.Г. Вознесенської (Москва). При неврологічних захворюваннях доволі часто виявляються когнітивні і афективні розлади. Їх диференціальна діагностика звичайно ускладнена. Одна з основних діагностичних проблем пов'язана з тим, що у депресії і деменції існують «перекриваючі», загальні симптоми. Найбільш складні виникають при діагностиці у хворих похилого віку з нейродегенеративними або цереброваскулярними захворюваннями. Мнестико-інтелектуальні розлади при пізній депресії спостерігаються у 25 % пацієнтів. Зокрема, знижується концентрація уваги, швидкість інтелектуальних процесів, прийняття рішень і пам'ять. У 1997 р. з'явилось нове поняття — «сосудиста депресія». Цим терміном стали позначати депресію, причиною якої є цереброваскулярне захворювання. Для даної форми депресії характерні апатія, психомоторна затриманість, ангедонія і порушення когнітивних функцій. Когнітивні розлади починаються з порушення виконавчих функцій: планування, організації, послідовності, абстракції, а також уповільнення швидкості обробки інформації і порушення пам'яті. При цьому для судинної депресії не характерні почуття провини і афективні розлади у родичів. У даний час активно розвивається нова теорія депресії, заснована на ролі стресу в порушенні нейрональної пластичності. Стрес-індукована гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надпочечникової осі з гіперактивністю стовбурових структур, АКТГ, кортизолу призводять до зниження мозкового нейротрофічного фактора, зміні метаболізму фосфоліпідів, чутливості глутаматних NMDA і AMPA-рецепторів з посиленням цитотоксичного

дії на нейрони глутамата і порушенням взаємодії глутаматергічних і моноамінергічних систем. Предполагається, що при довготривалій існуючій депресії саме ці механізми призводять до атрофічних змін у ряді структур головного мозку, найбільш зміни спостерігаються в гіпокампі.

Слід підкреслити, що роботи, присвячені вивченню змін гіпоталамо-гіпофізарно-надпочечникової системи при старінні і її зв'язку з розвитком патології когнітивно-емоційної сфери, вперше в світі були проведені в Інституті геронтології. На основі цих робіт була висунута концепція стрес-вікового синдрому. З розвитком сучасних діагностичних, в першу чергу нейровізуальних і молекулярних, технологій кількість підтверджуючих дану концепцію фактів збільшується.

Конференцію завершив доповідь організаторів конференції: Н.Б. Маньковського, Н.Ю. Бачинської, В.А. Холина, К.Н. Полетаєвої, А.А. Шулькевича (Київ). Н.Ю. Бачинська представила результати дослідницької роботи відділу вікової фізіології і патології центральної нервової системи Інституту геронтології, яким вона керує і який на сьогоднішній день є провідним медичним центром України в області когнітивних порушень у похилому віці. У доповіді були изложены сучасні представлення про когнітивну діяльність при старінні, а також про її зміну при вікзалежній патології — деменції і синдромі помірних когнітивних порушень. Авторами представлені власні дані комплексної діагностики когнітивної сфери у похилому віці з синдромом помірних когнітивних порушень, проведеною на всіх рівнях організації: від молекулярного до системного і організмового. Також у доповіді були представлені алгоритми діагностики когнітивної патології у похилому віці: від вікових змін до синдрому помірних когнітивних змін і деменції.

Більше кількість учасників конференції свідчить про значний інтерес до проблеми когнітивних порушень при старінні.

**В.А. Холин,**  
науковий співробітник відділу вікової  
фізіології і патології нервової системи  
Інституту геронтології АМН України

## Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або 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 персоналізувати 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 цієї 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 цьому 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 у 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», «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 у статті. На зворотному боці ілюстрацій повинні бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel або 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, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у 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.

СПИСКИ 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.**