

Український Неврологічний журнал

№ 1 (6)
2008

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Засновники

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Регістраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

Рекомендовано Вченою радою НМУ
ім. О. О. Богомольця, Київ
Протокол № 6-ВР від 06.03.2008 р.

Журнал внесено до переліку
фахових видань з медичних наук.
Постанова Президії ВАК України № 1-05/9
від 08.11.2007 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. 13,95
Замовлення № 0108N

Редакція

01030, м. 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

www.ukrneuroj.com.ua

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)

М. М. Яхно (Москва)

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)

В. В. Кузнєцов (Київ)

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 (Тернопіль)

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

© УКРАЇНСЬКИЙ НЕВРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ, 2008

© ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2008

4 Вступне слово редактора

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

5 Патогенетическая классификация
острого ишемического инсульта

В.А. ЯВОРСКАЯ, О.Б. БОНДАРЬ, Ю.В. ФЛОМИН

Pathogenetic classification of acute ischemic stroke

V.A. YAVORSKAYA, O.B. BONDAR, Yu.V. FLOMIN

ЛЕКЦІЇ

12 Орофарингеальная дисфагия
у больных дистрофической миотонией

Н.А. ШНАЙДЕР, Е.А. БАХТИНА, Е.А. КОЗУЛИНА, Т.Л. КАМОЗА

Oropharyngeal dysphagia in patients with myotonic dystrophy

N.A. SHNAYDER, E.A. BAKHTINA, E.A. KOZULINA, T.L. KAMOZA

21 Микродискэктомия на поясничном уровне:
показания, техника, результаты

Е.И. СЛЫНЬКО, А.Н. ХОНДА

Microdiskectomy at a lumbar level: indications, technique, results

E.I. SLYNKO, A.H. HONDA

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

32 Агонисты дофаминовых рецепторов (Мирапекс)
в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона

И.Н. КАРАБАНЬ, Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО, Н.В. КАРАБАНЬ,

Т.Н. КАЛИЩУК-СЛОБОДИН, Н.В. КАРАСЕВИЧ

Agonists of dopaminergic receptors (Mirapex) in complex pathogenetic therapy of Parkinson's disease

I.N. KARABAN, Yu.I. GOLOVCHENKO, N.V. KARABAN, T.N. KALISHCHUK-SLOBODIN, N.V. KARASEVYCH

37 Клініко-гемодинамічні та запально-нейроавтоімунні зв'язки
при ішемічному інсульті

Т.М. ЧЕРЕНЬКО

Clinical-hemodynamic and inflammatory-neuroautoimmune connections in acute ischemic stroke

T.M. CHERENKO

42 Первый опыт проведения популяционного регистра инсульта
в Республике Беларусь

С.А. ЛИХАЧЁВ, С.Д. КУЛЕШ

First experience of the stroke population registry in the Republic of Belarus

S.A. LIHACHJOV, S.D. KULESH

48 О целесообразности сочетанного применения нейропротекторов
при острой церебральной недостаточности различной этиологии

В.И. ЧЕРНИЙ, Т.В. ОСТРОВАЯ, И.А. АНДРОНОВА

*The effectiveness of combined neuroprotectors application**under the acute cerebral insufficiency of variable etiology*

V.I. CHERNIJ, T.V. OSTROVAYA, I.A. ANDRONOVA

57 Діагностичне значення С-реактивного протеїну
як маркера асептичного запалення
в гострий період стусу головного мозку

О.В. ТКАЧЕНКО, А.В. ТКАЧОВ

*C-reactive protein: diagnostic significance as a marker of aseptic inflammation**during the acute period of cerebral concussion*

O.V. TKACHENKO, A.V. TKACHEV

62 Ассоциированные взаимосвязи
между показателями деятельности вегетативной нервной системы
и компонентами акустических стволовых вызванных потенциалов
головного мозга у больных гипотиреозом

Т.М. МЕЛЬНИК

*The associated relations between parameters of autonomic nervous system activity and components**of auditory brainstem evoked potentials in patients with hypothyroidism*

T.M. MELNYK

68 Клінічне та електронейроміографічне тестування функції нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу з дистальною симетричною поліневропатією

В.А. ГРИБ

Clinical and electroneuromyographical testing of nerves function in patients with type 2 diabetes mellitus and distal symmetric polyneuropathy
V.A. GRYB

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

74 Пригнічення синтезу глюкокортикоїдів запобігає ранній загибелі нейронів гіпокампа у щурів з експериментальним цукровим діабетом

Ю.В. ЛЕБІДЬ, М.О. ОРЛОВСЬКИЙ, Г.Г. СКИБО

Suppression of glucocorticoid synthesis prevents early death of hippocampal neurons in experimental diabetic rats
Yu.V. LEBID, M.O. ORLOVSKY, G.G. SKIBO

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

80 Цереброваскулярная патология и статины

М.А. ТРЕЩИНСКАЯ, Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО

Cerebrovascular pathology and statins
M.A. TRESHCHYNSKAJA, Yu.I. GOLOVCHENKO

89 Современный взгляд на диагностику и лечение вторичного паркинсонизма

В.В. ПОНОМАРЁВ, А.В. БОЙКО

The up-to date notion of the secondary parkinsonism diagnosing and treatment
V.V. PONOMARJOV, A.V. BOJKO

96 Лікування хворих з нейропатією лицьового нерва, ускладненою нервово-м'язовою контрактурою

В.І. ЦИМБАЛЮК, В.М. ЖДАНОВА, М.В. СПИРИДОНОВА, О.В. ТРИБЕЛЬ

Treatment of patients with facial neuropathies complicated by neuromuscular contractura
V.I. TSIMBALYUK, V.M. ZHDANOVA, M.V. SPIRIDONOVA, O.V. TRIBEL

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

100 Нейрометаболические препараты (Гилоба с фитосомами) в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона

Н.В. КАРАСЕВИЧ, Е.П. ЛУХАНИНА, В.В. ГАРКАВЕНКО, С.Н. НОВИКОВА,
Н.В. КАРАБАНЬ, О.В. СТЕПАНОВА, Н.А. МЕЛЬНИК, М.А. ЧИВЛИКЛИЙ,
И.Ю. КОНОПЛЁВА, Н.М. БЕРЕЗЕЦКАЯ, И.Н. КАРАБАНЬ

Neurometabolic preparations (Giloba with phytosomes) in complex pathogenetic therapy of the Parkinson's disease
N.V. KARASEVYCH, E.P. LUKHANINA, V.V. GARKAVENKO, S.N. NOVIKOVA, N.V. KARABAN,
O.V. STEPANOVA, N.A. MELNIK, M.A. CHIVLIKLIY, I.Yu. KONOPLEVA, N.M. BEREZETSKAYA, I.N. KARABAN

108 Дослідження ефективності комплексного рослинного препарату Церебровітал у лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію

О.В. КОСТОВЕЦЬКИЙ, В.С. МЕЛЬНИК, Н.В. СКРИПКА, Л.І. СОКОЛОВА

Research of a complex vegetative medication Cerebrovital efficiency in treatment of the patients with the discirculatory encephalopathy
A.V. KOSTOVETSKY, V.S. MELNYK, N.V. SKRYPKA, L.I. SOKOLOVA

112 Возможности применения Пантогама в практике невролога

О.Л. БАДАЛЯН, С.Г. БУРД, А.А. САВЕНКОВ, О.Ю. ТЕРТЫШНИК, Е.В. ЮЦКОВА

The possibilities of Pantogam application in neurologist clinical practice
O.L. BADALJAN, S.G. BURD, A.A. SAVENKOV, O.Yu. TERTYSHNYK, E.V. YUTSKOVA

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

117 Пам'яті професора Михайла Михайловича Іщенко

In memory of professor Mykhailo Mykhailovych Ishchenko

119 Пам'яті Володимира Дмитровича Малого

In memory of Volodymyr Dmytrovych Malyy

120 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



Шановні колеги!

Прошло трохи більше року відтоді, як вийшов у світ перший номер «Українського неврологічного журналу». Нове періодичне видання схвально зустріли спеціалісти в галузі неврології, і тепер науковий часопис завойовує широку читачьку аудиторію.

Від першопочатків редакційна колегія запровадила в «Українському неврологічному журналі» високі національні стандарти наукових видань. Тому сьогодні ми можемо повідомити, що згідно з Постановою Президії ВАК України № 1–05/9 від 8 листопада 2007 року журнал внесено до переліку № 19 наукових фахових видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Це відкриває широкі можливості для активної співпраці з молодими дослідниками, лікарями-практиками, співробітниками кафедр вищих медичних навчальних закладів задля якомога ширшого висвітлення результатів науково-дослідницьких робіт у фаховому національному журналі.

Внесення журналу до переліку ВАК України підвищує відповідальність авторів за якість та змістовність інформаційно-аналітичного матеріалу. Водночас члени редакційної ради та колеги, співробітники редакційного колективу раді підтримати авторів і надати їм повноцінну допомогу в рецензуванні та оформленні статей, що сприятиме своєчасному поширенню науково-практичних даних і забезпеченню інформацією лікарів-неврологів та фахівців суміжних спеціальностей.

Стратегія «Українського неврологічного журналу» залишається незмінною. Ми й надалі плануємо широко висвітлювати актуальні проблеми теоретичної та практичної неврології, фундаментальні експериментальні дослідження в галузі нейронаук, перспективні напрямки діагностики та лікування неврологічних захворювань, публікувати лекції та клінічні спостереження. Будемо вдячні за ваші побажання та пропозиції, спрямовані на поліпшення змісту та розширення тематики нашого журналу.

З побажаннями успіхів

головний редактор «Українського неврологічного журналу»,

доктор медичних наук, професор

Л.І. Соколова



В.А. ЯВОРСКАЯ,
О.Б. БОНДАРЬ, Ю.В. ФЛОМИН

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Патогенетическая классификация острого ишемического инсульта

Первое место по распространенности среди неврологических заболеваний принадлежит цереброваскулярной патологии. А в структуре смертности населения Украины она занимает второе место после ишемической болезни сердца. Вследствие широкой распространенности данной патологии, высокого уровня смертности и инвалидизации, обусловленных цереброваскулярными заболеваниями, их диагностика и лечение являются актуальными медико-социальными проблемами. В статье приведены патогенетические классификации: предложенные Институтом неврологических заболеваний и инсульта США, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, Stop Stroke Study TOAST. Показана важность клинико-анамнестических сведений при определении подтипа ишемического инсульта. Правильное определение подтипа ишемического инсульта уже в начальный период заболевания имеет большое значение для прогноза, оптимальной лечебной тактики и выбора профилактических мероприятий.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, классификация, диагностика, подтипы ишемического инсульта.

Глобальный характер проблемы сосудистых заболеваний определяет необходимость междисциплинарной интеграции и объединения усилий представителей фундаментальных наук, государственных и социальных учреждений [29, 35]. Стратегия борьбы с инсультом в Европе предусматривает к 2015 г. снизить 30-дневную летальность до уровня ниже 15 % и обеспечить достижение независимости в быту через 3 месяца от начала инсульта у более чем 70 % выживших пациентов [32, 41].

Инсульт — это клинический синдром, имеющий множество причин [47]. Одним из наиболее перспективных направлений ангионеврологии является изучение гетерогенности популяции больных острым ишемическим инсультом (ОИИ) и показателей, влияющих на исходы инсультов (выживание и восстановление нарушенных функций) [5, 49]. Концепция патогенетической неоднородности ОИИ акцентирует внимание на многообразии причин и механизмов развития ОИИ [6, 7]. Такой подход является основой как успешного ведения больных, так и реализации современной политики борьбы с сосудистыми заболеваниями головного мозга в развитых странах [8].

На ОИИ приходится до 90 % острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в развитых странах и почти 80 % ОНМК в Украине [1, 42]. Около 60 % инсультов связаны с тромбозом, 20 % — с эмболией, примерно 15 % ОНМК имеют геморрагический характер [19]. В 80 % случаев очаговой церебральной ишемии или инфаркта мозга можно выявить окклюзию крупной церебральной артерии, которая может возникать вследствие различных механизмов, у 20 % пациентов заблокированный сосуд обнаружить не удается (чаще всего в таких случаях развитие ОИИ обусловлено поражением перфорирующих микрососудов). Три основные причины — атеротромбоз, эмболия и гипоперфузия — обуславливают развитие абсолютного большинства (95 %) ОИИ. Причинами возникновения остальных случаев ОИИ являются: наследственные заболевания, патология соединительной ткани, диссекции артерий, васкулопатии, метаболические расстройства. До 20 % ОИИ связаны с кардиогенной эмболией, 45—50 % — с атеротромбозом/артерио-артериальной эмболией, 20—25 % — с микроангиопатией. Поражение крупных сосудов у 70 % пациентов приводит к по-

явлению обширных территориальных инфарктов, в остальных случаях формируются небольшие инфаркты. Примерно в 40 % случаев механизм ОИИ неизвестен [47]. Частота ОИИ в каротидном бассейне в 3—4 раза больше, чем в вертебро-базиллярном, что обусловлено анатомическими и физиологическими особенностями [4].

Использование классификации подтипов ОИИ уже в начальный период заболевания является важным условием правильного прогноза, выбора профилактических мероприятий оптимальной лечебной тактики [37]. В практической деятельности врача правильные представления о механизмах ОИИ позволяют дифференцированно подойти к выбору тактики лечебно-профилактических мероприятий [3]. Невролог обязан выяснить причину развившейся церебральной катастрофы, иначе лечение не будет эффективным [15, 44].

Одни из первых попыток классификации ОИИ были предприняты Институтом неврологических заболеваний и инсульта США [10, 11]. Согласно предложенному определению, для кардиоэмболического инсульта (КЭИ) характерны следующие особенности:

- наличие среднего (максимальный диаметр 1,5—3,0 см) или большого (свыше 3 см) очага инфаркта;
- вовлечение коры головного мозга;
- появление симптомов во время физической активности;
- длительность неврологического дефицита более 24 ч;
- идентификация источника эмболов в сердце;
- отсутствие гемодинамически значимого стеноза церебральных артерий.

Для атеротромботического инсульта (АТИ) типичны:

- наличие инфаркта мозга среднего или большого размера на фоне признаков стеноза > 50 % церебральных артерий (по данным ультразвукового дуплексного исследования (УЗДИ), компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ));
- клинические симптомы атеросклероза других отделов сосудистого русла (стенокардия, инфаркт миокарда, перемежающаяся хромота, шумы при аускультации подключичных или бедренных артерий, асимметричность пульса в конечностях);
- отсутствие источника эмболов в сердце.

В 1993 г. была предложена классификация ОИИ, получившая в последующем широкое распространение под названием Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [12]. Согласно данной классификации, различают 5 подтипов ОИИ:

- АТИ — ОИИ вследствие атеросклероза крупных мозговых артерий (large-artery atherosclerosis) при стенозе более 50 % (по данным УЗДИ). Клинически — вовлечение коры (афазия, апраксия, агнозия), подкорки, мозжечка или ствола мозга при

визуализируемом инфаркте размером более 1,5 см, локализация которого соответствует появившемуся дефициту;

- КЭИ — ОИИ при идентификации источника эмболов в сердце с помощью мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) и/или чреспищеводной эхокардиографии;
- лакунарный инсульт (ЛИ) — ОИИ на фоне микроангиопатии с инфарктом размером менее 2 см в бассейне одной из перфорирующих артерий мозга по данным нейровизуализации и при условии низкой вероятности другого механизма инсульта. ЛИ характеризуется лакунарными синдромами: чисто двигательный, чисто сенсорный, сенсомоторный дефицит, атаксический гемипарез и синдром дидартрии-неловкости в руке;
- ОИИ другой установленной этиологии: васкулопатии, коагулопатии;
- ОИИ с неустановленной этиологией (криптогенный) — при регистрации нескольких равновероятных причин, при отсутствии вероятной или достоверной причины после полноценного обследования и в случае, когда необходимое обследование не проведено.

Подтип ОИИ определяли с учетом факторов риска (гипертензия, диабет, курение, заболевания сердца), клинических симптомов и результатов диагностических тестов. Набор тестов включал КТ и/или МРТ, визуализацию сосудов (УЗДИ, транскраниальная доплерография), ЭКГ, эхокардиограмму, исследование крови и аутопсию [33]. Исследователи подчеркивают, что правильная этиологическая классификация ОИИ требует хорошего материально-технического обеспечения, хотя в повседневной практике наибольшее значение имеет распознавание кардиогенных эмболий и выявление поражения крупных экстракраниальных и мелких пенетрирующих артерий [23]. При ретроспективном анализе подтипов ОИИ согласно классификации TOAST на основании историй болезни индекс совпадения мнений различных исследователей был умеренным [38].

По мере совершенствования инструментальных методов исследования выявляли новые потенциальные причины очаговой ишемии мозга, что увеличивало удельный вес группы «ОИИ неустановленной этиологии» и снижало эффективность определения патогенеза ОИИ с помощью критериев TOAST [34]. Например, современная эхокардиография позволяет обнаружить источник эмболов в сердце у 50—70 % пациентов с ОИИ [24]. Более того, у 12 % больных с установленными источниками кардиогенных эмболов и у 22 % — с ЛИ был идентифицирован ипсилатеральный стеноз артерии, превышающий 50 % [46]. Таким образом, возникла потребность в новых исследованиях, которые позволяли бы усовершенствовать алгоритм выделения подтипов ОИИ.

Существует вариант более совершенной классификации ОИИ, основанной на принципах доказательной медицины, — Stop Stroke Study TOAST

(SSS-TOAST), содержащей дополнительные критерии для каждого подтипа ОИИ. Согласно данной классификации, патогенетический механизм ОИИ рассматривают как *достоверный, вероятный или возможный*.

Заключение о том, что ОИИ *достоверно* связан с поражением крупных мозговых артерий, правомерно при выявлении стеноза соответствующей артерии $\geq 50\%$ (предположительно атеросклеротической природы) и отсутствии признаков свежих инфарктов мозга в других сосудистых бассейнах.

Вероятным механизм ОИИ считают в том случае, если у пациента не документирован стеноз артерии, но ранее отмечались ипсилатеральные транзиторные ишемические атаки (ТИА), преходящая монокулярная слепота (amaurosis fugax), нетяжелые инсульты в бассейне соответствующей пораженной атеростенозом артерии в течение последних нескольких недель.

Причину ОИИ расценивают как *возможную*, когда имеется незначительный стеноз артерии ($< 50\%$) и ранее отмечались неоднократные ТИА/эпизоды amaurosis fugax в соответствующем бассейне (в том числе одно преходящее нарушение в течение последнего месяца) либо имеются признаки атеросклеротического стеноза артерии, кровоснабжающей территорию, где возник инфаркт мозга, и нет данных в пользу других причин ОИИ.

Кардиогенная эмболия является *достоверной* причиной ОИИ, если в сердце обнаружен источник эмболов, наличие которого предрасполагает к высокому ($> 2\%$ в год) риску эмболий (тромбы в левых отделах сердца, фибрилляция или трепетание предсердий, слабость синусового узла, инфаркт миокарда в течение последнего месяца, ревматическое поражение митрального или аортального клапана, фракция выброса менее 30% , механические искусственные клапаны, бактериальный эндокардит, папиллярная фиброзластома), а также, с несколько меньшей вероятностью, дилатационная кардиомиопатия, неинфекционный миокардит и миксома левого предсердия.

Кардиоэмболию рассматривают как *вероятный* механизм ОИИ, если имеются признаки системных эмболий (артерии почки, селезенки и других органов), поражение различных сосудистых бассейнов (правый и левый каротидные, каротидные и вертебро-базиллярный), которые возникли за короткий промежуток времени и не связаны со стенозом и атеротромбозом в церебральных артериях, васкулитами, коагулопатиями или нестабильной системной гемодинамикой.

Кардиоэмболия является *возможной* причиной ОИИ в тех случаях, когда имеются источники эмболов в сердце, ассоциирующиеся с низким риском эмболий (кальцификация кольца митрального клапана, открытое овальное окно и/или аневризма межпредсердной перегородки, аневризма левого желудочка без интрамуральных

тромбов, гиперэхогенность левого предсердия и крупная атерома дуги восходящей части или дуги аорты) или когда есть основания подозревать эмболию из сердца или аорты и отсутствуют данные, указывающие на другие механизмы ОИИ.

При отсутствии сведений в пользу ведущих механизмов ОИИ и при выявлении специфических состояний, имеющих явную связь с поражением соответствующей артерии, таких как диссекция, васкулит, тромбофилия, употребление токсических или наркотических веществ, хирургические вмешательства, этиологию расценивают как *обусловленную этими факторами*.

Недавно была предпринята еще одна попытка разработать патогенетическую классификацию ОИИ, в которой, так же как и в классификации TOAST, выделено пять подтипов. Отличием данного варианта от классификации TOAST является обязательное использование КТ или МРТ для подтверждения ишемического типа ОИИ, распространение категории атеротромбоз на пациентов с различной степенью стеноза экстракраниальных и проксимальных сегментов интракраниальных артерий (менее 50% в соответствующей артерии или более 50% — в другой). В данной классификации клинические особенности не учитывали при определении подтипа ОИИ. Использование новой классификации у 200 пациентов с ОИИ позволило уменьшить количество случаев в группе криптогенных ОИИ и в 25% случаев установить иной вероятный механизм заболевания [26].

Недостатком любой классификации причин ОИИ, как правило, является невозможность верификации с помощью патоморфологических исследований, поэтому ценную информацию можно получить при проведении аутопсий у пациентов с ОИИ [16]. Согласно результатам патоморфологического исследования, в большинстве случаев фатальных ОИИ у пациентов без гипертензии отмечается выраженная патология сердца [36], что свидетельствует о возможности церебральной гипоперфузии и заставляет по-иному взглянуть на наиболее вероятные причины ОИИ. Существенную помощь в определении подтипа ОИИ может оказать и алгоритм, анализирующий клинические, инструментальные и лабораторные особенности [24]. Последний компьютерный вариант, представленный в Интернет (<http://ccs.martinos.org>), позволяет надежно оценить подтип ОИИ (совпадение мнений различных исследователей составляет более 85%) [14].

Роль клиничко-anamnestических данных при определении подтипа ОИИ

Тщательное *изучение анамнеза* позволяет не только определить ОИИ как причину неврологического дефицита, но нередко дает основания предположить наиболее вероятную этиологию заболевания [45].

При остром начале заболевания и наличии фокальных симптомов основным дифференциаль-

ним диагнозом ОИИ является геморрагический инсульт. При подостром начале с нарастанием симптомов в течение 48 ч и более на первый план выступают несосудистые заболевания, такие как внутрочерепные объемные образования (опухоли, метастазы), аномалии сосудов, хронические субдуральные гематомы, абсцессы мозга и демиелинизирующие процессы (у больных моложе 50 лет).

Вид деятельности до появления признаков инсульта может указывать на вероятную причину ОИИ: поворот головы или травма шеи может вызвать диссекцию артерий, а значительное физическое усилие — явления «обкрадывания» или парадоксальную эмболию. В таких случаях значительно уменьшается объем необходимого обследования.

ОИИ в 25 % случаев сопровождается головной болью (чаще при заднециркуляторных, чем при переднециркуляторных инфарктах и исключительно редко при лакунарных инфарктах). Диффузная умеренной интенсивности головная боль характерна для лиц, страдающих первичными цефалгиями. Сильная и резкая боль в лобно-височной области с одной стороны, половине лица или шеи в сочетании с ипсилатеральным синдромом Горнера и/или поражением каудальной группы черепных нервов служит довольно надежным отличительным признаком диссекции сонной артерии, в то время как при расслоении позвоночных артерий нередко возникает одно- или двусторонняя боль в затылке [13, 22]. Если при выраженной головной боли патологии экстракраниальных сосудов не выявлено, то следует рассмотреть возможность более редких причин, таких как гемиплегическая мигрень или CADASIL (аутосомно-доминантная церебральная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией). Появление головной боли задолго до развития инсульта дает основание предположить тромбоз венозных синусов черепа и гигантоклеточный артериит.

Судорожные приступы (парциальные, генерализованные) в дебюте ОИИ встречаются довольно редко (< 5 %), поэтому при наличии этого феномена следует, в первую очередь, исключить структурную и инфекционную патологию мозга. Эпилептические припадки ассоциируются с кардиоэмболическими ОИИ, массивными инфарктами и поражением коры [18].

Приступы дрожи в мышцах конечностей одной стороны тела, напоминающие фокальные судорожные приступы, могут быть следствием ТИА в бассейне сонных артерий [31].

Общая слабость, плохое самочувствие, утомляемость за несколько дней или недель до начала инсульта позволяют предположить возможность васкулита, инфекционного эндокардита, декомпенсированной сердечной недостаточности, раковой опухоли, болезни крови или системного воспалительного заболевания.

Боль в груди незадолго до ОНМК может свидетельствовать о перенесенном инфаркте миокарда, расслаивающей аневризме аорты, тромбоэмбо-

лии легочной артерии. У лиц пожилого возраста отсутствие сосудистых факторов риска ОИИ практически не встречается. В этом случае нужно получить информацию о хронических заболеваниях и других причинах, которые могут увеличивать вероятность инсульта [25, 27].

При физикальном осмотре иногда удается обнаружить вероятную причину ОИИ. Так, ишемия сетчатки глаза в сочетании с нарушением функции III, IV и VI пар черепных нервов, а также с болью в глазнице описаны при гомолатеральной окклюзии внутренней сонной артерии [30].

При инсультах стволовой локализации и массивных супратенториальных инфарктах может снижаться уровень бодрствования.

Нарушение сознания и/или головную боль наблюдали в 12—20 % случаев эмболической или тромботической окклюзии крупной мозговой артерии, что очень редко встречается при лакунарном ОИИ [17].

Если общемозговые нарушения значимо преобладают над очаговыми, то диагноз полушарного ОИИ становится сомнительным, необходимо исключить поражение мозга иной природы (травма, энцефалопатии, митохондриальные цитопатии, интоксикации).

Расширенные эписклеральные сосуды на стороне очага могут указывать на активность анастомозов между наружной и внутренней сонными артериями, что часто является следствием проксимального стеноза внутренней сонной артерии [21].

Атеросклероз носит системный характер, поэтому у пациентов с патологией мозговых артерий имеется тенденция к возникновению ишемической болезни сердца и окклюзирующего поражения периферических артерий [40].

Снижение пульсации на артериях верхней конечности с одной стороны может быть проявлением стеноза подключичной или безымянной артерии, в пользу чего также свидетельствуют снижение артериального давления (АД) с той же стороны и характерный шум при аускультации в проекции сосудов. Снижение пульса на нижних конечностях наблюдается при атеросклеротическом поражении периферических артерий, коарктации и других поражениях аорты [48].

При стенозе внутренней сонной артерии на фоне задержки дыхания нередко можно услышать высокочастотные шумы под углом нижней челюсти, хотя в одной трети случаев критического стеноза выслушивание результатов не дает. Чувствительность аускультации в зоне бифуркации сонной артерии с целью выявления критического стеноза составляет 61—76 % [43].

Исследование сердца представляет важные клинические сведения о возможном механизме инсульта, в частности, о наличии источников кардиогенной эмболии (аритмии, пороки, искусственные клапаны). Аритмичный пульс различного наполнения свидетельствует о фибрилляции предсердий [9].

Повышенная температура тела в первые часы заболевания может быть обусловлена инфекцион-

ным эндокардитом или другими инфекциями, воспалительными заболеваниями или миксомой сердца, поэтому всегда заслуживает особого внимания [2].

Ценные сведения, проливающие свет на природу ОИИ, могут быть получены и при осмотре кожи и ногтей [47].

В настоящее время нет «золотого стандарта», позволяющего уточнить причину ОИИ в каждом случае. Сомнения остаются даже после вскрытия, поэтому не удивительно, что у значительной части пациентов ОИИ остается криптогенным. Это связано с тем, что довольно *трудно визуализировать* место окклюзии мозговой артерии, еще сложнее исследовать стенку и просвет всех проксимальных отделов сосудистого русла и почти *невозможно точно установить*, каков был механизм обструкции. Если в острейший период заболевания удастся провести визуализацию сосудов (неинвазивную или инвазивную), то она нередко оказывается нормальной, так как рано произошла спонтанная реканализация [28]. С учетом этого корректнее говорить о более или менее вероятном подтипе ОИИ и вовлеченном сосудистом бассейне. Например, наиболее вероятным диагнозом является кардиоэмболический инсульт, но нарушения могут быть обусловлены также артерио-артериальной эмболией или внутримозговым кровоизлиянием. Поэтому уточнение подтипа ОИИ имеет две важные составляющих: с одной стороны, формулировка и проверка диагностической гипотезы, с другой — сопоставление паттернов.

Диагностическая гипотеза возникает уже при сборе анамнеза заболевания и анамнеза жизни, ее уточнение возможно путем постановки дополнительных вопросов. Например, у пожилого мужчины, который перенес два инфаркта миокарда, страдает перемежающейся хромотой и проснулся утром с левосторонним гемипарезом, наиболее вероятным механизмом развития ОИИ будет тромбоз. В таком случае имеет смысл задать вопрос, имелись ли прежде проходящие двигательные или чувствительные нарушения в левых конечностях (наличие таких расстройств будет веским аргументом в пользу тромбоза). Если наиболее вероятным механизмом ОИИ представляется тромбоз, то следует провести дифференцировку между поражением крупных и мелких сосудов, территориями отдельных артерий. В ситуации с левосторонним гемипарезом наличие гемипареза или анозогнозии позволяет локализовать очаг в правой гемисфере, а нистагма и девиации глаз влево — в стволе мозга [19].

Необходимо сопоставить последовательность событий с известными **временными паттернами инсультов**. Например, если отсутствуют головная боль и высокое АД, максимальная тяжесть симптомов отмечена в дебюте заболевания, но вскоре наблюдается быстрый регресс дефицита, то можно утверждать, что механизм ОИИ связан с эмболией. Сенсорная афазия (Вернике) при отсутствии двигательных расстройств и артериальной гипертензии

в анамнезе служит надежным доказательством эмболической природы ОИИ [39].

Если же симптомы инсульта имели волнообразный характер (появилась неловкость в руке, которая прошла после отдыха, но затем развился гемипарез), следует предположить тромбоз. Подострое начало или ундулирующее течение чаще встречаются при ОИИ лакунарного и атеротромботического характера.

В случаях, когда наблюдается одновременное прогрессирование очагового дефицита и признаков повышенного внутричерепного давления (диффузная головная боль, тошнота, рвота, нарушение сознания), на первый план выходит предположение о внутримозговом кровоизлиянии.

Таким образом, тщательный анализ эволюции симптомов нередко помогает понять их этиологию. В этом плане наиболее показательным является построение схематичного графика течения болезни [20]. Согласно Гарвардскому инсультному регистру (США), пик тяжести нарушений пришелся на начало заболевания у 79 % пациентов с КЭИ, в то время как при АТИ и ЛИ доля больных, у которых сразу развился максимальный дефицит, составила 40 и 38 % соответственно [39]. По данным инсультного регистра в Лозанне (Швейцария), соответствующие показатели составили 82, 66 и 54 % [17].

Заключение

Ведущей причиной смерти и инвалидности, особенно в старшей возрастной группе населения, являются ОНМК. Успехи в понимании патогенеза повреждения головного мозга при ОНМК создают основу для успешного ведения больных и реализации политики борьбы с сосудистыми заболеваниями головного мозга, поэтому создание концепции патогенетической неоднородности ОИИ считается одним из крупных достижений ангионеврологии последних десятилетий.

Важно понимать, что инсульт — это не единое заболевание, а клинический синдром, имеющий множество причин. Исходы первого ОИИ и механизмы повторных инсультов у пациентов с ОИИ неизвестной этиологии очень вариабельны. Из предложенных классификаций ОИИ по этиологии наиболее известна TOAST (1993), согласно которой выделяют 5 этиологических подтипов ОИИ: вследствие атеросклероза крупных мозговых артерий, кардиогенной эмболии, микроангиопатии (лакунарный ОИИ), другой известной причины и ОИИ с неустановленной этиологией (криптогенный ОИИ). В основе диагноза ОИИ лежат клинические и анамнестические сведения, которые нередко дают ценную информацию относительно механизмов ишемии мозга. Использование классификации патогенетических подтипов ОИИ уже в начальный период заболевания является важным условием правильного прогноза, оптимальной лечебной тактики и выбора профилактических мероприятий.

Література

1. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Лекомцева Є.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні // *Международ. неврол. журн.*— 2006.— № 3 (7).— С. 9—13.
2. Долженко М.Н., Поташев С.В., Фролов А.И., Лизогуб С.В. Инфекционный эндокардит: роль трансторакальной эхоплерографической диагностики // *Практична ангиологія.*— 2007.— № 4.— С. 44—51.
3. Золотарев О.В., Луцкий М.А. Анализ течения различных подтипов ишемических инсультов // *Инсульт (прилож. к журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова).*— 2007.— Спецвыпуск.— С. 264.
4. Сейн Д.С., Тул Дж. Кардиогенный инсульт // *Тул Дж. Ф. Сосудистые заболевания головного мозга: Пер. с англ. / Под ред. акад. Е.И. Гусева, проф. А.Б. Гехт.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.— 6-е изд.— С. 347—361.*
5. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации // *Инсульт (Приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова).*— 2007.— Спецвыпуск.— С. 25—27.
6. Сулина З.А. Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь // *Инсульт (приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова).*— 2007.— Спецвыпуск.— С. 36—37.
7. Тул Дж. Ф. Сосудистые заболевания головного мозга: Пер. с англ. / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.— 6-е изд.— 608 с.
8. Фишер М. Трансляционные исследования и развитие терапии острого инсульта // *Инсульт (Приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова).*— 2007.— Спецвыпуск.— С. 82—83.
9. Фоякин А.В., Сулина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте.— СПб: Инкарт, 2005.— 224 с.
10. Ad hoc Committee on Cerebrovascular Disease of the Advisory Council of the National Institute on Neurological Disease and Blindness. A classification of and outline of cerebrovascular diseases // *Neurology.*— 1958.— Vol. 8.— P. 395—434.
11. Ad hoc Committee established by the Advisory Council for the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke. A classification and outline of cerebrovascular diseases II // *Stroke.*— 1975.— Vol. 6.— P. 564—616.
12. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke // *Stroke.*— 1993.— Vol. 24.— P. 35—41.
13. Arnold M., Bousser M.-G. Carotid and vertebral artery dissection // *Practical Neurology.*— 2005.— Vol. 5.— P. 100—109.
14. Ay H., Benner T., Arsava E.M. et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System // *Stroke.*— 2007.— Vol. 38.
15. Barnett H.J.M. Stroke by cause: some common, some exotic, some controversial // *Stroke.*— 2005.— Vol. 36.— P. 2523—2525.
16. Bogousslavsky J. (ed.), Caplan L.R. (ed). Stroke syndromes.— 2nd ed.— Cambridge University Press, 2001.— 770 p.
17. Bogousslavsky J., van Melle G., Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke // *Stroke.*— 1988.— Vol. 19.— P. 1083—1092.
18. Burn J., Dennis M.S., Bamford J. et al. Epileptic seizures after a first ever in a lifetime stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project // *BMJ.*— 1997.— Vol. 315.— P. 1582—1587.
19. Caplan L. Caplan's Stroke: a clinical approach.— 3rd ed.— Butterworth-Heinemann, 2000.— 568 p.
20. Caplan L.R. Course-of-illness graphs // *Hospital Practice.*— 1985.— Vol. 20.— P. 125—136.
21. Countee R.W., Gnanadev A., Chavis P. Dilated episcleral arteries: a significant physical finding in assessment of patients with cerebrovascular insufficiency // *Stroke.*— 1978.— Vol. 9.— P. 42—45.
22. Dittrich R., Draeger B., Nassenstein I. et al. Dissection of the common and external carotid artery // *Cerebrovasc. Dis.*— 2006.— Vol. 21.— P. 208—210.
23. Fure B., Wyller T.B., Thommessen B. TOAST criteria applied in acute ischemic stroke // *Acta Neurol. Scand.*— 2005.— Vol. 112.— P. 254—258.
24. Goldstein L.B., Jones M.R., Matchar D.B. et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria // *Stroke.*— 2001.— Vol. 32.— P. 1091—1098.
25. Goldstein L.B. Improving the clinical diagnosis of stroke // *Stroke.*— 2006.— Vol. 37.— P. 754—755.
26. Han S.W., Kim S.H., Lee J.Y. et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism // *Eur. Neurol.*— 2007.— Vol. 57 (2).— P. 96—102.
27. Hand P.J., Kwan J., Lindley R.I. et al. Distinguishing between stroke and p.m.j. at the bedside: The Brain Attack Study // *Stroke.*— 2006.— Vol. 37.— P. 769—775.
28. Hankey G.J. Stroke: your questions answered.— Harcourt Publishers Ltd, 2002.— P. 89—131.
29. Hilbrich L., Truelsen T., Yusuf S. Stroke and cardiovascular disease: the need for global approach for prevention and drug development // *Int J. Stroke.*— 2007.— Vol. 2 (2).— P. 104—108.
30. Hollinger P., Sturzenegger M. Painful oculomotor nerve palsy: a presenting sign of internal carotid artery stenosis // *Cerebrovasc. Dis.*— 1999.— Vol. 9.— P. 178—181.
31. Jiang W.-J., Gao F., Du B. et al. Limb-shaking transient ischemic attack induced by middle cerebral artery stenosis // *Cerebrovasc. Dis.*— 2006.— Vol. 21.— P. 421—422.
32. Kjellstrom T., Norrving B., Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies // *Cerebrovasc. Dis.*— 2007.— Vol. 23 (2—3).— P. 231—241.
33. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O. et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study // *Stroke.*— 2001.— Vol. 32.— P. 2735—2740.
34. Landau W.M., Nassief A. Time to burn the TOAST (editorial comment) // *Stroke.*— 2005.— Vol. 36.— P. 902—904.
35. MacDonald B.K., Cockerell O.C., Sander J.W.A.S., Shovon S.D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK // *Brain.*— 2000.— Vol. 123.— P. 665—676.
36. MacKenzie J.M. Are all cardio-embolic strokes embolic? An autopsy study of 100 consecutive acute ischaemic strokes // *Cerebrovasc. Dis.*— 2000.— Vol. 10 (4).— P. 289—292.
37. McCabe D.J.H., Rakhit R.D. Antithrombotic and interventional treatment options in cardioembolic transient ischaemic attack and ischaemic stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2007.— Vol. 78.— P. 14—24.
38. Meschia J.F., Barrett K.M., Chukwudelunzu F. et al. Interobserver agreement in the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification of stroke based on retrospective medical record review // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*— 2006.— Vol. 15 (6).— P. 266—272.
39. Mohr J.P., Choi D.W., Grotta J.C. et al. (eds). Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management.— 4th ed.— Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004.— 1616 p.
40. Munger M.A., Hawkins D.W. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention // *J. Am. Pharm. Assoc.*— 2004.— Vol. 44 (2).— S5-S1.
41. Norrving B. The 2006 Helsingborg Consensus Conference on European Stroke Strategies // *Int J. Stroke.*— 2007.— Vol. 2 (2).— P. 139—143.
42. Rosamond W., Flegal K., Friday G. et al. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation.*— 2007.— Vol. 115 (5).— P. 69—171.
43. Sandercock P.A.G., Kavvadia E. The carotid bruit // *Practical Neurology.*— 2002.— Vol. 2.— P. 221—224.
44. Sprigg N., Gray L.J., Bath P.M. et al. Early recovery and functional outcome are related with causal stroke subtype: data from the tinzaparin in acute ischemic stroke trial // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*— 2007.— Vol. 16 (4).— P. 180—4.
45. Szabo K., Lanczik O., Hennerici M.G. Vascular diagnosis and acute stroke: what, when and why not? // *Cerebrovasc. Dis.*— 2005.— Vol. 20 (suppl 2).— P. 11—18.
46. Tejada J., Diez-Tejedor E., Hernandez-Echebarria L., Balboa O. Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction? // *Stroke.*— 2003.— Vol. 34.— P. 1404—1411.
47. Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al. Stroke: a practical guide to management.— 2nd ed.— Oxford and Northampton: Blackwell Science, 2002.— P. 223—301.
48. Wickremasinghe H.R., Peiris J.B., Thenabadu P.N., Sheriffdeen A.H. Transient embologenic aortoarteritis: noteworthy new entity in young stroke patients // *Arch. Neurol.*— 1978.— Vol. 35.— P. 416—422.
49. World Health Statistics 2007.— Geneva: World Health Organization, 2007 (<http://www.who.int/whosis/whostat2007.pdf>).

В.О. ЯВОРСЬКА, О.Б. БОНДАР, Ю.В. ФЛОМІН

Патогенетична класифікація гострого ішемічного інсульту

Перше місце за поширеністю серед неврологічних захворювань належить цереброваскулярній патології. А в структурі смертності населення України вона посідає друге місце після ішемічної хвороби серця. Внаслідок поширеності цієї патології, високого рівня смертності та інвалідизації, зумовлених цереброваскулярними захворюваннями, їхня діагностика і лікування є актуальними медико-соціальними проблемами. У статті наведено патогенетичні класифікації: запропоновані Інститутом неврологічних захворювань і інсульту США, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, Stop Stroke Study TOAST. Показано важливість клініко-анамнестичних даних при визначенні підтипу ішемічного інсульту. Правильне визначення підтипу ішемічного інсульту вже в початковий період захворювання має велике значення для прогнозу, оптимальної лікувальної тактики і вибору профілактичних заходів.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, класифікація, діагностика, підтипи ішемічного інсульту.

V.A. YAVORSKAYA, O.B. BONDAR, Yu.V. FLOMIN

Pathogenetic classification of acute ischemic stroke

The first place among neurological diseases belongs to cerebrovascular pathology, which has already taken the second place in the structure of mortality of Ukrainian population after myocardial ischemia for a long time. The wide spread, high mortality rate and disability of population due to cerebral diseases rank diagnostics and treatment with actual medical and social problems. In the given article there are pathogenetic classifications: offered by Institute of neurological diseases and stroke in the USA, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, Stop Stroke Study TOAST. The importance of clinical anamnesis data is shown in definition of a subtype of ischemic stroke. Correct definition of a subtype of ischemic stroke on an initial stage of disease is the important condition for the forecast, optimum medical tactics and a choice of preventive measures.

Key words: acute ischemic stroke, classification, diagnostics, subtypes of ischemic stroke.



Н.А. ШНАЙДЕР¹, Е.А. БАХТИНА^{1,2},
Е.А. КОЗУЛИНА¹, Т.Л. КАМОЗА²

¹ ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» Института последипломного образования, Россия

² ГОУ ВПО «Красноярский государственный торгово-экономический институт Федерального агентства образования», Россия

Орофарингеальная дисфагия у больных дистрофической миотонией

Дистрофическая миотония является мультисистемным заболеванием, при котором мутация затрагивает развитие и функционирование различных органов и тканей: гладкой и скелетной мышечной ткани, сердца, органа зрения (глаза), головного мозга. Для дистрофической миотонии характерна орофарингеальная дисфагия, являющаяся ведущим фактором риска аспирационных пневмоний и летальных исходов.

Ключевые слова: дистрофическая миотония, орофарингеальная дисфагия, глотание, аспирационная пневмония.

Дистрофическая миотония (англ. congenital myotonic dystrophy, myotonic dystrophy) (ДМ) является мультисистемным заболеванием, при котором мутация затрагивает развитие и функционирование различных органов и тканей: гладкой и скелетной мышечной ткани, сердца, органа зрения (глаза), головного мозга [4, 11, 13, 15, 16]. Это наиболее распространенное заболевание из класса миотоний. Клиническая картина ДМ складывается из трех синдромов: миотонического, дистрофического и синдрома вегетативно-трофических нарушений. Ключевая особенность ДМ — сочетание миотонии, характеризующейся отсроченным расслаблением после мышечного сокращения, и прогрессирующей мышечной слабости, дистрофии (атрофии). До 1994 г. ДМ считалась однородным заболеванием. Однако в последние годы после идентификации различных мутаций при сходной клинической симптоматике, напоминающей ДМ, было показано, что это гетерогенное заболевание, представленное тремя подтипами: ДМ1 (мутация 19q13.3), ДМ2 (мутация 3q21) и ДМ3 (мутация 15q21-q24). Распространенность ДМ1 в больших популяциях составляет примерно 1:8000 [17], распространенность ДМ2 и ДМ3 в настоящее время недостаточно изучена [16]. Достаточно высока

распространенность заболевания в Восточной Сибири и Якутии: по данным Н.А. Шнайдер и соавт. (2005), Е.А. Козулиной и соавт. (2006), в Красноярском крае распространенность ДМ1 составляет 14,17 на 100 000 населения [3], по данным А.Л. Сухомясовой и соавт. (2005), распространенность ДМ1 в Якутии — 10,32 на 100 000 [4].

Помимо поражения скелетных мышц и миокарда, для ДМ характерно поражение гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта (орофарингеальная дисфункция, эзофагеальная дисфагия, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, вплоть до кишечной непроходимости — псевдообструкции кишечной проходимости, нарушение функции сфинктера прямой кишки: мегаколон; желчекаменная болезнь [24]. Таким образом, при ДМ может поражаться гладкая мускулатура всего пищеварительного канала, включая пищевод (рис. 1, 2), желудок, тонкий и толстый кишечник, анус. Пациентов могут беспокоить боли в животе, запоры или диарея. Кроме того, в патологический процесс часто вовлекаются гладкие мышцы желчного пузыря и желчевыводящих путей. У больных ДМ вероятность дискинезии желчевыводящих путей и желчекаменной болезни намного выше, чем в среднем в популяции. Пациенты могут предъявлять жалобы

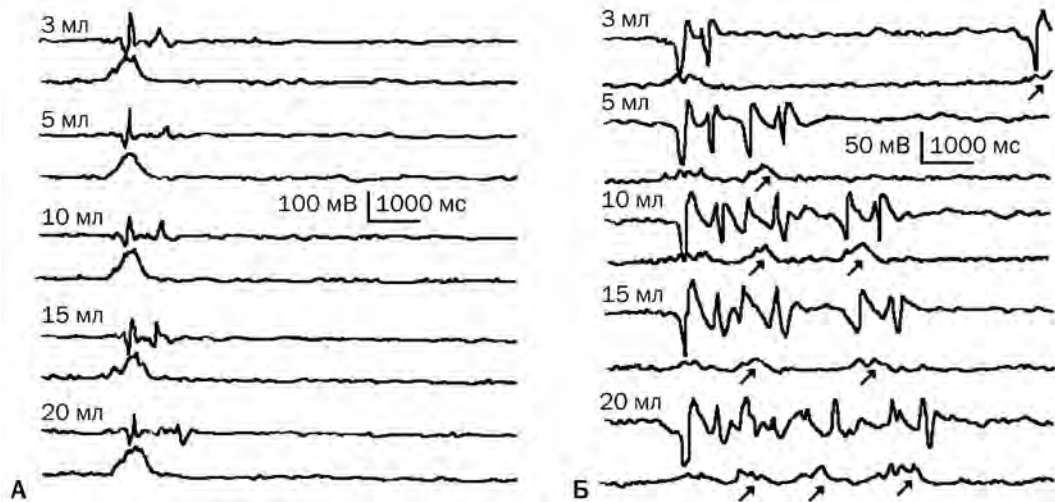


Рис. 1. Стимуляционная электромиограмма мышц глотки в норме и при ДМ с орофарингеальной дисфункцией при пероральном приеме воды в объеме от 3 до 20 мл (Ertekin C. et al., 2001). А — в норме прием жидкости в указанном объеме происходит за один глоток. Б — больным ДМ с орофарингеальной дисфункцией необходимо сделать несколько глотков, чтобы проглотить указанный объем жидкости

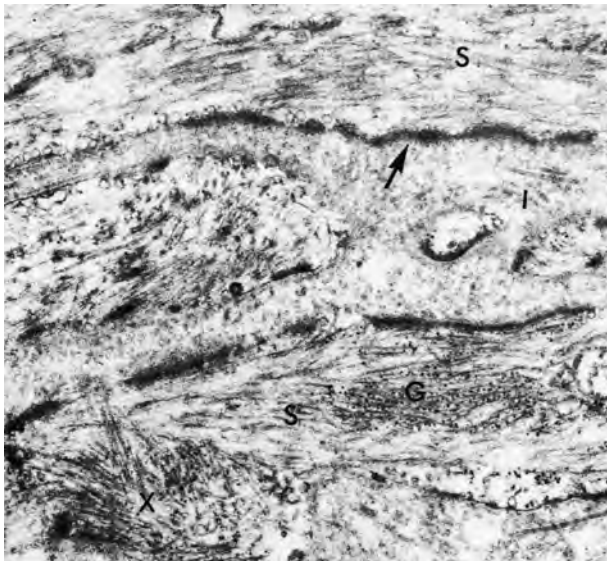


Рис. 2. Электронная микроскопия мышц пищевода при ДМ1 (Ludatscher R.M. et al., 1978). В клетках гладкой мускулатуры пищевода (S) показаны дезориентированные толстые филаменты (X). Изменения плазматической мембраны показаны стрелкой; G — гликоген; I — интерстициальное пространство. $\times 28\,500$

на дискомфорт после приема жирной и острой пищи, боли в правом подреберье [2].

Однако в клинической практике врачи в первую очередь выявляют и корректируют нарушения со стороны скелетной мускулатуры и сердечно-сосудистой системы, а поражению желудочно-кишечного тракта у этой категории пациентов не уделяется должного внимания. Нарушение кинематики верхних отделов пищеварительного канала при ДМ может приводить к нарушениям глотания (дисфагии). Во время прохождения пищевого комка по

пищеводу тонические спазмы и слабость гладких мышц последнего нарушают продвижение пищи в желудок, вызывают ощущение «комка в горле», а иногда приводят к аспирации пищи в верхние дыхательные пути и развитию аспирационной пневмонии, являющейся ведущей причиной летальных исходов у больных ДМ [2].

Дефиниция дисфагии

Дисфагия — это нарушение акта глотания, вызванное органическим или функциональным препятствием на пути продвижения пищи по пищеводу. При поражении мышц пищевода у больных ДМ одним из частых симптомов является дисфагия — затруднение или дискомфорт при глотании.

Нормальный транспорт пищевого комка через глотательный канал зависит от размеров комка, диаметра канала, перистальтического сокращения и состояния глотательного центра, который обеспечивает нормальное расслабление верхнего и нижнего сфинктеров пищевода во время глотания и угнетение стойких сокращений в теле пищевода (рис. 3). Дисфагия воспринимается пациентом как ощущение «застревания» при прохождении пищи через полость рта, глотку или пищевод. Дисфагия, вызванная слишком большим размером пищевого комка или сужением просвета глотательного канала, называется механической, а дисфагия, обусловленная некоординированными или слабыми перистальтическими сокращениями или угнетением глотательного центра — двигательной.

Акт глотания у здорового человека включает три фазы (рис. 4), нарушение любой из них может привести к дисфагии [7]. В подготовительной фазе происходит измельчение пищи и формирование пищевого комка. Эта фаза носит произвольный характер, то есть по желанию глотающего может быть

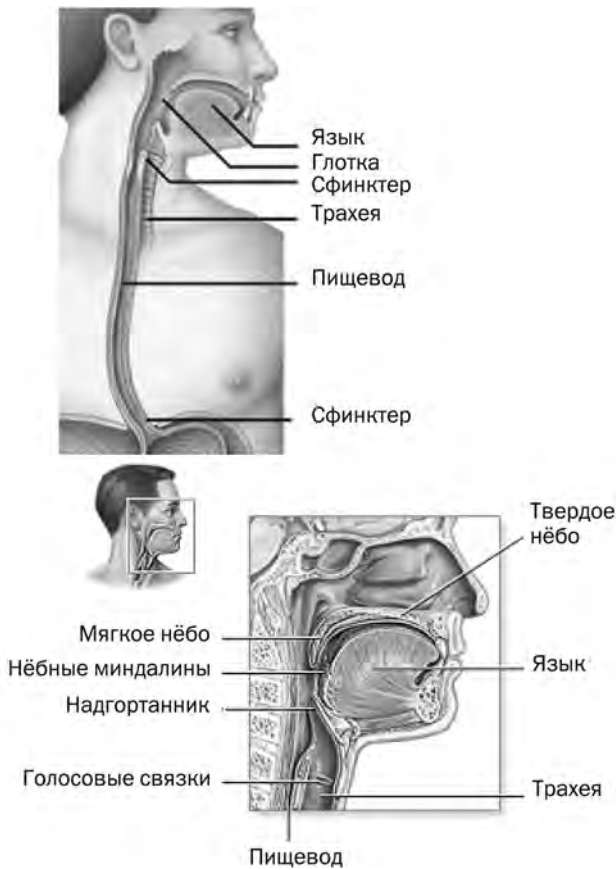


Рис. 3. Анатомия верхних отделов пищеварительного канала (MayoClinic.com)

приостановлена. Оральная (произвольная) фаза характеризуется перемещением пищевого болюса в сторону зева (на корень языка). В фарингеальную (непроизвольную) фазу импульсы от вкусовых рецепторов по языкоглоточному нерву поступают в центральную нервную систему к ядрам, где возникают импульсы, обуславливающие глотательный рефлекс, то есть происходит сокращение мышц, приподнимающих мягкое нёбо, что препятствует попаданию пищи в полость носа. Одновременно происходит сокращение мышц, смещающих подъязычную кость и вызывающих поднятие гортани, вследствие чего закрывается вход в дыхательные пути, что препятствует поступлению в них пищи. Открывается верхний сфинктер пищевода. Основная функция языка — продвижение пищевого болюса, а главная задача фарингеальных мышц-констрикторов — предупреждение попадания пищевого болюса в гипофаринкс. Эзофагеальная фаза начинается с открытия нижнего сфинктера пищевода, в результате чего пищевой болюс попадает в желудок.

Для ДМ характерна орофарингеальная дисфагия (см. рис. 4). Больные точно указывают на локализацию нарушений глотания в ротоглотке. Они предъявляют жалобы на скопление пищи во рту или невозможность ее проглотить, отмечая препятствие на уровне глотки. Кроме того, у таких пациентов наблюдается аспирация до, во время или

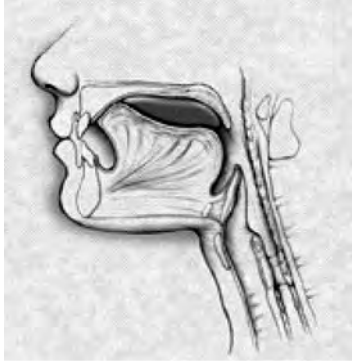
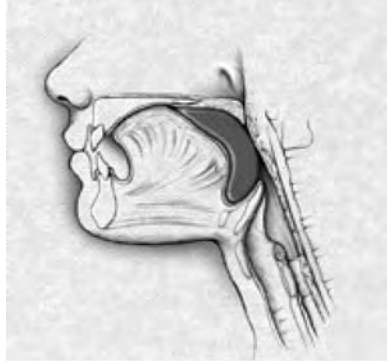
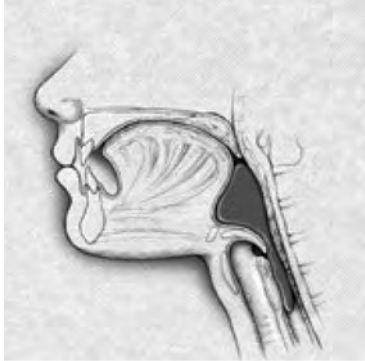
Оральная фаза	Фарингеальная фаза	Эзофагеальная фаза
		
<ul style="list-style-type: none"> Процесс глотания начинается с фазы жевания и увлажнения пищи слюной Образуется пищевой комок (болюс) 	<ul style="list-style-type: none"> Образовавшийся болюс проталкивается языком к гортани Сокращение мышц, приподнимающих мягкое нёбо, обеспечивает закрытие входа в полость носа Поднятие гортани закрывает вход в дыхательные пути Надгортанник закрывает вход в гортань во время акта глотания Задержка дыхания Сокращение пищевода 	<ul style="list-style-type: none"> Открывается верхний пищеводный сфинктер Болюс попадает в пищевод Пищевод волнообразно сокращается, продвигая пищевой болюс вниз Открывается нижний пищеводный сфинктер Болюс попадает в желудок
Орофарингеальная дисфагия		Эзофагеальная дисфагия

Рис. 4. Фазы глотания и виды дисфагии (по С. Krames, 2000; J.R. Malagelada. et al., 2004)

после глотания. При наличии пищеводной дисфагии пациенты не совсем точно и далеко не всегда указывают место локализации препятствия, мешающего прохождению пищи. Только 60—70 % из них могут правильно определить уровень задержки пищи в пищеводе; остальные ошибочно считают, что место поражения расположено проксимальнее, чем есть на самом деле. В связи с этим достаточно сложно различать проксимальные и дистальные поражения пищевода, основываясь лишь на жалобах пациента. Поэтому для дифференциальной диагностики заболеваний (табл. 1) ротоглотки и пищевода симптомы орофарингеальной дисфагии, такие как нарушение жевания, слюнотечение, назофарингеальная регургитация, аспирация, а также кашель, возникающий после проглатывания пищи, или ощущение удушья, имеют большое значение.

Наиболее адекватными методами выявления орофарингеальной дисфагии (табл. 2) являются рентгенокинематография или видеорентгеноскопия акта глотания (рис. 5—7). Пациент при этом должен находиться в вертикальном положении. Поскольку акт глотания на уровне глотки продолжается доли секунды, для детальной визуализации мышечных сокращений необходимо, чтобы частота смены кадров составляла 15—30 в секунду. Если запись сделана с такой частотой, ее можно просмотреть в более медленном режиме и внимательно изучить все имеющиеся изменения. Данное исследование не является аналогом рентгеноскопии с бариевой взвесью, которая позволяет оценить в основном только состояние пищевода, проводится в положении лежа и фиксирует лишь несколько моментов прохождения бариевой взвеси по ротоглотке.

В некоторых случаях при наличии орофарингеальной дисфагии отсутствуют какие-либо рентгенологические признаки поражения глотки или пищевода. Двигательные нарушения при этом регистрируются более чувствительными методами, та-

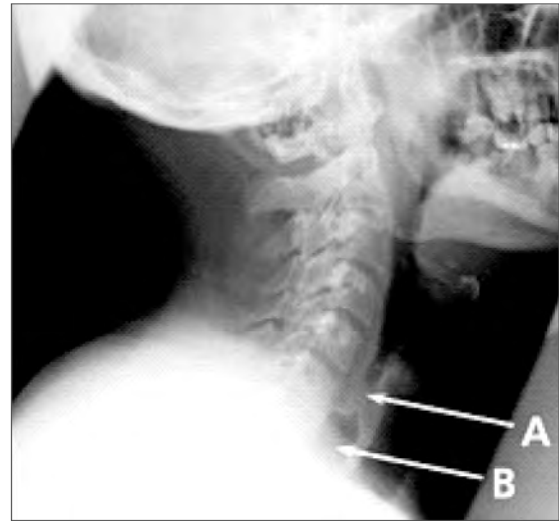


Рис. 5. Боковая рентгенограмма шеи пациента с орофарингеальной дисфагией (по S.J. Sprechler, 2002). Диагностировано инородное тело на уровне крикофаринкса. Выявлено мягкотканное образование в крикофаринксе, представленное пищевым комком (A), и наличие воздуха в нижних отделах пищевода ниже пищевого комка (B)

кими как фарингоэзофагеальная манометрия (рис. 8) и электромиография (ЭМГ): стимуляционная и/или игольчатая. Однако, даже если результаты всех этих исследований находятся в пределах нормы, нарушение глотания может быть первым проявлением заболевания. Кроме того, для диагностики выраженности орофарингеальной дисфагии и нарушений речи у больных ДМ применяются специализированные шкалы [28].

Осложнения орофарингеальной дисфагии у больных дистрофической миотонией

Хроническая орофарингеальная дисфагия может привести к осложнениям, которых можно было бы избежать. Это состояние способствует недоеданию, обезвоживанию организма и движению пи-

Т а б л и ц а 1

Дифференциальная диагностика орофарингеальной и эзофагеальной дисфагии

Орофарингеальная дисфагия	Эзофагеальная дисфагия
<ul style="list-style-type: none"> • Кашель или удушье во время глотания (вследствие аспирации) • Невозможность проглотить пищу • Ощущение пищевого комка в горле • Слюнотечение • Снижение массы тела • Изменение пищевых пристрастий • Аспирационная пневмония • Изменение звучания голоса • Назофарингеальная регургитация • Диплопия и дизартрия • Неприятный запах изо рта у больных с многочисленными дивертикулами Зенкера, также с преждевременной ахалазией или долговременной обструкцией с задержкой и накоплением пищевых масс 	<ul style="list-style-type: none"> • Ощущение комка за грудиной • Оральная и фарингеальная регургитация • Отрыжка • Ощущение пищевого комка в горле • Слюнотечение • Снижение массы тела • Изменение пищевых пристрастий • Повторная пневмония

Таблиця 1. Продовження

Орофарингеальна дисфагія	Эзофагеальна дисфагія
Причини	
Неврологические	
<ul style="list-style-type: none"> · Заболевание центральной нервной системы · Церебральный паралич · Болезнь Паркинсона · Опухоль головного мозга · Дегенеративные заболевания · Боковой амиотрофический склероз · Множественный склероз · Хорея Гентингтона · Инфекционные заболевания (полиомиелит, сифилис) · Периферическая нервная система — периферическая нейропатия · Миастения · Миопатия · Полимиозит · Дерматомиозит · Мышечная дистрофия · Крикофарингеальная ахалазия 	<ul style="list-style-type: none"> · Ахалазия · Спастические сокращения · Диффузный спазм сфинктера · Снижение тонуса эзофагеального сфинктера · Аномалия развития пищевода · Склеродермия
Структурные	
<ul style="list-style-type: none"> · Опухоли · Воспалительные поражения · Травма / резекция глотки · Дивертикул Ценкера · Интраэзофагеальные тканевые образования · Внешние структурные повреждения пищевода · Объемные образования переднего средостения · Цервикальный спондилез 	<ul style="list-style-type: none"> · Структурные повреждения · Опухоли · Стриктура (рубец) пищевода · Пептические · Радиационные · Химические · Медикаментозные · Спазм нижнего эзофагеального сфинктера (кольцо Schatzkis) · Интраэзофагеальные тканевые образования · Инородные тела · Внешние структурные повреждения · Сосудистая компрессия · Дилатация аорты или левого предсердия · Аберрантные сосуды · Объемные образования средостения · Лимфаденопатия · Загрудинное увеличение щитовидной железы (зоб)
Лекарственные препараты, вызывающие трудности при глотании	
<ul style="list-style-type: none"> · Седация, слабость мышц пищевода, дистония <ul style="list-style-type: none"> - Бензодиазепины - Нейролептики - Антikonвульсанты* · Миопатия <ul style="list-style-type: none"> - Кортикостероиды - Препараты, снижающие уровень холестерина · Ксеростомия <ul style="list-style-type: none"> - Антихолинергические средства - Гипотензивные средства* - Антипсихотические средства - Наркотики - Антikonвульсанты* - Антипаркинсонические средства* - Противоопухолевые препараты* · Миорелаксанты* · Мочегонные средства · Воспаления/опухоли · Антибиотики* 	<ul style="list-style-type: none"> · Воспаление (возникшее в результате приема таблеток) <ul style="list-style-type: none"> - Тетрациклин - Доксициклин (Вибрамицин) - Препараты, содержащие железо - Кинидин - Нестероидные противовоспалительные препараты - Калий · Противорвотные препараты или препараты, снижающие гастроэзофарингеальный рефлюкс <ul style="list-style-type: none"> - Антихолинергические средства - Блокаторы кальциевых каналов - Теофиллин · Эзофагит <ul style="list-style-type: none"> - Кортикостероиды

* Различные препараты, входящие в данную группу.

Таблиця 2

Методи обстеження пацієнтів, испытывающих трудности при глотании

Діагностика	Результат
Рентгеноскопія пищевода с барієм и видеофлюороскопія	Показывает структурные изменения пищевода и/или гортани. С помощью видеофлюороскопии можно проследить за актом глотания и аспирацией
Фіброоптичеська ендоскопія	Может выявить воспаление пищевода, опухоли, круговые сужения (стриктуру), мешочки (дивертикулы) пищевода
Манометрія	Позволяет определить силу и адекватность перистальтики (моторики) пищевода
Ультразвук	Выявляет трудности глотания у младенцев и детей, а у взрослых определяет дисфагию
Внутрипищеводная рН-метрия	Позволяет зафиксировать рефлюкс, последствием чего может быть дисфагия
Желудочно-пищеводная сцинтиграфия	Позволяет оценить материал, попадающий в верхние дыхательные пути при глотании
Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография	Может определить причину сужения пищевода

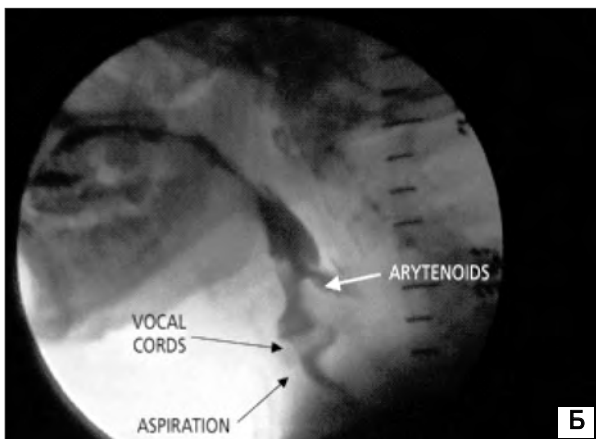
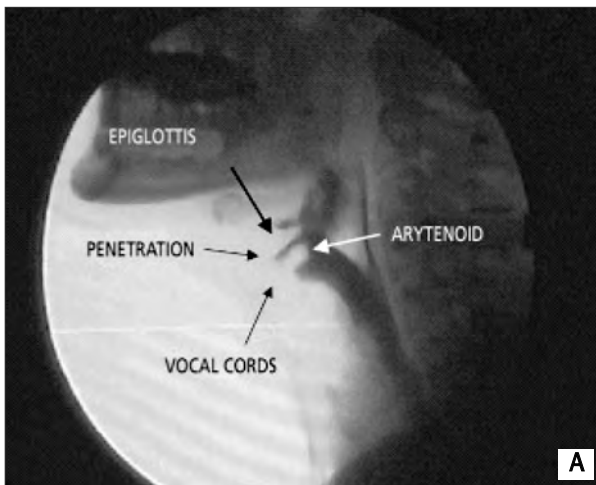


Рис. 6. Відеофлюороскопічне дослідження хворого з орофарингеальною дисфагією во время фарингальної фази глотання: А — контраст проникає в ларингальне преддвер'я без проходження через голосові зв'язки;

Б — аспірація в трахеобронхіальне дерево (8)

щи или жидкости в дыхательные пути с развитием аспирационной пневмонии. Под термином «аспирационная пневмония» понимают легочные поражения, возникающие вследствие аспирации (мик-

роаспирации) большего или меньшего количества контаминированного содержимого носоглотки, полости рта или желудка и развитие вследствие этого инфекционного процесса [6, 12, 23]. Аспирация у больных ДМ может происходить и во время сна. Этиология большинства аспирационных пневмоний полимикробная [1].

Взрослые должны быть внимательны к младенцам и детям, страдающим врожденной ДМ и имеющим трудности с глотанием. У младенцев и детей с орофарингеальной дисфагией после еды во рту может оставаться пища, в результате чего появляются характерные признаки: кашель, удушье. Однако у 70 % детей аспирация протекает бессимптомно.

Ряд эпизодов аспирации проходит бесследно; пневмония развивается в случае попадания большого количества инфицированного (контаминированного) содержимого, когда естественные защитные механизмы мукоцилиарного клиренса угнетены или «не справляются с нагрузкой», либо при действии на нижние дыхательные пути агрессивного (с низким рН) аспирата. Острый химический пневмонит — это синдром, характеризующийся острым воспалением бронхов и легочной паренхимы сразу же в ответ на воздействие аспирированного материала. «Агрессивными» веществами, способными вызвать острый химический пневмонит, могут быть минеральные масла, гидрокарбонат. У пациентов с массивной аспирацией нарастает гипоксемия, рентгенологически определяются сливные легочные инфильтраты. Возникает особое состояние, называемое респираторным дистресс-синдромом. В этом случае процесс может развиваться по двум сценариям: в одних случаях гипоксемия и легочная инфильтрация разрешаются в ближайшие дни, даже без специального лечения, в других — после периода кажущегося улучшения (2—5 суток) вновь появляется лихорадка, признаки дыхательной недостаточности и продуктивный ка-

Диагностика орофарингеальной дисфагии:

- особенности развития заболевания (особенности клинического анамнеза);
- объективное исследование (терапевтическое, неврологическое);
- изменение поведения, когнитивных функций, речи;
- поперхивание при проглатывании алиментарного болюса (пищевом комка)

Структурная орофарингеальная дисфагия,
исключение опухоли (неоплазмы)

Эндоскопия

Специфические анатомические исследования:

- компьютерная томография;
- рентгеноскопия пищевода с барием;
- магнитно-резонансная томография

Специфическое лечение

Функциональная орофарингеальная дисфагия,
исключение аспирации

Видеофлюороскопия
Фарингоэзофагеальная манометрия

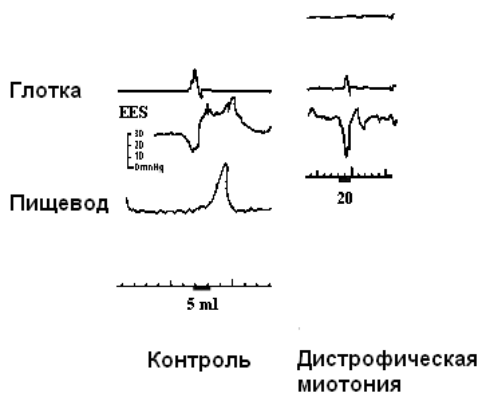
Видеофлюороскопические
признаки безопасности
и эффективности
акта глотания

Нарушение функции
верхнего эзофагеального
сфинктера

Ботулотоксин
Крикофарингеальная
миотония

Реабилитация:

- сбалансированная диета с учетом объема/вязкости пищи;
- постуральная реабилитация (положение головы и шеи во время глотания);
- сенситивная реабилитация (учет температуры пищи, восстановление нарушенной чувствительности);
- праксис (восстановление двигательной активности)

Гастростомия
(питание через гастростому)**Рис. 7.** Диагностический и терапевтический алгоритм при орофарингеальной дисфагии (8)**Рис. 8.** Паттерны фарингоэзофагеальной манометрии у людей без орофарингеальной дисфагии (контроль) и у больных ДМ с орофарингеальной дисфагией (нарушение сократимости и релаксации мышц, слабость мышц глотки за счет амиотрофии) (8): EES — эзофагоэлектростимуляция

шель, что свидетельствует о развитии вторичной бактериальной пневмонии [1].

Профилактика орофарингеальной дисфагии у больных дистрофической миотонией

Организация адекватного питания важна для больных ДМ с орофарингеальной дисфагией. При составлении диет необходимо учитывать консистенцию и температуру подаваемых блюд. У пациентов с орофарингеальной дисфагией трудности глотания вызывает жидкая пища, потому что жид-

кость невозможно жевать, измельчать и удерживать в ротовой полости. По той же причине сложно контролировать ее переход из ротовой полости в глотку. В связи с этим пациентам с орофарингеальной дисфагией рекомендуется употреблять вязкую пищу.

Недоедание характеризуется снижением массы тела, уровня белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов. Обезвоживание также приводит к потере минералов и электролитов, ответственных за полноценную работу организма. Основные признаки обезвоживания: сухость во рту, жажда, понижение артериального давления, уменьшение количества мочи, сухость кожи.

К сожалению, использование антибиотиков для профилактики аспирационных пневмоний у больных ДМ не оправдано ввиду клинической неэффективности и риска селекции резистентной флоры. Как показали результаты ряда исследований, аспирационную пневмонию у больных ДМ удается эффективно предупредить «малыми» материальными затратами — правильной организацией приготовления и приема пищи [25]. Нельзя забывать о гигиене полости рта и своевременной санации зубов [27].

С целью профилактики аспирационной пневмонии при ДМ используют:

1. *Постуральные стратегии.* Необходимо помнить, что во время еды и в ближайшие 1-2 ч после приема пищи больной должен находиться в

вертикальном положении [25]. Во время еды необходимо контролировать дыхание. Данный принцип легко соблюдать, он помогает контролировать движение пищевого болюса, избегать усталости во время приема пищи и предупреждает прогрессирование орофарингеальной дисфагии. Наклон головы вперед и/или наклон туловища вперед [21] и незначительный поворот головы в сторону защищает дыхательные пути от аспирации во время приема пищи [26].

2. Прием вязкой пищи маленькими порциями [7]. Вязкость пищевого болюса зависит от его температуры, поэтому охлажденную пищу следует исключать из рациона питания больных ДМ. Рекомендуются теплые пюре, пудинги, муссы. Если блюдо жидкое, то можно использовать загустители.

3. Сенсорные стратегии. Для больных ДМ пожилого возраста нужно правильно организовать питание с целью облегчения процесса глотания (перед приемом пищи стимулировать аппетит) [22]. Это можно сделать следующим способом: приступая к еде начинать с закуски, кушать за красиво накрытым столом, в специально отведенном помещении. Важную роль в возбуждении аппетита играет аромат пищи. Тогда процесс приема пищи станет более легким.

4. Специфические приемы (маневры) при глотании. Эти приемы пациент должен запомнить и выполнять их автоматически [19, 20]:

- надгортанное глотание: основная цель, чтобы во время глотания происходило поднятие гортани, вследствие чего закрывается вход в дыхательные пути, что препятствует аспирации; это важно для пациентов, у которых есть нарушения в фарингеальной фазе или процесс глотания в данной фазе протекает очень медленно;

- ускоренное (форсированное) глотание: необ-

ходимо увеличить скорость продвижения болюса, данный принцип должны соблюдать пациенты, у которых болюс продвигается медленно;

- двойное глотание: его цель — минимизация рефлюкса после глотания и новой аспирации;
- маневр Мендельсона: цель — повышение степени и длительности подъема гортани и повышение площади и длительности фазы открытия верхнего эзофагеального сфинктера [10].

Заключение

Для того чтобы улучшить качество жизни больных ДМ, необходимо помнить следующее [9, 14]. Орофарингеальная дисфагия — это серьезное клиническое проявление ДМ, в результате которого возможна аспирационная пневмония. Основными методами диагностики орофарингеальной дисфагии являются видеофлюороскопия и манометрия [14, 26]. Больным с орофарингеальной дисфагией следует соблюдать ряд обязательных приемов: исключение еды «на бегу», разговоров во время приема пищи, пищу принимать в спокойной обстановке и исключить все отвлекающие факторы, блюда должны иметь вязкую консистенцию и употребляться небольшими порциями [10, 18]. Для лечения и реабилитации больных ДМ с орофарингеальной дисфагией необходима консолидация усилий нейрогенетиков, медсестер, врачей-диетологов, технологов общественного питания и членов семьи пациента.

Ранняя диагностика и организация адекватного питания больных ДМ с орофарингеальной дисфагией не только способствуют улучшению качества жизни больных, но и снижают степень инвалидизации, смертности, летальности в молодом трудоспособном возрасте.

Литература

1. Гайдуль К.В., Лещенко И.В., Мукоин А.А. Аспирационная пневмония: некоторые аспекты этиологии, диагностики и проблемы рациональной антибактериальной терапии // Интенсивная терапия.— 2005.— № 3.
2. Миотония: Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Шнайдер, С.Ю. Никулиной, В.В. Шпраха.— М.: НМФ «МБН», 2005.— С. 245.
3. Шнайдер Н.А., Козулина Е.А., Дмитренко Д.В. Клинико-генетическая гетерогенность дистрофической миотонии (обзор литературы) // Междунар. неврол. журн.— 2007.— Т. 3, № 13.— С. 119—130.
4. Adler V., Pincus M.R., Posner S. et al. Effects of chemopreventive selenium compounds on Jun N-kinase activities // Carcinogenesis.— 1996.— Vol. 17.— P. 1849—1854.
5. Boyce H.W. Drug-induced esophageal damage: diseases of medical progress // Gastrointest. Endosc.— 1998.— Vol. 47.— P. 547—550.
6. Broniatowski M., Grundfest-Broniatowski S., Tyler D.J. et al. Dynamic laryngotracheal closure for aspiration: a preliminary report // Laryngoscope.— 2001.— Vol. 111, N 11.— P. 2032—2040.
7. Clave P., Terre R., de Kraa M. et al. Therapeutic effect of increasing bolus viscosity in neurogenic dysphagia.— ESPEN, 2003.
8. Clave P., Terre R., de Kraa M., Serra M. Approaching oropharyngeal dysphagia // Rev. Esp. Enferm. Dig.— 2004.— Vol. 96.— P. 119—131.
9. Cook I.J., Kahrillas P.J. AGA Technical review on management of oropharyngeal dysphagia // Gastroenterology.— 1999.— Vol. 116.— P. 455—478.
10. Detsky A.S., McLaughlin J.R., Baker J.P. et al. What is subjective global assessment of nutritional status? // J. Parenter. Enteral. Nutr.— 1987.— Vol. 11.— P. 8—13.
11. Fardaei M., Rogers M.T., Thorpe H.M. et al. Three proteins, MBNL, MBL and MBXL, co-localize in vivo with nuclear foci of expanded-repeat transcripts in DM1 and DM2 cells // Hum. Mol. Genet.— 2002.— Vol. 11.— P. 805—814.
12. Glover M.L., Reed M.D. Lower respiratory tract infections // Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach.— 2002.— P. 1849—1867.
13. Harper P.S., Harley H.G., Reardon W. et al. Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem // Am. J. Hum. Genet.— 1992.— Vol. 51.— P. 10—16.
14. Kahrillas P.J., Logemann J.A., Lin S., Ergun G.A. Pharyngeal clearance during swallowing: a combined manometric and videofluoroscopic study // Gastroenterology.— 1992.— Vol. 103.— P. 128—136.
15. Kurihara T. New classification and treatment for myotonic disorders // Int. Med.— 2005.— Vol. 44, N 10.— P. 1027—1032.
16. Larkin K., Fardaei M. Myotonic dystrophy — a multigene disorder // Brain Res. Bull.— 2001.— Vol. 56.— P. 389—395.
17. Liquori C., Ricker K., Moseley M.L. et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9 // Science.— 2001.— Vol. 293.— P. 864—867.

18. Logemann J.A. Oropharyngeal dysphagia and nutritional management // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.*— 2007.— Vol. 10, N 5.— P. 611—614.
19. Logemann J.A. Dysphagia: Evaluation and Treatment // *Folia Phoniatr. Logop.*— 1995.— Vol. 47.— P. 121—129.
20. Logemann J.A. Manual for the videofluorographic study of swallowing.— Austin: Pro-Ed, 1993.
21. Logemann J.A., Kahrilas P.J., Kobara M., Vakil N.B. The benefit of head rotation on pharyngoesophageal dysphagia // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*— 1989.— Vol. 70.— P. 767—771.
22. Logemann J.A., Pauloski B.R., Colangelo L. et al. Effects of a sour bolus on oropharyngeal swallowing measures in patients with neurogenic dysphagia // *J. Speech Hear Res.*— 1995.— Vol. 38.— P. 556—563.
23. Marik P.E. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 344, N 9.— P. 665—671.
24. Ogata A., Terae S., Fujita M., Tashiro K. Anterior temporal white matter lesions in myotonic dystrophy with intellectual impairment: an MRI and neuropathological study // *Neuroradiology.*— 1998.— Vol. 40.— P. 411—415.
25. Pancorbo-Hidalgo P.L., Garcia-Fernandez F.P., Ramirez-Perez C. Complications associated with enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit // *J. Clin. Nurs.*— 2001.— Vol. 10.— P. 482—490.
26. Rasley A., Logemann J.A., Kahrilas P.J. et al. Prevention of barium aspiration during videofluoroscopic swallowing studies: value of change in posture // *Am. J. Roentgenol.*— 1993.— Vol. 160.— P. 1005—1009.
27. Russell S.L., Boylan R.J., Kaslick R.S. et al. Respiratory pathogen colonization of the dental plaque of institutionalized elders // *Spec. Care. Dentist.*— 1999.— Vol. 19, N 3.— P. 128—134.
28. Sjogreen L., Engvall M., Ekstrom A. et al. Orofacial dysfunction in children and adolescents with myotonic dystrophy // *Developmental Med. & Child. Neurol.*— 2007.— Vol. 49, N. 1.— P. 18—22.
29. Stoschus B., Allescher H.D. Drug-induced dysphagia // *Dysphagia.*— 1993.— Vol. 8.— P. 154—159.

Н.О. ШНАЙДЕР, К.А. БАХТИНА, К.О. КОЗУЛІНА, Т.Л. КАМОЗА

Орофарингеальна дисфагія у хворих на дистрофічну міотонію

Дистрофічна міотонія є мультисистемним захворюванням, за якого мутація торкається розвитку і функціонування різних органів і тканин: гладенької і кісткової м'язової тканини, серця, органа зору (ока), головного мозку. Для дистрофічної міотонії характерна орофарингеальна дисфагія, що є головним чинником ризику аспіраційних пневмоній та летальних виходів.

Ключові слова: дистрофічна міотонія, орофарингеальна дисфагія, ковтання, аспіраційна пневмонія.

N.A. SHNAYDER, E.A. BAHTINA, E.A. KOZULINA, T.L. KAMOZA

Oropharyngeal dysphagia in patients with myotonic dystrophy

Myotonic dystrophy is a multisystemic disease which mutation may influence the development and function of different organs and tissues: smooth and skeletal-muscular tissue, heart, organs of the eye, brain. Myotonic dystrophy is associated with oropharyngeal dysphagia that is the main risk factor of aspiration pneumonia and lethal outcomes.

Key words: myotonic dystrophy, oropharyngeal dysphagia, swallowing, aspiration pneumonia.



Е.И. СЛЫНЬКО¹, А.Н. ХОНДА²

¹Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова
АМН Украины, Киев

²Медицинский институт Украинской ассоциации
народной медицины, Киев

Микродискэктомия на поясничном уровне: показания, техника, результаты

Проанализированы лечебная тактика, показания к оперативному лечению, хирургическая техника и результаты лечения больных с грыжами поясничных дисков. Показана высокая эффективность операции микродискэктомии. Вместе с тем отмечается, что микродискэктомия является высокотехнологичной процедурой. Для достижения положительных результатов требуется применение микрохирургической техники. Четкие представления об анатомических соотношениях межпозвонковых дисков, корешков и задних костных структур, а также о вариантах расположения грыж межпозвонковых дисков и оптимальные костные резекции позволяют минимизировать доступ, уменьшить тракцию и операционную травматизацию нервных структур, что способствует эффективной реабилитации больных в послеоперационный период.

Ключевые слова: грыжи дисков, микродискэктомия.

О первом случае удаления поясничной грыжи диска сообщил в 1929 г. W.E. Dandy, который считал ее энхондромой, разновидностью опухоли хряща. В 1934 г. нейрохирург W.J. Mixer и ортопед J.S. Barr (Гарвардский колледж) впервые описали патофизиологию так называемых люмбаго и ишиаса, показав, что они обусловлены компрессией корешков грыжей межпозвонкового диска. Эти же авторы применили широкую ламинэктомию и трансдуральное удаление грыж дисков. Такую технику долгое время использовали в неизменном виде. Американские авторы называют ее «методикой дискэктомии времен холодной войны». В 1977 г. швейцарский нейрохирург M.G. Yasargil и немецкий нейрохирург W. Caspar опубликовали свой опыт использования операционного микроскопа для удаления грыж межпозвонковых дисков. R.W. Williams в 1978 г. популяризировал эту методику в США, выполнив операцию танцовщице из Лас-Вегаса, которая вскоре после этого вернулась к профессиональной деятельности. Немного позже R.W. Williams опубликовал результаты лечения 532 больных и показал, что использование микродискэктомии позволяет минимизировать разрез и ускорить процесс возвращения больного к трудо-

вой деятельности. Однако он удалял только выпавшую часть диска (грыжу диска), не применяя кюретажа пульпозного ядра (R.W. Williams, 1993), тогда как D.H. Wilson и R. Harbaugh (1981), а также W. Caspar и соавторы (1991) были сторонниками более радикального удаления пульпозного ядра для предупреждения рецидива. С тех пор методика микродискэктомии была существенно усовершенствована. Были разработаны специальные микроинструменты, ретракторы.

Основные этапы становления дискэктомии с ограниченной инвазивностью описал J. Maron [43]: 1) хемонуклеолиз, который внедрил Lyman Smith в 1964 г.; 2) перкутанная ручная нуклеотомия, предложенная Hijikata в 1975 г.; 3) микродискэктомия, которую применил M.G. Yasargil в 1968 г.; 4) автоматизированная перкутанная поясничная дискэктомия, предложенная Onik в 1984 г.; 5) лазерная дискэктомия, которая была внедрена Ascher и Choy в 1987 г.; 6) эндоскопическая дискэктомия, разработанная Schreiber и Suezawa в 1986 г. и усовершенствованная Mayer, Brock и Mathews; 7) микроэндоскопическая дискэктомия, которую внедрили Smith и Foley в 1995 г.; 8) внутрисквадровая электротермия, примененная Saal и Saal в 2000 г.

Показания к оперативному лечению

Для решения вопроса о целесообразности проведения консервативного или оперативного лечения грыж межпозвонковых дисков на уровне поясничного отдела позвоночника необходимо провести комплексное неврологическое и инструментальное обследование больных. Перед планированием оперативного вмешательства необходимо провести спондилографию пояснично-крестцовой области в двух проекциях, оценить наличие сакрализации или люмбализации позвонков. До операции или интраоперационно необходимо идентифицировать необходимый сегмент позвоночника. Планируя операцию, прежде всего, следует решить вопрос о необходимости проведения костных резекций и оценить возможность сохранения желтой связки. Среди нейровизуализирующих методов исследования особую ценность представляют компьютерная и магнитно-резонансная томография (по возможности, с контрастным веществом), позволяющие четко идентифицировать фрагмент межпозвонкового диска, вызывающего компрессию корешка и дурального мешка, а также определить локализацию компремирующего фрагмента межпозвонкового диска в краниокаудальном и медио-латеральном направлениях, расположение соответствующего корешка [1, 3]. Данные магнитно-резонансной и компьютерной томографии коррелируют с операционными находками в 90 и 77 % наблюдений соответственно [14].

Показаниями к проведению микродискэктомии являются [16]:

- данные магнитно-резонансной и компьютерной томографии, свидетельствующие о наличии грыжи диска размером 6 мм и более при медианной, парамедианной и медио-латеральной ее локализации, 4 мм и более — при фораминальной;
- односторонняя радикулярная боль, распространяющаяся ниже колена;
- длительность заболевания — более 6 нед, но не более 3—4 мес;
- неэффективность медикаментозного лечения и физиотерапии;
- частые рецидивы симптоматики;
- клинические признаки корешковой ирритации или радикулопатии.

Многие авторы отмечают, что результаты микродискэктомии могут быть различными. Они зависят от длительности заболевания, возраста больного, особенностей болевого синдрома. Так, R.E. Willburger и соавторы (2004) выделяют следующие факторы, позволяющие прогнозировать благоприятные результаты оперативного вмешательства:

- выраженные симптомы натяжения;
- боль уменьшается в положении лежа, усиливается в положении стоя и при физической нагрузке;
- боль распространяется по всей нижней конечности до стопы;

- отсутствие у больного выраженной истеричности и ипохондричности;
- длительность боли в нижней конечности — не более 8 мес;
- возраст 20—40 лет;
- отсутствие операций на позвоночнике.

Факторы, свидетельствующие о неблагоприятном результате оперативного вмешательства, следующие (R.E. Willburger, 2004):

- боль в нижней конечности не интенсивная, превалирует люмбаго или люмбалгия;
- длительность заболевания — более 8 мес;
- наличие двусторонней радикулярной симптоматики;
- наличие вегетативного компонента боли;
- протрузия диска составляет менее 4—6 мм;
- боль мышечного генеза, ограничена бедром.

Хирургическая техника

Стандартную микродискэктомию выполняют следующим образом. Операцию проводят под общим обезболиванием. Больной должен находиться в положении лежа на животе с согнутыми в тазобедренных суставах нижними конечностями. В таком положении выпрямляется лордоз поясничного отдела позвоночника (в литературе это положение описывают как «сидя на коленях», или положение «зайца», или «теккапозиция») и происходит натяжение желтой связки. Сгибание поясничного отдела позвоночника обеспечивает хороший обзор из-за максимального разведения междужкового промежутка. Укладывая больного, мы используем раму Вильсона или специальные подушки, которые подкладываем сбоку от живота таким образом, чтобы он оставался свободным, а тазобедренные и коленные суставы были согнуты под прямым углом. При «свободно свисающем» животе снижается внутрибрюшное давление, что способствует уменьшению кровотечения из эпидуральных вен.

Выполняют разрез кожи длиной от 15 до 25 мм (латерально от соответствующего остистого отростка). Люмбодорсальную фасцию отсекают от листа ее прикрепления к остистым отросткам. Затем проводят субпериостальную диссекцию. Обнажают нижнюю часть верхней дуги, желтую связку, верхнюю часть нижней дуги, медиальный суставной отросток. В дальнейшем рану расширяют ретрактором Williams с шириной браншей 1—2 см и длиной 5—7 см или ретрактором Каспара аналогичных размеров. После мобилизации мышц узким распатором в латеральном направлении до наружного края межпозвонкового сустава появляется возможность визуализировать желтую связку. Необходимо удалить наслаивающиеся ткани и очистить желтую связку при помощи узкого распатора. Ее следует обнажить как можно более медиально.

Для выполнения следующего этапа операции необходимо подготовить микроскоп. Используют увеличение 8—10 при фокусном расстоянии объекти-

ва 300 мм. В дальнейшем используют высокоскоростную дрель с алмазным бором диаметром 4—5 мм или пистолетные кусачки Керрисона. Удаляют нижнюю часть вышележащей дуги, верхнюю часть нижележащей дуги, медиальный суставной отросток. Для отделения желтой связки от кости в нижнелатеральном углу используют маленькую ложку. Затем кусачками Керрисона с браншами 2 мм удаляют кость над корешком в нижнелатеральном углу, латерально и сверху. Этими же кусачками желтую связку отделяют от места ее прикрепления в области медиального суставного отростка и нижнего края верхней дуги (в верхнелатеральных отделах). При этом максимально сохраняют медиальный суставной отросток и желтую связку медиально над дуральным мешком. Визуализируются желтоватые частички эпидурального жира или синевато-серая твердая мозговая оболочка, дуральный мешок и, в некоторых случаях, корешок. Эпидуральные вены коагулируют микрокоагуляцией малой энергии. Пуговчатым зондом или тупым диссектором Пенфилда осторожно исследуют эпидуральное пространство, идентифицируют грыжу и корешок. Если необходимо провести костную резекцию, используют кусачки Керрисона. В дальнейшем проводят тракцию корешка в медиальном или латеральном направлении в зависимости от расположения грыжи. Грыжу диска иссекают вместе с задней продольной связкой, удаляют свободные фрагменты диска. Полость диска кюретируют. После кюретажа остатки пульпозного ядра из полости диска удаляют конхотомом. В дальнейшем проводят ревизию для обнаружения свободных фрагментов диска. Последним этапом зашивают фасцию, подкожную клетчатку, кожу [6, 4, 1]. Мы обязательно ставим эпидуральный дренаж на 1 сут. Продолжительность операции составляет от 30 до 60 мин.

Последним техническим усовершенствованием микродискэктомии является внедрение тубулярных ретракторов, которые представляют собой трубку диаметром 1,5—3,5 см со световодом и осветительными лампами на конце [54]. Ретрактор легко устанавливается и позволяет менять направление обзора. Дискэктомию проводят под микроскопом, используя набор обычных или специальных инструментов. Иногда дискэктомию выполняют эндоскопом, вводимым через тубулярный ретрактор (рис. 1).

После операции обязательно назначают антибиотики. Так, по данным M. Schnoring и соавторов (2003), частота инфекционных осложнений при антибактериальной профилактике цефатоксимом (2 г однократно во время оперативного вмешательства) составляет 0,2 %, без нее — 2,8 % [56].

В последнее время радикулопатию и радикулярную боль, возникающие после выполнения микродискэктомии, связывают с формированием перидурального и перирадикулярного рубца, развитием перидурального фиброза [50]. Для предупреждения этого осложнения раньше использовали фрагменты аутожировой ткани. Однако этот метод оказался неэффективным, а иногда способствовал усиленному рубцеванию [30]. Предпринимались попытки использовать для этой цели гель Adcon [27]. Однако убедительных данных о его эффективности не получено [27]. Одним из методов, предложенных в последнее время, является техника сохранения желтой связки во время проведения микродискэктомии [21, 61]. Этот метод уменьшает риск формирования перидурального рубца, так как желтая связка тесно прилежит к твердой мозговой оболочке и корешкам, являясь своеобразным анатомо-физиологическим барьером, препятствующим формированию фиброза [10]. Мы использовали данную методику и убедились в ее эффективности. Однако желтую связку удается сохранить не во всех случаях. Необходимо еще на этапе планирования операции оценить такую возможность. Рентгенограмма помогает оценить костные размеры междуужкового промежутка, особенности строения пояснично-крестцовой области, расположение межпозвонковых суставов и наличие их гипертрофии, размер и конфигурацию остистого и поперечного отростков. Сохранить желтую связку при микродискэктомии можно лишь у пациентов молодого возраста, у которых:

- широкий междуужковый промежуток;
- отсутствуют явления остеоартроза и гипертрофия межпозвонковых суставов;
- отсутствует стеноз поясничного канала.

Различают следующие методы удаления желтой связки: 1) полное ее удаление на всем междуужковом промежутке (тотальная флавэктомия); 2) удаление латеральной части желтой связки в области сегментарного корешка и сохранение ее над дуральным мешком (латеральная флавэктомия) (рис. 2—4). Эти два метода чаще всего используют при стандартной микродискэктомии. Метод, при котором иссекается верхний слой желтой связки, а доступ осуществляется путем разделения волокон

- широкий междуужковый промежуток;
- отсутствуют явления остеоартроза и гипертрофия межпозвонковых суставов;
- отсутствует стеноз поясничного канала.

Различают следующие методы удаления желтой связки: 1) полное ее удаление на всем междуужковом промежутке (тотальная флавэктомия); 2) удаление латеральной части желтой связки в области сегментарного корешка и сохранение ее над дуральным мешком (латеральная флавэктомия) (рис. 2—4). Эти два метода чаще всего используют при стандартной микродискэктомии. Метод, при котором иссекается верхний слой желтой связки, а доступ осуществляется путем разделения волокон

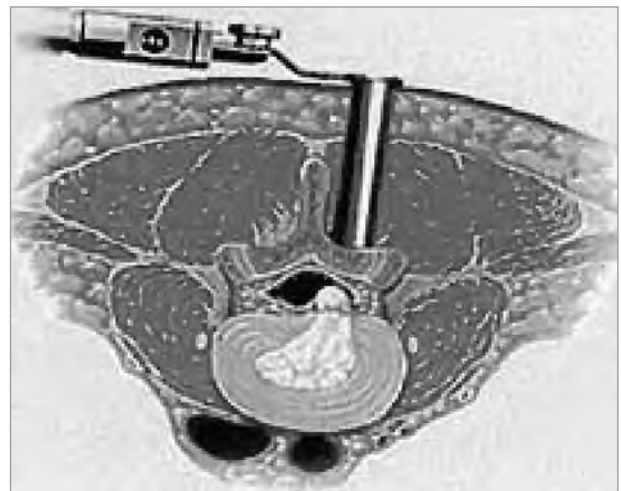


Рис. 1. Схема микродискэктомии через тубулярный ретрактор

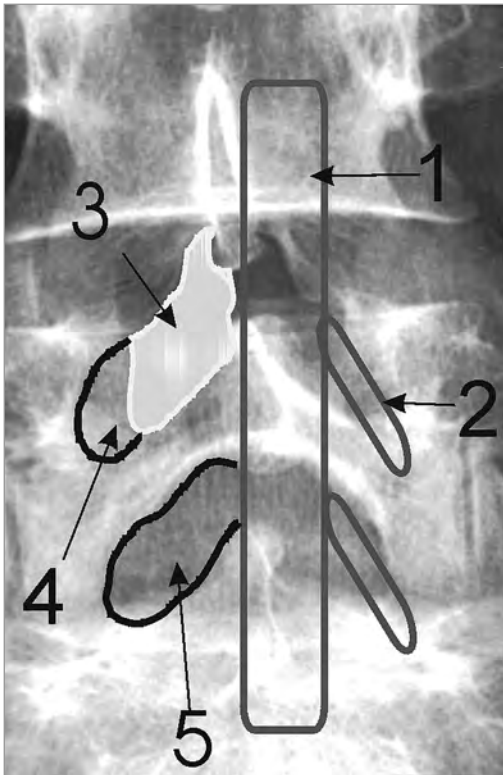


Рис. 2. Схематичное изображение флавэктомии:
1 — дуральный мешок; 2 — корешки;
3 — сохраненная часть желтой связки;
4 — удаленная часть связки; 5 — тотальная флавэктомия

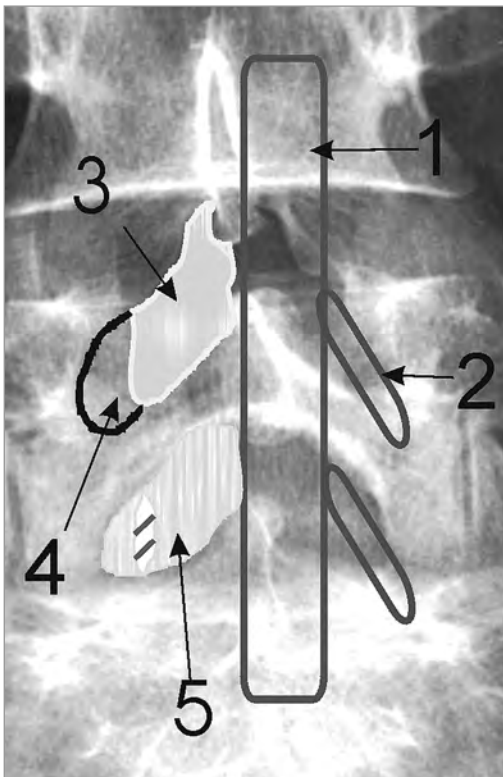


Рис. 3. Схематичное изображение флавотомии:
1 — дуральный мешок; 2 — корешки;
3 — сохраненная часть желтой связки;
4 — удаленная часть связки; 5 — флавотомия с разделением и сохранением желтой связки

внутреннего слоя желтой связки, называется флавотомией. Он и был использован нами [5].

В междужковом промежутке желтая связка представляет собой типичную волокнистую структуру и состоит из двух слоев. Волокна наружного слоя расположены под углом в 15—30° к краниокаудальному направлению. Они проходят в каудолатеральном направлении. Волокна внутреннего слоя связки идут строго от краниального в каудальном направлении (сагиттально). Оба слоя крепятся на середине дуги расположенных выше позвонков и у верхнего края дуги расположенных ниже позвонков (J. Grifka и соавт., 1999; J. Kramer и соавт., 1999).

Применяют две методики флавотомии. Первая предусматривает разделение волокон желтой связки и разведение их в стороны, вторая — отсечение желтой связки от нижнелатеральной зоны прикрепления (возле медиального суставного отростка и верхнего края нижней дуги) и смещение ее медиально [61]. После выполнения вмешательства связку укладывают на место и фиксируют в зоне латерального края, возле медиального суставного отростка [21].

Для уменьшения толщины желтой связки при обеих методиках флавотомии удаляют верхний (дорсальный) слой желтой связки и сохраняют медиальный. Это уменьшает толщину связки и, соответственно, глубину раны. После иссечения дорсального слоя внутренний слой расслаивают в сагиттальном направлении по ходу волокон. Края разводят в стороны, для чего используют два метода — прошивание краев желтой связки лигатурами или разведение краев специально разработанным расширителем. При второй хирургической тех-

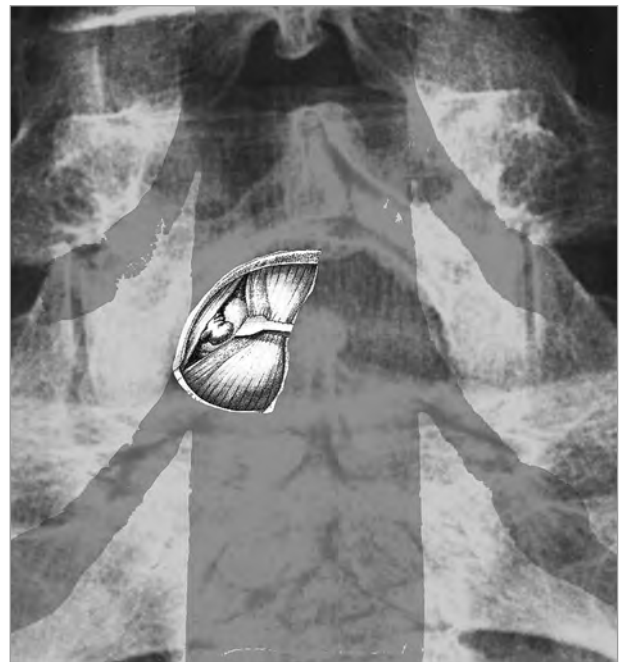


Рис. 4. Схематичное топографо-анатомическое изображение флавотомии

нологии желтую связку отсекают от нижнелатеральной зоны прикрепления (возле медиального суставного отростка и верхнего края нижней дуги). Отсеченный край прошивают и отворачивают медиально. После операции связку укладывают на место и фиксируют лигатурами к капсуле межпозвонкового сустава. Методику выбирают с учетом топографических особенностей промежутка и предпочтений хирурга.

При значительно «просевших» межпозвонковых дисках, когда суставные отростки «наезжают» друг на друга в виде черепицы (инклинация), а также при грубом гипертрофическом артрозе межпозвонковых суставов провести ревизию эпидурального пространства, резецировав только желтую связку, невозможно. В таких случаях мы применяли резекцию дуг и суставных отростков. При этом старались сохранить желтую связку. Это позволяет ее строение. Желтая связка прикрепляется непосредственно у верхнего края расположенной ниже дуги, и посередине расположенной выше дуги, а также посередине медиального суставного отростка. Благодаря этому можно резецировать нижний край расположенной выше дуги и медиальный край суставного отростка, сохранив желтую связку. Затем выполняли описанные выше этапы операции.

Послеоперационное ведение больных. Больному разрешают ходить в день операции или на следующий день. В 95 % случаев больного выписывают на вторые-третьи сутки после вмешательства. В последнее время все чаще применяется практика амбулаторной микродискэктомии [60]. Некоторые авторы через 6 нед после оперативного вмешательства рекомендуют 4-недельный курс лечебной физкультуры [23]. Установлено, что у больных, прошедших курс лечебной физкультуры (exercise therapy), отдаленные результаты лучше. К «сидячей» работе больной может вернуться через 2—3 нед после операции, к тяжелому физическому труду — через 2—3 мес.

Осложнения. Частота осложнений при поясничной микродискэктомии составляет 1,5 %. К ним относят кровотечение из эпидуральных вен, разрывы твердой мозговой оболочки, повреждения корешков, дисцит [37]. Ликворрея и псевдоменингоцеле развиваются при повреждении твердой мозговой оболочки. В этом случае рекомендуется ушить оболочку или использовать фибриновый клей.

Дисциты могут быть септическими и асептическими. Септический дисцит сопровождается лихорадкой, лейкоцитозом, увеличением СОЭ, положительными бактериальными посевами, повышением уровня С-реактивного протеина.

Асептический дисцит обусловлен развитием воспалительного процесса в замыкательных пластинках. Wilson и Harbaugh [68] сообщают, что асептические дисциты встречаются в 2,3 % случаев.

При септическом дисците назначают антибактериальную терапию. Применяют антибиотики, на-

капливающиеся в кости: линкомицин — по 0,5 г 3 раза в сутки, далацин или клиндамицин — по 150—450 мг через каждые 6 ч. Выполняют ревизию раны, удаляют некротические ткани, дренируют рану [13]. При асептическом дисците ревизию не проводят. Назначают противовоспалительные препараты.

Грозным осложнением является прободение передней части фиброзного кольца диска и повреждение крупных ретроперитонеальных сосудов [8, 39, 52]. В таких случаях показана экстренная лапаротомия с ушиванием места повреждения сосудов. Необходима массивная гемотрансфузия.

Описаны также повреждения мочевого пузыря [35, 58].

Результаты лечения. Одним из наиболее спорных вопросов является взаимосвязь между результатами оперативного лечения и радикальностью вмешательства — удаление грыжи диска и пульпозного ядра или удаление только грыжи. Сторонники техники удаления пролабиравшего фрагмента диска без удаления пульпозного ядра считают, что при щадящем послеоперационном реабилитационном периоде частота рецидивов грыж дисков не выше, чем при «радикальной» микродискэктомии [67]. По данным С.Д. Коеббе и соавторов [36], при удалении только грыжи (или выпятившегося фрагмента) частота повторных операций составляет 5 %. По данным R.W. Williams [67], при использовании методики удаления только грыжи диска вначале частота рецидивов составляла 9 %. Однако впоследствии ее удалось снизить до 5,5 % [66]. D.H. Wilson и R.O. Harbaugh [68] использовали более агрессивную дискэктомию с удалением всего пульпозного ядра для предотвращения рецидивов. Частота рецидивов в их наблюдениях составила 4 %. Недостатком техники радикального удаления пульпозного ядра является повреждение замыкательных пластинок позвонков и более высокая частота послеоперационных дисцитов [11]. Установлено, что частота рецидивов при удалении грыжи межпозвонкового диска и пульпозного ядра составляет 3,7 %, тогда как при удалении только грыжи — 7 % [9]. В то же время H. Striffeler и соавторы [62] сообщают, что частота рецидивов при удалении грыжи вместе с пульпозным ядром и при удалении только грыжи одинакова. В целом, частота повторных операций после микродискэктомий составляет от 1,7 до 8 % в зависимости от техники вмешательства и ее «агрессивности» [29, 33, 59]. По данным H. Osterman и соавторов [47], 4943 (14 %) из 35 309 больных, перенесших дискэктомию, была проведена как минимум одна повторная операция, а 803 (2,3 %) — две и больше. Среди повторных операций 63 % составили дискэктомии, 14 % — стабилизирующие операции, 23 % — декомпрессионные вмешательства. Авторы отмечают, что у больных, которым была проведена повторная операция, риск

повторных операций составляет 25,1 % (наблюдения проводили в течение 10 лет).

Клинические результаты микродискэтомии по данным разных авторов, отличаются. Для оценки результатов оперативного вмешательства используют такие критерии, как выраженность ишиаса, интенсивность боли в нижней части спины, наличие неврологических нарушений [22]. Частота так называемого успешного лечения составляет 44—100 % (критерий — возвращение к прежнему роду деятельности), 60—91 % (субъективная оценка больным своего состояния), 56—88 % (критерий — регресс корешкового болевого синдрома) [31, 48]. Привычная динамика движений после поясничной микродискэтомии восстанавливается через 4—12 мес после операции [44]. При субъективной оценке состояния частота улучшений составляет около 80 % [38]. По данным M. Herzberg [32], из 1217 больных отсутствовали жалобы только у 24,5 %, в то время как G.A. Loupasis и соавторы [40] указывают на полное отсутствие жалоб у 54,15 % больных. Количество неудовлетворительных результатов варьирует от 3,3 до 12 % случаев [38]. H. Frenkel и I. Angerhofer [26] сообщают, что послеоперационный регресс ишиалгии отмечен у 68,9 % больных, а люмбалгии — только у 45,2 %.

Работы последних лет свидетельствуют о том, что радикулярная боль полностью исчезает у 97 % больных, в то время как люмбалгия — только у 70 % [25, 34, 64]. По данным A. Schoeggel и соавторов [57], у 25 % больных после дискэтомии боль полностью исчезла, у 66 % отмечен значительный регресс радикулярной боли, у 9 % больных улучшения не было. Наблюдения, проведенные в отдаленный период, показали, что 65 % больных вернулись к прежней работе, 15 % — сменили профессию, 6 % — были переведены на инвалидность, 14 % — были вынуждены уйти на пенсию [57].

По данным S.P. Sanderson и соавторов [53], уровень локализации грыж поясничных межпозвонковых дисков также оказывает существенное влияние на результаты операции. Общее улучшение отмечено у 58 % больных с грыжами на уровне L₁–L₂ и L₂–L₃, а также у 94 % больных с гры-

жами на уровне L₃–L₄. 33 % больных с грыжами на уровне L₁–L₂ и L₂–L₃ возвратились к полноценной трудовой деятельности. Среди больных с грыжами на уровне L₃–L₄ этот показатель составил 88 %.

Наихудшие клинические результаты наблюдались у больных с центральными грыжами и мультиуровневым поражением. Так, по данным E.C. Sun и соавторов [63], после дискэтомии на двух смежных уровнях отличный результат отмечен у 49 % больных, хороший — у 20 %, удовлетворительный — у 15 %, неудовлетворительный — у 16 %.

При грыжах поясничных межпозвонковых дисков, сопровождающихся синдромом конского хвоста, ранняя хирургическая декомпрессия не всегда приводит к восстановлению функции мочевого пузыря [12]. Процесс восстановления функции мочевого пузыря протекает достаточно медленно, на протяжении месяцев и даже лет [15]. По нейрохирургическим стандартам США, при синдроме конского хвоста дискогенной природы показано проведение безотлагательной декомпрессии в течение 12 ч. В то же время некоторые авторы сообщают, что при отсроченных операциях благоприятный исход наблюдается с такой же частотой, как и при urgentных [28, 42].

Ближайшие послеоперационные результаты проведенных нами в 2003—2007 гг. 2500 микродискэтомий (критерий оценки — регресс радикулярного болевого синдрома) приведены в табл. 1.

Отличным результатом считали полное исчезновение боли; хорошим — наличие периодической боли, существенно не беспокоящей больного и не требующей приема анальгетиков; удовлетворительным — уменьшение интенсивности боли или периодическое возникновение боли, требующей приема анальгетиков; неудовлетворительным — интенсивность боли после операции не изменилась (рис. 5—7).

Люмбалгия в наших наблюдениях регрессировала у 76 % больных.

Отдаленные результаты

Оценить клинические результаты хирургического лечения и качество жизни больных после лечения при патологии спинного мозга, его корешков и

Т а б л и ц а 1
Результаты микродискэтомий, %

Расположение грыжи		Результат			
по отношению к нервным структурам	в аксиальной плоскости	отличный	хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
В области дурального выхода корешка	Парамедианная	69	21	9	1
В области плеча	Медиолатеральная	80	14	6	—
В области аксиллярной зоны		64	24	11	1
Непосредственно под корешком		81	11	8	—



Рис. 5. МРТ поясничного отдела позвоночника, сагиттальные срезы, грыжа L₄-L₅



Рис. 6. МРТ поясничного отдела позвоночника того же больного, аксиальные срезы, грыжа L₄-L₅

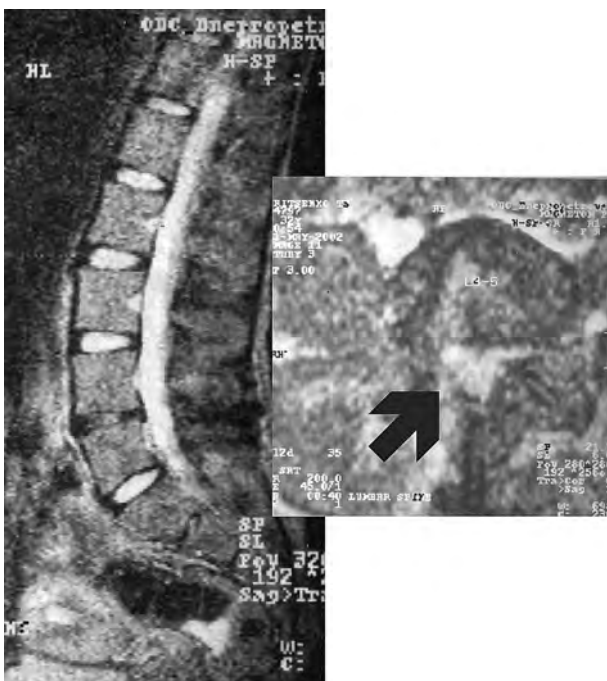


Рис. 7. МРТ. Состояние после микродискэктомии с сохранением желтой связки. Сагиттальный и аксиальный срез. Стрелкой обозначена зона флатомии

позвоночника чрезвычайно трудно. Это обусловлено разнообразием видов патологии, входящих в эту группу, отсутствием стандартизации используемых критериев. В последнее время для оценки результатов хирургического лечения используют параметрические критерии стандартизованной балльной оценки, что помогает сопоставить результаты лечения, приводимые различными авторами, и в различных группах заболеваний. Это также позволяет сравнить состояние больных до операции и после нее. Для этих целей разработаны и широко применяются шкалы параметрической балльной оценки состояния спинальных больных. С помощью данных шкал оценивают состояние больных, как до операции, так и после нее, а также сопоставляют набранные баллы до лечения, непосредственно после оперативного вмешательства и в отдаленный период. Шкал, всесторонне оценивающих неврологическую симптоматику и ее выраженность, а также степень инвалидизации больных с дегенеративной патологией поясничного отдела, очень мало. Прогрессивной методикой, наиболее полно оценивающей как неврологическую симптоматику, так и функциональное состояние больных, является вопросник «North American Spine Society (NASS) lumbar spine outcome assessment instrument» [70]. Этот вопросник в настоящее время наиболее популярен в США и Канаде. Фактически NASS — усовершенствованный вариант вопросника «Oswestry». В отличие от «Oswestry», в NASS включены вопросы, позволяющие оценить выраженность неврологической симптоматики самим больным. Наша версия русскоязычной адаптации вопросника выглядит так.

Вопросник NASS состоит из трех разделов:

- A. Симптоматика, которая беспокоит больного.
- B. Выраженность симптоматики.
- C. Функциональный статус больного.

A. Симптоматика, которая беспокоит больного

Боль в пояснице или ягодицах:

1. Отсутствует.
2. Иногда возникает.
3. Возникает часто.
4. Возникает достаточно часто.
5. Почти постоянно.
6. Постоянно.

Боль в нижней конечности:

1. Отсутствует.
2. Иногда возникает.
3. Возникает часто.
4. Возникает достаточно часто.
5. Почти постоянно.
6. Постоянно.

Онемение или парестезии в нижней конечности (стопе):

1. Отсутствует.

2. Иногда возникает.
3. Возникает часто.
4. Возникает достаточно часто.
5. Почти постоянно.
6. Постоянно.

Слабость в нижней конечности (стопе):

1. Отсутствует.
2. Иногда возникает.
3. Возникает часто.
4. Возникает достаточно часто.
5. Почти постоянно.
6. Постоянно.

Б. Выраженность симптоматики

Боль в пояснице или ягодицах:

1. Не беспокоит.
2. Слегка беспокоит.
3. Иногда беспокоит.
4. Достаточно часто беспокоит.
5. Часто беспокоит.
6. Почти постоянно беспокоит.

Боль в нижней конечности:

1. Не беспокоит.
2. Слегка беспокоит.
3. Иногда беспокоит.
4. Умеренно беспокоит.
5. Существенно беспокоит.
6. Невероятно беспокоит.

Онемение или парестезии в нижней конечности (стопе):

1. Не беспокоит.
2. Слегка беспокоит.
3. Иногда беспокоит.
4. Умеренно беспокоит.
5. Существенно беспокоит.
6. Невероятно беспокоит.

Слабость в нижней конечности (стопе):

1. Не беспокоит.
2. Слегка беспокоит.
3. Иногда беспокоит.
4. Умеренно беспокоит.
5. Существенно беспокоит.
6. Невероятно беспокоит.

С. Функциональный статус

Одевание

1. Я одеваюсь, не испытывая боли.
2. Одевание не усиливает боль.
3. Я могу одеться, но боль усиливается.
4. Я могу одеться, но боль существенно усиливается.
5. Я могу одеться, но при этом испытываю очень сильную боль.
6. Я не могу одеться.

Поднимание тяжестей

1. Я могу поднять тяжелые предметы, не испытывая боли.
2. Я могу поднять тяжелые предметы, но это усиливает боль.
3. Из-за боли я не могу поднимать тяжелые предметы с пола, но я могу их поднять, если они удобно расположены (например, на столе).
4. Из-за боли я не могу поднимать тяжелые предметы, но я могу поднять не очень тяжелые предметы, если они находятся на столе.
5. В лучшем случае, я могу поднять очень легкие предметы.
6. Я ничего не могу поднять.

Ходьба, бег

1. Я могу ходить или бежать, не испытывая боли.
2. Я могу ходить, но бег вызывает боль.
3. Из-за боли я не могу ходить более 1 ч.
4. Из-за боли я не могу ходить более 30 мин.
5. Из-за боли я не могу ходить более 10 мин.
6. Я не могу ходить или могу сделать только несколько шагов.

Сидение

1. Я могу долго сидеть в любом кресле или стуле, не испытывая боли.
2. Я могу долго сидеть только в удобном для меня кресле, не испытывая боли.
3. Из-за боли я не могу сидеть более 1 ч.
4. Из-за боли я не могу сидеть более 30 мин.
5. Из-за боли я не могу сидеть более 10 мин.
6. Из-за боли я вообще не могу сидеть.

Стояние

1. Я могу долго стоять, при этом боль не усиливается.
2. Я могу долго стоять, но это провоцирует боль.
3. Я не могу стоять более 1 ч из-за усиления боли.
4. Я не могу стоять более 30 мин из-за усиления боли.
5. Я не могу стоять более 10 мин из-за усиления боли.
6. Я не могу стоять.

Сон

1. Я сплю хорошо.
2. Иногда боль нарушает сон.
3. Половину сна нарушает боль.
4. Боль часто нарушает сон.
5. Боль всегда нарушает сон.
6. Я всегда плохо сплю.

Социальная жизнь и досуг

1. Моя социальная жизнь и досуг нормальные.
2. Моя социальная жизнь и досуг нормальные, но это усиливает боль.
3. Моя социальная жизнь и досуг нормальные, но это значительно усиливает боль.
4. Боль ограничивает мою социальную жизнь и досуг.

Таблиця 2
Оценка результатов микродискэктомии у больных с грыжами поясничных дисков по шкале NASS (баллы)

	Категория	До операции	После операции	Через 6—12 мес
А. Симптоматика	Люмбалгия	3,4	3,1	1,3
	Боль в нижней конечности	4,92	1,6	1,1
	Онемение, парестезии	1,5	1,3	1,0
	Слабость стопы	1,16	1,03	0,6
В. Выраженность симптоматики	Люмбалгия	4,3	4,2	0,7
	Боль в нижней конечности	5,7	0,9	0,4
	Онемение, парестезии	1,8	1,5	1,3
	Слабость стопы	0,9	0,9	0,6
С. Функциональный статус		48,0	38,0	17,0
Всего баллов		74,7	57,2	27,0

5. Боль значительно ограничивает мою социальную жизнь и досуг.

6. Я не участвую в социальной жизни из-за боли.

Передвижение, путешествие

1. Я могу путешествовать везде.

2. Я могу путешествовать везде, но это усиливает боль.

3. Боль сильная, но я могу передвигаться более 2 ч.

4. Из-за боли я могу передвигаться не более 1 ч.

5. Из-за боли я могу передвигаться в течение 30 мин.

6. Из-за боли я не могу передвигаться вообще.

Сексуальная жизнь

1. В моей сексуальной жизни нет перемен.

2. Секс усиливает боль.

3. Секс значительно усиливает боль.

4. Моя сексуальная жизнь значительно ограничена из-за боли.

5. Сексуальная жизнь практически невозможна из-за боли.

6. Из-за боли сексуальная жизнь вообще невозможна.

Исследования, проведенные с использованием данного вопросника, относят к высокодостоверным. Это, пожалуй, единственный вопросник, позволяющий оценить неврологическую симптоматику, ее выраженность, а также степень инвалидизации больных. Вопросник идеально подходит для двойных слепых исследований.

В табл. 2 приведены результаты оценки состояния 2500 больных с грыжами поясничных дисков с использованием шкалы NASS (приведены средние величины показателей).

Таким образом, микродискэктомия является высокотехнологической процедурой. Для достижения положительных результатов требуется применение микрохирургической техники. Необходимо иметь четкие представления об анатомических соотношениях межпозвонковых дисков, корешков и задних костных структур, а также о вариантах расположения грыж межпозвонковых дисков. Адекватное представление о таких взаимоотношениях и оптимальные костные резекции позволяют минимизировать доступ, уменьшить тракцию и операционную травматизацию нервных структур, что обеспечивает эффективную реабилитацию больных в послеоперационный период.

Литература

1. Полищук М.Е., Слынько Е.И., Муравський А.В. та ін. Диференційоване лікування остеохондрозу поперекового відділу хребта // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шулика.— 2000.— Вип. 9.— С. 263—266.
2. Полищук Н.Е., Слынько Е.И., Бринкач И.С. Анализ результатов хирургического лечения больных в зависимости от локализации грыж поясничных межпозвонковых дисков // Укр. нейрохірург. журн.— 2002.— № 4.— С. 82—90.
3. Полищук Н.Е., Слынько Е.И., Косинов А.Е. Современные подходы к хирургическим вмешательствам при грыжах поясничных дисков // Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.— 1998.— Т. 2 (2).— С. 57—64.
4. Полищук Н.Е., Слынько Е.И., Муравський А.В., Бринкач И.С. Особенности техники микродискэктомии нижнепоясничных дисков в зависимости от их топографо-анатомических вариантов // Укр. нейрохірург. журн.— 2001.— № 3.— С. 44—52.
5. Слынько Е.И., Вербов В.В. Микродискэктомия с сохранением желтой связки. Результаты применения методики // Укр. нейрохірург. журн.— 2003.— № 2.— С. 54—62.
6. Хелимский А.М. Хронические дискогенные болевые синдромы шейного и поясничного остеохондроза.— Хабаровск: РИОТИП, 2000.— 256 с.
7. Aliashkevich A.F., Kristof R.A., Schramm J., Brechtelsbauer D. Does additional discectomy and the degree of dural sac compression influence the outcome of decompressive surgery for lumbar spinal stenosis? // Acta Neurochir. (Wien).— 1999.— Vol. 141, N 12.— P. 1273—1279.
8. Anda S., Aakhus S., Skaanes K.O. et al. Anterior perforations in lumbar discectomies. A report of four cases of vascular complications and a CT study of the prevertebral lumbar anatomy // Spine.— 1991.— 16.— P. 54—60.
9. Apostolides P.J., Jacobowitz R., Sonntag V.H. Lumbar discectomy microdiscectomy: «the gold standard» // Clin. Neurosurg.— 1996.— 43.— P. 228—238.

10. Aydin Y., Ziyal I.M., Duman H. et al. Clinical and radiological results of lumbar microdiscectomy technique with preserving of ligamentum flavum comparing to the standard microdiscectomy technique // *Surg. Neurol.*— 2002.— 57 (1).— P. 5—13.
11. Balderston R.A., Gilyard G.G., Jones A.A. The treatment of lumbar disc herniation: simple fragment excision versus disc space curettage // *J. Spinal. Disord.*— 1991.— 4.— P. 22—25.
12. Barriga A., Villas C. Cauda equina syndrome due to giant disc herniation // *Rev. Med. Univ. Navarra.*— 2002.— 46 (3).— P. 33—35.
13. Bavinszki G., Schoeggel A., Trattng S. et al. Microsurgical management of postoperative disc space infection // *Neurosurg. Rev.*— 2003.— 26 (2).— P. 102—107.
14. Birney T.J., White J.J. Jr., Berens D. et al. Comparison of MRI and discography in the diagnosis of lumbar degenerative disc disease // *J. Spinal Disord.*— 1992.— 5.— P. 417—423.
15. Buchner M., Schiltenswolf M. Cauda equina syndrome caused by intervertebral lumbar disk prolapse: mid-term results of 22 patients and literature review // *Orthopedics.*— 2002.— 25 (7).— P. 727—731.
16. Carragee E. Indications for lumbar microdiscectomy. *Instr // Course Lect.*— 2002.— 51.— P. 223—228.
17. Caspar W. A new surgical procedure for lumbar disc herniation causing less tissue damage through a microsurgical approach // *Adv. Neurosurg.*— 1977.— 4.— P. 74—80.
18. Caspar W., Campbell B., Barbier D.D. et al. The Caspar micro-surgical discectomy and comparison with a conventional standard lumbar disc procedure // *Neurosurgery.*— 1991.— 28.— P. 78—87.
19. Choudhari K.A., Fannin T.F., Byrnes D.P. Transradicular interfascicular approach for lumbar microdiscectomy: a useful technique in difficult circumstances // *Br. J. Neurosurg.*— 2001.— 15 (4).— P. 360—362.
20. Dandy W.E. Loose cartilage from intervertebral disk simulating tumor of the spinal cord // *Arch. Surg.*— 1929.— 19.— P. 660—672.
21. de Divitiis E., Cappabianca P. Lumbar discectomy with preservation of the ligamentum flavum // *Surg. Neurol.*— 2002.— 58 (1).— P. 68.
22. Deen H.G., Fenton D.S., Lamer T.J. Minimally invasive procedures for disorders of the lumbar spine // *Mayo Clin. Proc.*— 2003.— 78 (10).— P. 1249—1256.
23. Dolan P., Greenfield K., Nelson R.J., Nelson I.W. Can exercise therapy improve the outcome of microdiscectomy? // *Spine.*— 2000.— 25 (12).— P. 1523—1532.
24. Epstein N.E. Different surgical approaches to far lateral lumbar disc herniations // *J. Spinal Disord.*— 1995.— Vol. 8, N 5.— P. 383—394.
25. Fisher C., Noonan V., Bishop P. et al. Outcome evaluation of the operative management of lumbar disc herniation causing sciatica // *J Neurosurg. Spine.*— 2004.— 100 (4).— P. 317—324.
26. Frenkel H., Angerhofer I. Fruhergebnisse nach lumbalen Bandscheibenoperationen // *Beitr. Orthop. Traumatol.*— 1978.— N 25.— P. 523—528.
27. Ganzer D., Giese K., Volker L. et al. Two-year results after lumbar microdiscectomy with and without prophylaxis of a peridural fibrosis using Adcon-L // *Arch. Orthop. Trauma Surg.*— 2003.— 123 (1).— P. 17—21.
28. Gleave J.R., Macfarlane R. Cauda equina syndrome: what is the relationship between timing of surgery and outcome? // *Br. J. Neurosurg.*— 2002.— 16 (4).— P. 325—328.
29. Goffin J. Microdiscectomy for lumbar disc herniation // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 1994.— 96.— P. 130—134.
30. Gorgulu A., Simsek O., Cobanoglu S. et al. The effect of epidural free fat graft on the outcome of lumbar disc surgery // *Neurosurg. Rev.*— 2004.— 27 (3).— P. 181—184.
31. Haglund M.M., Moore A.J., Marsh H. Outcome after repeat lumbar microdiscectomy // *Br. J. Neurosurg.*— 1995.— 9.— P. 487—495.
32. Herzberg M. Ergebnisse der operativen behandlung des lumbalen Bandscheibenvorfalles: Dissertation.— Medizinische Fakultät, Universität Libeck, 1991.
33. Hirabayashi S., Kumano K., Ogawa Y. et al. Microdiscectomy and second operation for lumbar disc herniation // *Spine.*— 1993.— 18.— P. 2206—2211.
34. Hodges S.D., Humphreys S.C., Eck J.C. et al. Predicting factors of successful recovery from lumbar spine surgery among workers' compensation patients // *J. Am. Osteopath Assoc.*— 2001.— 101 (2).— P. 78—83.
35. Houten J.K., Frempong-Boadu A.K., Arkovitz M.S. Bowel injury as a complication of microdiscectomy: case report and literature review // *J. Spinal Disord. Tech.*— 2004.— 17 (3).— P. 248—250.
36. Koebbe C.J., Maroon J.C., Abla A. et al. Lumbar microdiscectomy: a historical perspective and current technical considerations // *Neurosurg. Focus.*— 2002.— 13 (2).
37. Kraemer R., Wild A., Haak H. et al. Classification and management of early complications in open lumbar microdiscectomy // *Eur. Spine J.*— 2003.— 12 (3).— P. 239—246.
38. Krenzlín H. Spätergebnisse nach operativer therapie des lumbalen bandscheibenvorfalles: Dissertation.— Medizinische Fakultät, Universität Leipzig, 1993.
39. Kwon T.W., Sung K.B., Cho Y.P. et al. Large vessel injury following operation for a herniated lumbar disc // *Ann Vasc. Surg.*— 2003.— 17 (4).— P. 438—444.
40. Loupasis G.A., Stamos K., Katonis P.G. et al. Seven- to 20-year outcome of lumbar discectomy // *Spine.*— 1999.— Vol. 24, N 22.— P. 2313—2317.
41. Lowell T.D., Errico T.J., Fehlings M.G. et al. Microdiscectomy for lumbar disk herniation: a review of 100 cases // *Orthopedics.*— 1995.— Vol.18, N 10.— P. 985—990.
42. Mangialardi R., Mastorillo G., Minoia L. et al. Lumbar disc herniation and cauda equina syndrome. Considerations on a pathology with different clinical manifestations // *Chir. Organi. Mov.*— 2002.— 87 (1).— P. 35—42.
43. Maroon J.C. Current concepts in minimally invasive discectomy // *Neurosurgery.*— 2002.— 51 (5 Suppl).— P. S137—145.
44. Millisdotter M., Stromqvist B., Jonsson B. Proximal neuromuscular impairment in lumbar disc herniation: a prospective controlled study // *Spine.*— 2003.— 28 (12).— P. 1281—1289.
45. Mixer W.J., Barr J.S. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal // *N. Engl. J. Med.*— 1934.— 211.— P. 210—215.
46. Nygaard O.P., Kloster R., Solberg T. Duration of leg pain as a predictor of outcome after surgery for lumbar disc herniation: a prospective cohort study with 1-year follow up // *J. Neurosurg.*— 2000.— Vol. 92, N 2.— Suppl.— P. 131—134.
47. Osterman H., Sund R., Seitsalo S., Keskimaki I. Risk of multiple reoperations after lumbar discectomy: a population-based study // *Spine.*— 2003.— 28 (6).— P. 621—627.
48. Ozgen S., Naderi S., Ozek M.M. Findings and outcome of revision lumbar disc surgery // *J. Spinal Disord.*— 1999.— 12.— P. 287—292.
49. Postacchini F., Cinotti G., Gumina S. Microsurgical excision of lateral lumbar disc herniation through an interlaminar approach // *J. Bone Joint Surg.*— 1998.— Vol. 80, N 2.— P. 201—207.
50. Quigley M.R., Bost J., Maroon J.C. et al. Outcome after microdiscectomy: results of a prospective single institutional study // *Surg. Neurol.*— 1998.— 49 (3).— P. 263—267.
51. Richter H.P., Kast E., Tomczak R. et al. Results of applying ADCON-L gel after lumbar discectomy: the German ADCON-L study // *J. Neurosurg.*— 2001.— 95 (2 Suppl).— P. 179—189.
52. Salander J.M., Youkey J.R., Rich N.M. et al. Vascular injury related to lumbar disc surgery // *J. Trauma.*— 1984.— 24.— P. 628—631.
53. Sanderson S.P., Houten J., Errico T. et al. The unique characteristics of «upper» lumbar disc herniations // *Neurosurgery.*— 2004.— 55 (2).— P. 385—389.
54. Schick U., Dohnert J. Technique of microendoscopy in medial lumbar disc herniation // *Minim Invasive Neurosurg.*— 2002.— 45 (3).— P. 139—141.
55. Schmid U.D. Microsurgery of lumbar disc prolapse. Superior results of microsurgery as compared to standard- and percutaneous procedures // *Nervenarzt.*— 2000.— Vol.71, N 4.— P. 265—274.
56. Schnoring M., Brock M. Prophylactic antibiotics in lumbar disc surgery: analysis of 1,030 procedures // *Zentralbl. Neurochir.*— 2003.— 64 (1).— S. 24—29.
57. Schoeggel A., Maier H., Saringer W. et al. Outcome after chronic sciatica as the only reason for lumbar microdiscectomy // *J. Spinal Disord. Tech.*— 2002.— 15 (5).— P. 415—419.
58. Shaw E.D., Scarborough J.T., Beals R.K. Bowel injury as a complication of lumbar discectomy. A case report and review of the literature // *J. Bone Joint Surg. Am.*— 1981.— 63.— P. 478—480.
59. Silvers H.R., Lewis P.J., Asch H.L. Lumbar discectomy for recurrent disc herniation // *J. Spinal Disord.*— 1994.— 7.— P. 408—419.
60. Singhal A., Bernstein M. Outpatient lumbar microdiscectomy: a prospective study in 122 patients // *Can. J. Neurol. Sci.*— 2002.— 29 (3).— P. 249—252.
61. Song J., Park Y. Ligament-sparing lumbar microdiscectomy: technical note // *Surg. Neurol.*— 2000.— 53 (6).— P. 592—596.
62. Striffeler H., Groger U., Reulen H.J. «Standard» microsurgical lumbar discectomy vs. «conservative» microsurgical discectomy. A preliminary study // *Acta Neurochir.*— 1991.— 112.— P. 62—64.
63. Sun E.C., Wang J.C., Endow K., Delamarter R.B. Adjacent two-level lumbar discectomy: outcome and SF-36 functional assessment // *Spine.*— 2004.— 29 (2).— P. E22—27.

64. Toyone T., Tanaka T., Kato D., Kaneyama R. Low-back pain following surgery for lumbar disc herniation. A prospective study // *J. Bone Joint Surg. Am.*— 2004.— 86-A (5).— P. 893—896.
65. Willburger R.E., Ehiosun U.K., Kuhnen C. et al. Clinical symptoms in lumbar disc herniations and their correlation to the histological composition of the extruded disc material // *Spine.*— 2004.— 29 (15).— P. 1655—1661.
66. Williams R.W. Lumbar disc disease. Microdiscectomy // *Neurosurg. Clin. N. Am.*— 1993.— 4.— P. 101—108.
67. Williams R.W. Microlumbar discectomy: a conservative surgical approach to the virgin herniated lumbar disc // *Spine.*— 1978.— 3.— P. 175—182.
68. Wilson D.H., Harbaugh R. Microsurgical and standard removal of protruded lumbar disc: a comparative study // *Neurosurgery.*— 1981.— 8.— P. 422—427.
69. Wittenberg R.H., Lutke A., Longwitz D. et al. The correlation between magnetic resonance imaging and the operative and clinical findings after lumbar microdiscectomy // *Int. Orthop.*— 1998.— Vol. 22, N 4.— P. 241—244.
70. Wright C.J., Robens-Paradise Y. Evaluations of indications and outcomes in elective surgery // *Vancouver Richmond Health Board.*— 2001.— 132 p.
71. Yasargil M.G. Microsurgical operations for herniated lumbar disc // *Adv Neurosurg.*— 1977.— 4.— P. 81—82.

Є.І. СЛИНЬКО, О.М. ХОНДА

Мікродискектомія на поперековому рівні: показання, техніка, результати

Проаналізовано лікувальну тактику, показання до оперативного лікування, хірургічну техніку і результати лікування хворих з грижами поперекових дисків. Показано високу ефективність операції мікродискектомії. Водночас зазначено, що мікродискектомія є високотехнологічною процедурою. Для досягнення позитивних результатів потрібно застосовувати мікрохірургічну техніку. Чітке уявлення про анатомічні співвідношення між хребцевих дисків, корінців і задніх кісткових структур, а також про варіанти розташування гриж міжхребцевих дисків і оптимальні кісткові резекції дають змогу мінімізувати доступ, зменшити тракцію і операційну травматизацію нервових структур, що сприяє ефективній реабілітації хворих у післяопераційний період.

Ключові слова: грижі дисків, мікродискектомія.

E.I. SLYNKO, A.H. HONDA

Microdiscectomy at a lumbar level: indications, technique, results

The medical tactics, specification of indications to operative treatment, the results of surgical tactics and an estimation of results of treatment at patients with hernias of lumbar disks has been analyzed. Microdiscectomy is an effective measure but hi-tech procedure. Microsurgical technique instruments be used. It is necessary to have precise representations about anatomic peculiarities of disks herniations, nerve roots, and spine. Optimum bone resections allow minimizing access and reducing traction of nervous structures that provides effective rehabilitation of patients during the postoperative period.

Key words: disks herniation, microdiscectomy.



И.Н. КАРАБАНЬ¹, Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО²,
Н.В. КАРАБАНЬ¹, Т.Н. КАЛИЩУК-СЛОБОДИН²,
Н.В. КАРАСЕВИЧ¹

¹ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», Киев

²Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Агонисты дофаминовых рецепторов (Мирапекс) в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона

Цель — оценить эффективность курсового применения прамипексола (Мирапекса) у больных с болезнью Паркинсона на разных стадиях клинического течения заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 46 пациентов с болезнью Паркинсона в возрасте 49—74 лет со стадией болезни 1,5—3,0 (по Хен-Яру). Среднесуточная доза Мирапекса составляла 1,0—2,5 мг/сут. Исследовали двигательную активность по шкалам UPDRS, применяли шкалу MMSE, тест Лурии, шкалу Спилбергера, шкалу депрессии Бека. Состояние свободнорадикального окисления оценивали с помощью показателей перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, каталаза, супероксиддисмутаза, антиоксидантный фактор).

Результаты. Показана высокая эффективность препарата как при монотерапии на начальных стадиях заболевания, так и в комплексной патогенетической терапии на фоне стабильного использования леводопасодержащих препаратов. Установлено положительное влияние Мирапекса на основные клинические симптомы болезни Паркинсона, в особенности на тремор, мнестические функции и депрессию. Достоверная динамика показателей свободнорадикального окисления на фоне лечения свидетельствует об антиоксидантном действии препарата.

Выводы. Влияние Мирапекса на выраженность леводопавызванных флюктуаций и дискинезий является клиническим подтверждением топического действия препарата на D₁-опосредованный нейромедиаторный путь, и как следствие, уменьшения при лечении Мирапексом дисбаланса между активностью прямого и косвенного двигательных путей.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, прамипексол (Мирапекс).

Стратегия лечения болезни Паркинсона (БП) определяется современными представлениями о патогенезе заболевания, биохимических и нейрофизиологических нарушениях, лежащих в его основе [1—3]. Ключевыми направлениями стратегии лечения являются замедление темпа прогресса заболевания посредством защиты сохранившихся дофаминсинтезирующих нейронов нейротрофакторами и антиоксидантами, активация восстановительных процессов в дофаминэргических (ДА) нейронах путем улучшения их трофического обеспечения, активация дофаминовой трансмиссии на рецепторном уровне, коррекция реаптейка и катаболизма дофамина, восполнение дефицита дофа-

мина его прекурсорами (заместительная терапия леводопасодержащими препаратами) [1, 2, 12].

В последние годы всё чаще в качестве препаратов выбора для патогенетического лечения БП применяют агонисты ДА-рецепторов (ДАР). Это позволяет на ранней стадии БП уменьшить выраженность тремора покоя, ригидности и акинезии, получить терапевтический эффект, сопоставимый с действием леводопы, а также отсрочить назначение препаратов леводопы во избежание развития моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий [5, 13].

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) способны непосредственно стимулировать ДАР на стриарных нейронах (в том числе и постсинапти-

ческие), в обход дегенерирующих nigrostriарных клеток, имитируя действие эндогенного медиатора [7, 14]. АДР подразделяют на два класса — эрголиновые (бромокриптин, перголид, лизурид, каберголин) и неэрголиновые (прамипексол, пирибедил, ропинерол, апоморфин). Достоинством неэрголиновых АДР является узкий спектр побочных эффектов, не включающий вазоспазм, эритромелалгию, плевропульмональный и забрюшинный фиброз. Эффект АДР зависит от типа ДАР, с которыми они взаимодействуют. Традиционно выделяют два основных подтипа ДАР — D_1 (подгруппы D_{1a} и D_{1b}) и D_2 (подгруппы D_{2a} , D_{2b} и D_{2c}). Рецепторы подтипа D_2 локализируются на холинергических и ГАМК-эргических нейронах стриатума и ДА-нейронах черной субстанции; рецепторы подтипа D_1 — на стриарных нейронах, проецирующихся на ретикулярную часть черной субстанции. Противопаркинсонический эффект связан со стимуляцией D_2 -рецепторов. ДА-нейроны имеют пресинаптические ауторецепторы, влияющие на активность нейрона, синтез и высвобождение дофамина. Роль ауторецепторов выполняют рецепторы D_2 и D_3 . Предполагается, что именно с их активацией связан нейропротекторный эффект АДР [8], поэтому АДР рассматривают в качестве препаратов выбора у больных ранней стадией БП. Это нашло отражение в последнем издании рекомендаций по лечению БП Американской академии неврологии, согласно которым применение АДР рекомендуется в качестве монотерапии, в том числе начальной стадии заболевания [9]. Это особенно актуально при раннем начале заболевания — в возрасте до 50 лет, когда флюктуации развиваются особенно быстро.

На развернутой стадии БП, когда для поддержания оптимального функционального состояния больного возникает необходимость назначения препаратов леводопы, прием АДР позволяет ограничиться минимальной дозой леводопы, что также может способствовать предупреждению флюктуаций.

Полагают, что к особенностям действия АДР относятся их довольно высокая антитреморная активность, благоприятное влияние на когнитивные функции, способность уменьшать выраженность депрессии, что существенно улучшает качество жизни больных [13].

В настоящее время синтезированы новые представители АДР, имеющие высокое сродство к определенным классам рецепторов и оказывающие более селективное действие на конкретные клинические проявления паркинсонизма. Это дает основания для оптимизма относительно дальнейших перспектив дифференцированного использования АДР при различных формах БП и особенно при дебюте заболевания в молодом и среднем возрасте.

К селективным агонистам ДАР неэрголинового типа относится препарат Мирапекс (прамипексол),

преимущественно действующий на D_3 подтип D_2 -рецепторов. Особенностью Мирапекса является более эффективная стимуляция ДАР, которая по силе приближается к таковой дофамина. Мирапекс в меньшей степени стимулирует недофаминовые рецепторы (например, адренорецепторы, серотониновые, мускариновые), поэтому реже вызывает периферические вегетативные побочные явления (желудочно-кишечные или сердечно-сосудистые) и лучше переносится больными. В дозе до 4,5 мг/сут препарат более эффективен, чем бромокриптин в дозе 30 мг/сут [4]. Показано также, что назначение Мирапекса на начальных стадиях БП позволяет вдвое снизить частоту развития двигательных дофаминэргических осложнений.

Препарат Мирапекс (прамипексол) входит в перечень препаратов для государственной закупки и согласно приказу № 86 МОЗ Украины от 27.02.06 предоставляется больным болезнью Паркинсона для патогенетической терапии заболевания бесплатно.

Во многоцентровых открытых и контролируемых исследованиях показано, что более чем у половины больных с начальной стадией БП Мирапекс, назначенный в виде монотерапии в дозе 1,5—4,5 мг/сут достоверно уменьшал симптомы паркинсонизма и обеспечивал достаточную социальную адаптацию. Монотерапия Мирапексом может быть успешной в течение нескольких лет [10, 11].

Добавление Мирапекса к леводопасодержащим препаратам позволяет снизить ее дозу в среднем на 30 %, уменьшает продолжительность периода «выключения», но у отдельных больных может усиливать дискинезии [6].

Цель исследования — оценить эффективность курсового применения прамипексола (Мирапекса) у пациентов с болезнью Паркинсона на разных стадиях клинического течения заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 46 больных БП в возрасте от 49 до 74 лет (средний возраст — $61,5 \pm 1,6$ года) со стадией заболевания (по Хен-Яру) 1,5—3,0. Длительность болезни составила $(5,02 \pm 1,2)$ года. Курсовое лечение Мирапексом было проведено в условиях стационара Центра паркинсонизма Института геронтологии АМН Украины и кафедры неврологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика в индивидуальном режиме дозирования препарата, при условии постепенного титрования разовой и суточной дозы препарата. Среднесуточная доза Мирапекса составляла 1,0—2,5 мг/сут. Индивидуальная суточная доза леводопы у больных, получавших Мирапекс на фоне комплексной терапии, — 250—500 мг. Базовая терапия оставалась неизменной в течение 1 месяца до начала исследования и на протяжении всего курса приема Мирапекса.

Для объективного исследования степени выраженности основных клинических проявлений БП использовали унифицированную рейтинговую

шкалу оценки тяжести болезни Паркинсона — UPDRS (Fahn, Elton, 1987). До и после лечения оценивали мнестические функции с помощью I раздела UPDRS (нарушения мышления, настроения), шкалы MMSE, теста запоминания 10 слов (по А.Р. Лурии). Психоэмоциональное состояние определяли с помощью шкалы Спилберга, которая позволяла анализировать личностную и ситуационную тревожность. Уровень депрессии оценивали при помощи шкалы Бэка. Определяли моторный темп (мс) и время простой сенсомоторной реакции (мс). Состояние свободнорадикального окисления определяли с помощью оценки процесса перекисного окисления липидов по уровню в сыворотке крови продуктов, реагирующих с 2-тио-барбитуровой кислотой (малоновый диальдегид (МДА)), активности каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД) и антиоксидантного фактора (АОФ).

Результаты и обсуждение

У 18 больных монотерапия Мирепексом в дозе 0,75—1,0 мг/сут способствовала снижению оценки тяжести заболевания по II разделу UPDRS (повседневная активность) на 24 %, а по III разделу (двигательная активность) — на 37 %. При этом хороший эффект отметили 58 % больных, умеренный — 29 %, отсутствие эффекта — 13 %. У 28 больных БП, получавших Мирепекс на фоне стабильной дозы леводопасодержащих препаратов, установлено снижение оценки по II разделу UPDRS

на 34 %, а по III разделу — на 26 %. При этом хороший эффект отмечен у 48 % больных, умеренный — у 36 %, отсутствие эффекта — у 16 %. Мирепекс в большей степени влиял на выраженность гипокинезии и ригидности и особенно — на тремор. Эффективность препарата не зависела от длительности заболевания и возраста больных. Улучшение самочувствия наблюдали при достижении дозы препарата 0,75—1,0 мг/сутки. У больных с моторными флюктуациями и дискинезиями Мирепекс уменьшал продолжительность периода «выключения» и выраженность дискинезий в этот период. У 16 % больных на фоне приема препарата появлялись хореоформные дискинезии «тика дозы», которые нивелировались при снижении дозы леводопасодержащего препарата. Установлено позитивное влияние Мирепекса не только на двигательные, но и на нейропсихологические и аффективные нарушения, достоверное уменьшение выраженности депрессивной симптоматики, оцениваемой по шкале Бэка (табл. 1).

У больных, получавших Мирепекс на фоне стабильной терапии леводопой, осложненной дискинезиями и флюктуациями, назначение препарата сопровождалось достоверным положительным влиянием на двигательные нарушения, оцениваемые по III разделу UPDRS, и выражалось в снижении суммарного моторного балла к концу 4-й недели лечения с $63,6 \pm 6,1$ до $55,8 \pm 5,8$ при $p < 0,05$ (табл. 2).

Т а б л и ц а 1

Эффективность курсового лечения Мирепексом у пациентов с БП

Показатель	До лечения	После лечения	Сдвиг показателя, %
Баллы по I разделу UPDRS	5,5 ± 0,8	3,3 ± 0,7	41,9 ± 6,5
Баллы по II разделу UPDRS	24,1 ± 1,8	19,7 ± 1,5	31,8 ± 5,2
Баллы по III разделу UPDRS	60,4 ± 4,5	52,9 ± 4,2	18,7 ± 3,4
Моторный темп, мс	761,8 ± 53,1	607,4 ± 57,4	23,8 ± 1,6
Время сенсорной реакции, мс	449,9 ± 30,9	400,9 ± 27,9	24,2 ± 4,2
Оценка по шкале депрессии Бэка, баллы	21,0 ± 1,7	14,8 ± 1,4	30,0 ± 3,7
Оценка по шкале MMSE, баллы	26,5 ± 0,35	28,7 ± 0,33	11,2 ± 2,4
Тест Лурии, количество слов	34,5 ± 1,25	37,2 ± 1,08	16,3 ± 1,8
Шкала тревожности Спилберга, отн. ед.:			
личностная тревожность	50,5 ± 1,47	47,9 ± 1,48	10,4 ± 0,9
ситуационная тревожность	45,5 ± 1,85	40,5 ± 1,80	14,2 ± 1,6

Сдвиг показателя выше 15 % является достоверным при $p < 0,01$.

Т а б л и ц а 2

Динамика двигательных нарушений у больных БП при комбинированной терапии Мирепексом и препаратами леводопы, баллы

Шкала	Время наблюдения, неделя			
	1-я	2-я	3-я	4-я
UPDRS, раздел III	63,6 ± 6,1	62,7 ± 5,5	58,1 ± 5,3	55,8 ± 5,8*
Дискинезий Обезо	6,1 ± 0,7	6,0 ± 0,5	5,6 ± 0,4	4,3 ± 0,3*

* $p < 0,05$ по сравнению с 1-й неделей.

Таблиця 3

Влияние Мирапекса на продолжительность периодов «включение — выключение» при БП, оцениваемых с помощью дневников пациентов

Показатель	До лечения	После лечения	
		2-я неделя	4-я неделя
Продолжительность периода «выключение», мин	476,5 ± 35,7	340,4 ± 33,4*	250,0 ± 36,3**
Продолжительность периода «включение», мин	493,4 ± 25,1	735,7 ± 19,9**	744,7 ± 21,1**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

Таблиця 4

Состояние показателей перекисного окисления липидов — антиоксидантной системы у больных БП под влиянием курсового лечения Мирапексом

Этап обследования	СОД, МЕ/мг Нв	КАТ, мкмоль/(мин · мг)	МДА, нмоль/мл сыворотки	АОФ, усл. ед.
До лечения	2,33 ± 0,26	1096 ± 87,6	3,83 ± 0,40	850,7 ± 155,2
После лечения	3,81 ± 0,42*	1098 ± 93,7	3,91 ± 0,18	1077,0 ± 141,4*

* $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

На фоне приема Мирапекса отмечено достоверное укорочение периода «выключения» ($p < 0,01$), который протекал легче и был более предсказуем (табл. 3).

Кроме того, у половины больных на фоне приема Мирапекса удалось уменьшить суточную дозу леводопы с (731,6 ± 100,3) до (517,5 ± 95,6) мг/сут ($p < 0,05$), что весьма важно для дальнейшего прогноза терапии этой категории больных, поскольку современная стратегия лечения БП предусматривает использование при заместительной терапии минимальных эффективных доз леводопасодержащих препаратов.

Положительная динамика клинических симптомов паркинсонизма под влиянием приема препарата Мирапекс совпала в 61,4 % наблюдений с позитивными сдвигами показателей перекисного окисления липидов. Так, у больных, получавших монотерапию Мирапексом, отмечено достоверное увеличение активности СОД и АОФ (табл. 4), свидетельствующее об антиоксидантной, а следовательно, и о нейропротекторной активности препарата.

Выводы

Таким образом, исследование эффективности применения незерголинового агониста ДАР Мира-

пекса (прамипексола) у пациентов с болезнью Паркинсона показало высокую эффективность препарата как в качестве монотерапии при начальных стадиях заболевания, так и в составе комплексной патогенетической терапии на фоне стабильного применения леводопасодержащих препаратов.

Показано позитивное влияние Мирапекса на основные клинические симптомы БП, особенно на тремор, мнестические функции и депрессию. Достоверная положительная динамика показателей свободнорадикального окисления на фоне лечения свидетельствует об антиоксидантном действии препарата.

Следует полагать, что влияние Мирапекса на выраженность леводопавызванных флюктуаций и дискинезий является клиническим подтверждением топического воздействия препарата на D_1 -опосредованный нейромедиаторный путь и, следовательно, уменьшения при лечении Мирапексом дисбаланса между активностью прямого и непрямого моторных путей. Кроме того, отмеченные многими авторами антидепрессивный и тимолептический эффекты Мирапекса за счет стимуляции D_3 -рецепторов в лимбической системе, по-видимому, также вносят свой вклад в антидискинетический эффект препарата.

Литература

1. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Г.Н. Крыжановский, И.Н. Карabanь, С.В. Магаева и др. — М.: Медицина, 2002. — 335 с.
2. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. — М.: Медпресс, 1999. — 416 с.
3. Шток В.Н., Фёдорова Н.В. Болезнь Паркинсона // Экстрапирамидные расстройства. Рук-во по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. — М.: Медпресс-информ, 2002. — С. 87—124.
4. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease // *Neurology*.— 1997.— Vol. 49 (suppl. 4).— P. 1060—1065.
5. Kumar N., Van Gerpen J.A., Bower J.H., Ahlskog J.E. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset // *Mov. Disord.*— 2005.— Vol. 20, N 3.— P. 342—344.
6. Moller J.C., Oertel W.H., Koster J. et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial // *Mov. Disorders*.— 2005.— Vol. 20.— P. 602—610.

7. Olanow C.W. The role of dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease // *Neurology*.— 2002.— Vol. 58, N 4 (suppl. 1).— P. S33-S41.
8. Olanow C.W., Jenner P., Brooks D. Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease // *Ann. Neurol.*— 1998.— Vol. 44, N 3 (suppl. 1).— P. S167-S174.
9. Olanow C., Watts R., Koller W. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines // *Neurology*.— 2001.— Vol. 56 (suppl. 5).— P. 1—88.
10. Parkinson's Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a 4-year randomized controlled trial // *Arch. Neurol.*— 2004.— Vol. 61.— P. 1044—1053.
11. Parkinson's Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial // *JAMA*.— 2000.— Vol. 284.— P. 1931—1938.
12. Rascol O., Goetz C., Koller W. et al. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment // *Lancet*.— 2002.— Vol. 359, N 9317.— P. 1589—1598.
13. Stacy M.A., Street V. Dopamine Agonists // *Handbook of Parkinson's disease Fourth Edition* / Eds. R. Pahwa, K.E. Lyons.— New York; London: Informa, Healthcare, 2007.— P. 335—348.
14. Tan E.K., Jankovic J. Choosing dopamine agonists in Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.*— 2001.— Vol. 24, N 5.— P. 247—253.

I.M. КАРАБАНЬ, Ю.І. ГОЛОВЧЕНКО, М.В. КАРАБАНЬ,
Т.М. КАЛІЩУК-СЛОБОДІН, Н.В. КАРАСЕВИЧ

Агоністи дофамінових рецепторів (Мірапекс) у комплексній патогенетичній терапії хвороби Паркінсона

Мета — оцінити ефективність курсового застосування праміпексолу (Мірапексу) у хворих на хворобу Паркінсона (ХП) на різних стадіях клінічного перебігу захворювання.

Матеріали і методи. Обстежено 46 хворих на ХП віком 49—74 роки зі стадією хвороби 1,5—3,0 (за Хен-Яром). Середньодобова доза Мірапексу становила 1,0—2,5 мг/добу. Досліджували рухову активність за шкалами UPDRS, застосовували шкалу MMSE, тест Лурії, шкалу Спілбергерера, шкалу депресії Бека. Стан вільнорадикального окиснення оцінювали за допомогою показників перекисного окиснення ліпідів (малоновый діальдегід, каталаза, супероксиддисмутаза, антиоксидантний фактор).

Результати. Показано високу ефективність препарату як при монотерапії на початкових стадіях захворювання, так і в комплексній патогенетичній терапії на тлі стабільного використання леводопамісних препаратів. Встановлено позитивний вплив Мірапексу на основні клінічні симптоми ХП, особливо на тремор, мнестичні функції та депресію. Достовірною динамікою показників вільнорадикального окиснення на тлі лікування свідчить про антиоксидантну дію препарату.

Висновки. Вплив Мірапексу на вираженість леводопазумовлених флуктуацій і дискінезій є клінічним підтвердженням топічної дії препарату на D₁-опосередкований нейромедіаторний шлях, і як наслідок, зменшення при лікуванні Мірапексом дисбалансу між активністю прямого та непрямого рухових шляхів.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, праміпексол (Мірапекс).

I.N. KARABAN, Yu.I. GOLOVCHENKO, N.V. KARABAN,
T.N. KALISHCHUK-SLOBODIN, N.V. KARASEVYCH

Agonists of dopaminergic receptors (Mirapex) in complex pathogenetic therapy of Parkinson's disease

Purpose – to evaluate the effectiveness of Pramipexol (Mirapex) course treatment of Parkinson's disease (PD) in patients on different disease stages.

Methods and subjects. Forty-six PD patients, 1.5–3.0 scores, Hoehn- a. Yahr stage scale, at age range from 49 to 74 years were examined. Average daily dosage of Mirapex was 1.0–2.5 mg. Motor activity was assessed according to the UPDRS scale. Luria's test, Spilberger's scale and Beck's depressivity scale were also used. The state of free radical oxidation was determined by means of lipids (malonic aldehyde, catalase, superoxidodismutase, antioxidant factor) peroxide oxidation.

Results. The drug Mirapex has turned out to be highly effective both in mono therapy at initial disease stages and in complex pathogenetic therapy against the background of stable use of levodopa-containing drugs. It had a positive effect on the main clinical PD symptoms, especially on tremor, mnesic function and depression. The statistic dynamics against background of free radical oxidation indicates antioxidant action of the drug.

Conclusions. Effects of Mirapex on the pronouncement of levodopa-evoked fluctuations and dyskinesias evidences the topic action of the drug on D₁-mediated neurotransmitter pathway and, consequently, diminution of imbalance between activities of direct and indirect motor pathways.

Key words: Parkinson's disease, pramipexol (Mirapex).



Т.М. ЧЕРЕНЬКО

Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

Клініко-гемодинамічні та запально-нейроавтоімунні зв'язки при ішемічному інсульті

Мета — вивчити залежність між запально-нейроімунними процесами, мозковим кровотоком та наслідками ішемічного інсульту в гострий період.

Матеріали і методи. Обстежено 48 хворих віком 56—68 років (у середньому — $62 \pm 3,4$) року в гострий період ішемічного інсульту. Визначали вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), С-реактивного протеїну (С-РП) та маркерів нейроавтосенсибілізації — нейронспецифічної енолази (НСЕ), S-100 та антитіл (АТ) до них, а також лінійну швидкість мозкового кровотоку.

Результати. Найтісніші кореляційні зв'язки виявлено між рівнем С-РП, показників нейроавтосенсибілізації (S-100, НСЕ, АТ до S-100, АТ до НСЕ) та неврологічним дефіцитом (0,81—0,71.) Найменші, але достовірні кореляції зафіксовано між неврологічним дефіцитом і рівнем ФНП- α та показників нейроавтосенсибілізації (0,43—0,61). Спад концентрацій ІЛ-6 і приріст лінійної швидкості мозкового кровотоку в аналізованих басейнах достовірно обернено корелювали з балом неврологічного дефіциту на 21-у добу для всіх порівнюваних пар. Таку саму закономірність відзначено для кореляції приросту концентрацій ІЛ-4, НСЕ, С-РП у 1-у добу, АТ до S-100 на 21-у добу з лінійною швидкістю мозкового кровотоку в усіх басейнах.

Висновки. Виявлено зв'язок між збільшенням мозкового кровотоку та зменшенням запально-нейроавтоімунних процесів, а також між цими показниками та наслідками інсульту; зменшення величини показника запалення або нейроавтосенсибілізації та одночасне збільшення лінійної швидкості мозкового кровотоку свідчать про поліпшення неврологічних функцій на 21-у добу.

Ключові слова: маркери запалення, нейроавтосенсибілізація, кореляційний зв'язок, мозковий кровотік, тяжкість неврологічного дефіциту.

Взаємна регуляція нервової, ендокринної та імунної систем зумовлює надійність їхньої спільної діяльності. Водночас вона створює ризик розвитку дисрегуляторної патології, патогенез якої первинно пов'язаний з нервовими, ендокринними та/або імунними механізмами [2, 9]. Так, підвищення рівня цитокінів і гормонів — складових запальної відповіді на некротизовану мозкову тканину, яка супроводжує розвиток церебрального інфаркту, призводить до змін в інших ланках і показниках біологічної системи [7, 12]. Внаслідок складного каскаду мікроциркуляторно-клітинних реакцій порушується гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), що спричиняє проникнення специфічних білків нервової тканини в кров та розвиток автоімунних реакцій.

Важливу роль у цьому процесі відіграють механізми підтримки тимічної та позатимічної толерантності, властивості нейроантигенів, взаємодія цитокінів, стан ГЕБ, розмір вогнища ішемії, стан мозкового кровотоку, компенсаторні можливості мікроциркуляторного русла тощо [3, 6, 7, 9].

Всі зазначені вище учасники післяішемічних запально-нейроавтоімунних подій достатньо мірою пов'язані між собою, тому їхні зміни можуть впливати на стан ішемічної напівтіни, доформування інфарктного вогнища.

Мета роботи — вивчити залежність між запально-нейроімунними процесами, мозковим кровотоком та наслідками інсульту в гострий період.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням перебували хворі з ішемічним інсультом, яких було госпіталізовано не пізніше 12 год від початку захворювання. В дослідження не включали пацієнтів з гострими запальними, автоімунними та онкологічними захворюваннями. Клінічний діагноз встановлювали з урахуванням результатів загального та біохімічного аналізів крові, коагулограми, ЕКГ, офтальмологічного дослідження, рентгеноскопії органів грудної клітки, люмбальної пункції, спіральної комп'ютерної (СКТ) або магнітно-резонансної (МРТ) томографії, транскраніальної доплерографії (ТКД) та дуплексного сканування сонних артерій в екстракраніальному відділі.

Визначали вміст маркерів: інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), С-реактивного протеїну (С-РП) та показників нейроавтосенсибілізації: нейронспецифічної енолази (НСЕ), S-100 та антитіл (АТ) до них, а також лінійну швидкість мозкового кровотоку (ЛШМК).

Тяжкість ішемічного інсульту оцінювали за допомогою шкали NIHSS [10]. За розміром вогнища ішемії поділяли на: великі (понад 30 мм у діаметрі), середні (15—30 мм) та малі (менше 15 мм) [5].

Хворі отримували уніфіковану терапію із застосуванням антитромботичних препаратів при атеротромботичному та лакунарному інфарктах мозку і антикоагулянтну — при кардіоемболічному інфаркті (в тих випадках, коли за даними клінічного обстеження та нейровізуалізаційного дослідження не визначали велике вогнище пошкодження).

Для визначення рівня С-РП, цитокінів, нейроспецифічних білків та антитіл до них зразки цільної крові центрифугували при 3000 г протягом 5 хв, сироватку заморожували та зберігали за температури -70°C . Як контроль використовували сироватку крові здорових донорів (12 чоловіків та 13 жінок), віком (57 ± 8) років. Концентрацію С-РП визначали в першу добу після розвитку інсульту методом кількісного імуоферментного аналізу з використанням тест-системи фірми DAI (США), НСЕ — за допомогою набору реактивів для кількісного імуоферментного аналізу в сироватці крові людини «NSE EIA 'DIAplus'» виробництва концерну Ф. Хоффман-Ля Рош і К (Базель, Швейцарія), концентрацію S-100 у сироватці крові — за допомогою набору реактивів для кількісного імуоферментного аналізу CanAg S-100 EIA «CanAg Diagnostics AB» (Гетеберг, Швеція), рівні ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-4 визначали на 1-у та 7-у добу після розвитку інсульту методом кількісного імуоферментного аналізу з використанням наборів тест-системи «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Росія). Оскільки показники виражаються не тільки числовими величинами, що відрізняються на порядок, а й у різних шкалах, для уніфікації даних значення кожного з показників ранжували від 1 до 100 рангів.

Статистичну обробку здійснювали з використанням програм статистичного аналізу SPSS 13 for Windows. Кореляційний аналіз проводили з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

Результати та обговорення

Нами обстежено 48 хворих (27 чоловіків та 21 жінку) віком 56—68 років (у середньому ($62 \pm 3,4$) року) в гострий період ішемічного інсульту. Тяжкість неврологічного дефіциту становила 10—17 балів за шкалою NIHSS, середній бал неврологічного дефіциту — $12,86 \pm 0,35$.

Виявлено підвищення вмісту цитокінів: ІЛ-6 — у 100 % хворих, ФНП- α — у 85,5 %. Рівень ІЛ-4 у 55,8 % пацієнтів підвищувався, а у 44,2 % — знижувався. У 16 хворих виявлене велике вогнище ішемії, у 14 — середнє та у 18 — мале. Об'єм вогнища коливався від 0,6 до 184 cm^3 , у середньому ($22,5 \pm 6,21$) cm^3 .

При аналізі взаємного впливу (за сумою рангів) вмісту маркерів запалення (у 1-у добу) і нейроавтосенсибілізації (на 3-ю добу) на середній бал неврологічного дефіциту (на 21-у добу) було виявлено, що найтісніші кореляції спостерігалися для рівня С-РП та показників нейроавтосенсибілізації (0,81—0,71). Виявлені кореляційні зв'язки між неврологічним станом та рівнем С-РП і показників нейроавтосенсибілізації при вогнищах інфаркту різного розміру (рис. 1).

Водночас при великих вогнищах усі коефіцієнти кореляції були значно більшими, ніж при вогнищах малого розміру. Особливо тісний зв'язок з неврологічним станом на 21-у добу поєднання С-РП + АТ до НСЕ спостерігається при великому вогнищі ураження, яке супроводжується значними гострофазово-запальними та нейроавтосенсибіліційними порушеннями, що погіршують репаративні процеси та відновлення неврологічних функцій. Не виявлено кореляції між неврологічним станом та сумою рангів С-РП + S-100 у разі дрібновогнищцевого інфаркту.

Достовірні, але дещо менші коефіцієнти кореляції, порівняно з такими для С-РП, характеризують

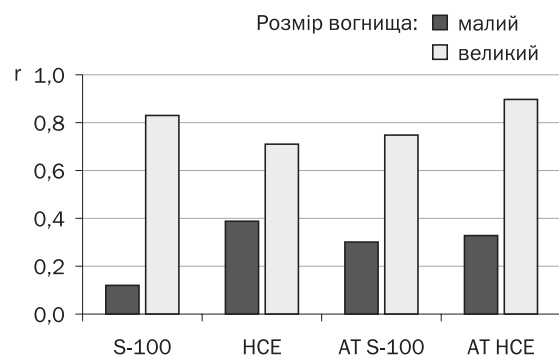


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між вмістом С-РП та маркерів нейроавтосенсибілізації і неврологічним станом на 21-у добу при вогнищах інфаркту різного розміру

зв'язок між ІЛ-6 та показниками нейроавтосенсибілізації: S-100 — 0,626; HSE — 0,499; АТ до S-100 — 0,619; АТ до HSE — 0,675 (всі $p = 0,001$).

Кореляційний аналіз зв'язків з неврологічним станом на 21-у добу поєднання ІЛ-6 з нейроавтоімунними показниками засвідчив, як і аналіз попередніх сполучень, що запально-нейроімунні процеси спостерігаються при різних за розміром вогнищах та характеризуються майже однаковими кореляційними коефіцієнтами для всіх порівнюваних пар (рис. 2).

У разі великих вогнищ коефіцієнти кореляції становили 0,45—0,78 ($p < 0,01$), у разі дрібних — 0,47—0,71 ($p < 0,05$). Виняток становив зв'язок між неврологічним станом на 21-у добу та рівнем ІЛ-6 і АТ до S-100 — $r = 0,228$ ($p = 0,071$).

Найменші, але достовірні кореляції відзначено між неврологічним станом та рівнем ФНП- α і показників нейроавтосенсибілізації — 0,43—0,61, зв'язок між неврологічним станом та рівнем ФНП- α і АТ до S-100 оцінювали найменшим коефіцієнтом кореляції. У хворих з великим вогнищем інфаркту коефіцієнти кореляції становили 0,386—0,723 і були статистично достовірними. Для хворих з дрібними вогнищами інфаркту не виявлено кореляції між неврологічним станом та рівнем ФНП- α і HSE, а також АТ до HSE — відповідно $r = 0,208$ ($p = 0,102$) та $r = 0,189$ ($p = 0,087$).

Кореляція між неврологічним дефіцитом на 21-у добу та рівнем ФНП- α і S-100, а також ФНП- α та АТ до S-100 не залежала істотно від розміру вогнища. Отримані результати можуть свідчити про суперечливу роль ФНП- α у процесах післяішемічного запалення.

Для визначення зв'язку між запально-нейроавтоімунними порушеннями та станом мозкового кровотоку було досліджено максимальну ЛШМК у 1-у та на 7-у добу ішемічного інсульту. При вивченні клініко-гемодинамічних та запально-нейроавтоімунних зв'язків ми використовували не абсолютний показник швидкості кровотоку, а показник приросту ЛШМК на 7-у добу. Висновки робили на підставі

виявленої тенденції до збільшення ЛШМК у мозкових судинах на 13—18 % на 7—21-у добу (після попереднього її зниження на 58—60 % у сонних та хребетних артеріях на 1-у добу після інсульту) [1, 2].

Досліджуючи взаємозв'язок між неврологічним станом та вмістом С-РП, АТ до HSE, АТ до S-100 або між динамікою деяких показників запалення та нейросенсибілізації (зокрема, між зниженням з 1-ї до 7-ї доби рівня ІЛ-6, ФНП- α або між збільшенням вмісту ІЛ-4), динамікою ЛШМК у різних судинних басейнах та наслідками інсульту на 21-у добу, ми досліджували парну кореляцію між показниками кровотоку і запально-нейроавтоімунної відповіді та неврологічним станом на 21-у добу (сумою рангів). При визначенні рангів концентрацій С-РП, АТ до HSE, АТ до S-100 меншій концентрації надавали більший ранг (оскільки спрямованість їх кореляції з неврологічним дефіцитом на 21-у добу є протилежною такій порівняно зі збільшенням швидкості кровотоку). Зниження концентрацій ІЛ-6 і приріст ЛШМК в аналізованих басейнах достовірно обернено корелювали з неврологічним станом на 21-у добу для всіх порівнюваних пар. Таку саму закономірність спостерігали для кореляції приросту концентрацій ІЛ-4, HSE (на 3-ю добу) і концентрації С-РП (на 1-у добу), АТ до S-100 (на 21-у добу) з ЛШМК в усіх басейнах.

Не виявлено достовірних кореляційних зв'язків між зниженням концентрацій ФНП- α і збільшенням ЛШМК та неврологічним станом на 21-у добу для всіх пар, і також між рівнем АТ до HSE та приростом ЛШМК і неврологічним станом на 21-у добу.

Найбільші кореляційні коефіцієнти відзначено для С-РП (0,62—0,74), найменші — для ІЛ-4 (0,48—0,50). Судинні басейни майже не відрізнялися за амплітудою коефіцієнтів кореляції.

Наведені дані свідчать, що зменшення вираженості локальних запальних та нейроавтоімунних процесів пов'язано з поліпшенням мозкового кровотоку на 7-у добу. Можна припустити, що зменшення вмісту прозапальних цитокінів, насамперед ІЛ-6, спричиняє зменшення адгезії лейкоцитів, а отже мікровазкулярної обструкції. Останнє позитивно позначається на стані церебральної перфузії. Поліпшення кровотоку може бути зумовлено зменшенням рівня гострофазових реактантів, насамперед С-РП, враховуючи, що протеїн гострої фази запалення, за даними експериментальних досліджень [8], бере безпосередню участь у судинному пошкодженні. Крім того, зменшення вмісту С-РП позитивно позначається на коагуляції, яка підвищується за умови надмірних рівнів С-РП через експресію тканинного фактора [13].

Ще один механізм цитокінового впливу — підвищення вмісту iNOS в інфільтруючих нейтрофілах, що зумовлює продукцію токсичних концентрацій NO і, таким чином, посилює церебральну ішемію [14]. Зменшення вираженості місцевого запалення сприяє (опосередковано через цитокіни) галь-

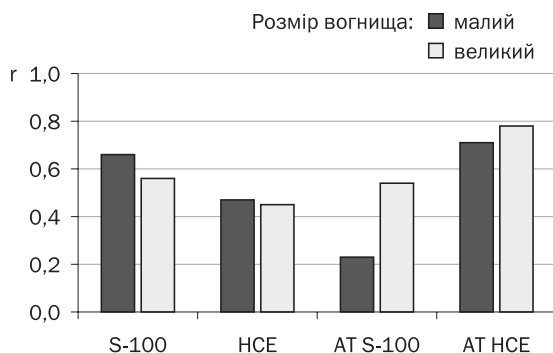


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-6 і маркерів нейроавтосенсибілізації та неврологічним станом на 21-у добу при різних за розміром вогнищах інфаркту

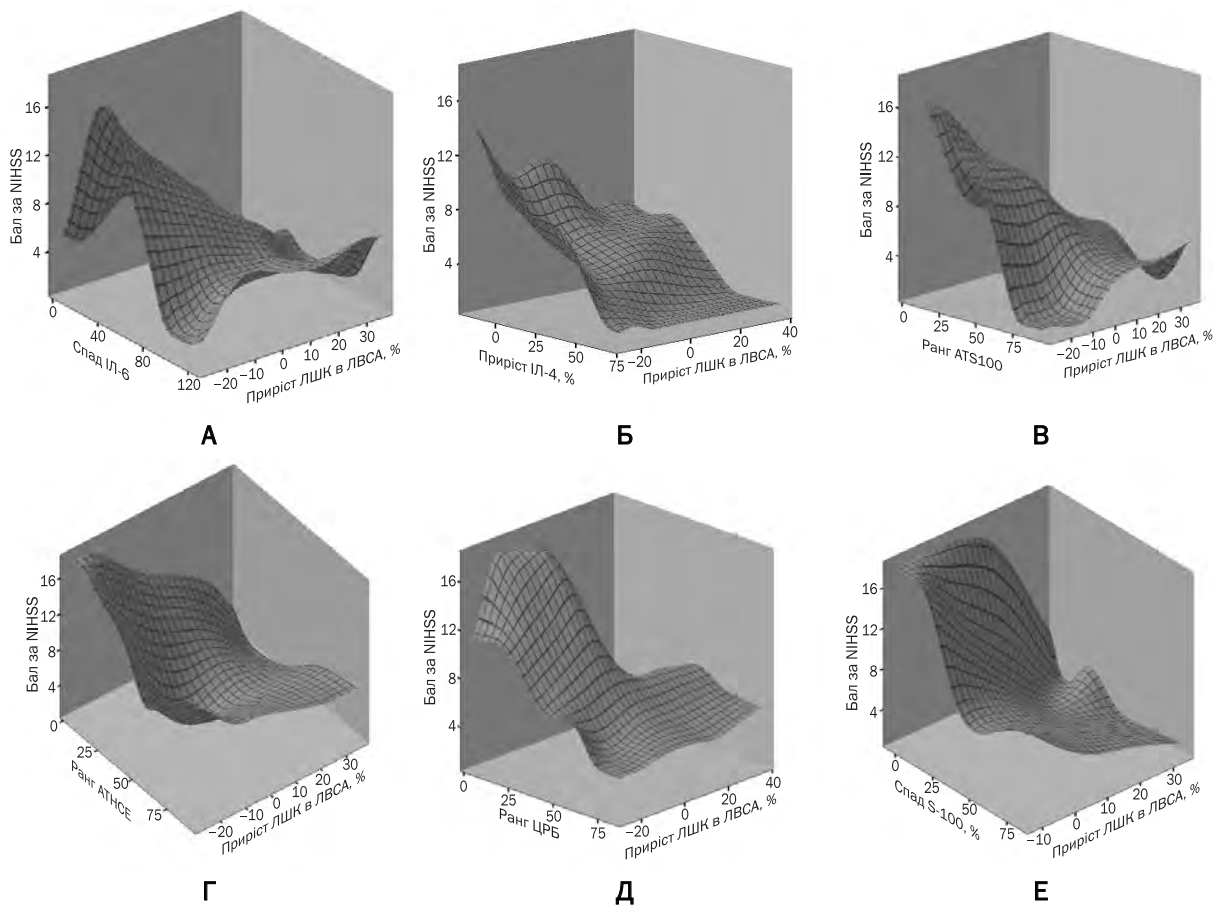


Рис. 3. Тривимірні діаграми розсіяння. По осі «Y» — бал неврологічного дефіциту, по осі «Z» — приріст швидкості кровотоку в басейні лівої каротидної артерії; по осі «X» — спад ІЛ-6 (А), ІЛ-4, (Б) АТ до S-100 (В), АТ до HSE (Г), С-РП (Д), S-100 (Е)

муванню цього механізму та поліпшенню кровотоку в зоні ішемічної напівтіні.

Синергізм дії зазначених чинників наведено на рис. 3. На всіх діаграмах простежується однакова тенденція: збільшення приросту ЛШМК і одночасного збільшення показника, відкладеного по осі «X» асоціюється зі зниженням балу неврологічного дефіциту на 21-у добу. І, навпаки, одночасне зменшення приросту ЛШМК і величини показника запально-нейроавтоімунної відповіді супроводжується зростанням тяжкості неврологічних розладів на 21-у добу.

Висновки

Встановлено кореляційний зв'язок між тяжкістю неврологічного дефіциту на 21-у добу ішемічного інсульту та рівнем запально-нейроавтоімунних

порушень: кореляційні зв'язки між рівнем С-РП і маркерів нейроавтосенсибілізації та неврологічним станом існують при різних розмірах вогнища інфаркту, водночас при великих вогнищах всі коефіцієнти кореляції значно переважають такі при дрібних. Кореляційні зв'язки між неврологічним станом на 21-у добу та рівнем ІЛ-6 і нейроавтоімунних показників не залежать від розміру вогнища.

Виявлено зв'язок між збільшенням швидкості мозкового кровотоку та зменшенням запально-нейроавтоімунних процесів, а також між цими показниками та наслідками інсульту. Зменшення показника запалення або нейроавтосенсибілізації та одночасне збільшення лінійної швидкості мозкового кровотоку супроводжується поліпшенням неврологічних функцій на 21-у добу після інсульту.

Література

1. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Журн. неврол. и психиатрии им. Корсакова. Инсульт (приложение).— 2003.— № 9.— С. 8—9.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.— М., Медицина, 2001.— 328 с.
3. Скворцова В.И., Шерстнев В.В., Грудень М.А. и др. Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии ишемии // Инсульт.— 2001.— № 1.— С. 46—52.
4. Скворцова В.И., Насонов Е.Л., Журавлева Е.Ю. и др. Клинико-иммунобиохимический мониторинг факторов локального воспаления в остром периоде полушарного ишемического инсульта // Журн. неврол. и псих. им. Корсакова.— 1999.— № 5.— С. 27—31.
5. Скворцова В.И., Гудкова, Иванова Г.Е. и др. Ассоциация Vam HI RELP полиморфизма гена р53 с объемом инфаркта мозга у пациентов с с атеротромботическим ишемическим инсультом // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова.— 2003.— Вып. 8 (приложение).— С. 24—29.

6. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2002.— Vol. 966.— P. 290—303.
7. Boysen G., Christensen H. Early stroke: a dynamic process // *Stroke.*— 2001.— Vol. 32.— P. 2423—2425.
8. Di Napoli M., Di Gianfilippo G., Sollecito A., Bocola V. C-reactive protein and outcome after first-ever ischemic stroke // *Stroke.*— 2000.— Vol. 31.— P. 238—239.
9. Iadecola C., Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation // *Curr-Opin. Neurol.*— 2001.— Vol. 14, N 1.— P. 89—94.
10. Odderson I.R. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*— 1999.— Vol. 10, N 4.— P. 787—800.
11. Missler U., Wiesmann M., Friedrich C., Kaps M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke // *Stroke.*— 1997.— Vol. 28.— N 10.— P. 1956—1960.
12. Vila N., Castillo J., Davalos A., Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke // *Stroke.*— 2000.— Vol. 31, N 10.— P. 2325—2329.
13. Willcox B.J., Abbott R.D., Yano K. et al. C-reactive protein, cardiovascular disease and stroke: new roles for an old biomarker // *Expert Rev Neurother.*— 2004.— Vol. 4, N 3.— P. 507—518.
14. Zhu D.Y., Deng Q., Yao H.H. et al. Inducible nitric oxide synthase expression in the ischemic core and penumbra after transient focal cerebral ischemia in mice // *Life Sci.*— 2002.— Vol. 71, N 17.— P. 985—996.

T.M. ЧЕРЕНЬКО

Клинико-гемодинамические и воспалительно-нейроаутоиммунные связи при ишемическом инсульте

Цель — изучить зависимость между воспалительно-нейроаутоиммунными процессами, мозговым кровотоком и последствиями ишемического инсульта в острый период.

Материалы и методы. Обследовано 48 больных в возрасте 56—68 лет (в среднем — $62 \pm 3,4$ года) в острый период ишемического инсульта. Определяли содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-4 (ИЛ-4), фактора некроза опухоли α (ФНП- α), С-реактивного протеина (С-РП) и маркеров нейроаутоиммунной — нейронспецифической энлазы (НСЭ), S-100 и антител (АТ) к ним, а также линейную скорость мозгового кровотока.

Результаты. Наиболее тесные корреляционные связи выявлено между уровнем С-РП, показателей нейроаутоиммунной (S-100, НСЭ, АТ к S-100, АТ к НСЭ) и неврологическим дефицитом (0,81—0,71.) Наименьшие, но достоверные корреляции зафиксированы между неврологическим дефицитом и уровнем ФНО- α и показателей нейроаутоиммунной (0,43—0,61). Спад концентраций ИЛ-6 и прирост линейной скорости мозгового кровотока в анализируемых бассейнах достоверно отрицательно коррелировали с баллом неврологического дефицита на 21-е сутки для всех сравниваемых пар. Такая же закономерность отмечена для корреляции прироста концентраций ИЛ-4, НСЭ, С-РП в 1-е сутки, АТ к S-100 на 21-е сутки с линейной скоростью мозгового кровотока во всех бассейнах.

Выводы. Выявлена связь между увеличением мозгового кровотока и уменьшением воспалительно-нейроаутоиммунных процессов, а также между этими показателями и исходами инсульта: уменьшение величины показателя воспаления или нейроаутоиммунной и одновременное увеличение линейной скорости мозгового кровотока свидетельствуют об улучшении неврологических функций на 21-е сутки.

Ключевые слова: маркеры воспаления, нейроаутоиммунная, корреляционная связь, линейная скорость мозгового кровотока, тяжесть неврологического дефицита.

T.M. CHERENKO

Clinical-hemodynamic and inflammatory-neuroautoimmune connections in acute ischemic stroke

Purpose — to study dependence of inflammatory- neuroautoimmune processes, cerebral blood flow and consequences of cerebral stroke in acute period.

Methods and subjects. Examination of 48 patients aged 56–68 years (average 62 ± 3.4 years) in acute period of ischemic stroke was carried out. The content of IL-6, TNF- α , IL-4, C-reactive protein (CRP) and markers of neuroautoimmobilisation and linear speed of cerebral blood flow (LSCBF) were determined.

Results. The strongest correlations of all inflammatory markers were found for CRP and neuroautoimmobilisation indexes: NSE, S-100B, and their antibody, ($r = 0.81-0.71$). The least correlations were found between TNF- α , and neuroautoimmobilisation indexes ($r = 0.43-0.61$). Decreasing of concentration of IL-6 and increasing of LSCBF in examined vessels areas were inversely correlated with neurological deficit on the 21-st day for all compared pairs. The same regularity was notified in increasing of concentration IL-4, decreasing NSE, CRP, anti-S-100 antibody and increasing of LSCBF in all blood areas.

Conclusions. The connection between increasing of cerebral blood flow and decreasing inflammatory- neuroautoimmobilisation processes has been found. Also it was detected between other indexes and stroke outcome: decreasing of inflammatory marker or neuroautoimmobilisation processes and synchronous increasing of LSCBF. That testifies the improvement of neurological functions on 21-st day.

Key words: inflammatory markers, neuroautoimmobilisation, correlations, cerebral blood flow, neurological deficit.

С.А. ЛИХАЧЁВ¹, С.Д. КУЛЁШ²¹Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ Республики Беларусь²Гродненский государственный медицинский университет

Первый опыт проведения популяционного регистра инсульта в Республике Беларусь

Цель — разработка метода составления популяционного регистра инсульта и применение его в условиях Республики Беларусь.

Материалы и методы. Проведен анализ терминологического аппарата, опыта применения регистра в разных странах, имеющихся публикаций методологического характера. Установлены минимальный и дополнительный перечни регистрируемых данных (показателей), а также определены критерии регистрации. Разработан алгоритм выявления случаев мозгового инсульта (МИ). Определена методика статистической обработки материала, расчета эпидемиологических показателей и представления данных. На основе разработанного метода в течение 2001 г. в г. Гродно (население 307 122 человек) проведено исследование эпидемиологии инсульта.

Результаты. За период исследования зарегистрировано 907 случаев МИ, средний возраст больных составил $(65,9 \pm 10,9)$ года, летальность — 30,4%. Заболеваемость МИ составила 295,3 случая на 100 000 жителей в год (95% доверительные интервалы (ДИ) 276,1—314,5). Смертность от всех случаев МИ — 89,9 на 100 000 жителей в год (ДИ 79,3—100,5). Заболеваемость первым МИ — 220,1 (ДИ 203,5—236,7). Стандартизированная по возрасту (к европейскому населению) заболеваемость первым МИ — 299,7 (ДИ 280,3—319,1).

Выводы. Разработан метод составления популяционного регистра мозгового инсульта, который соответствует международным критериям эпидемиологического исследования и может быть использован в условиях существующей системы оказания медицинской помощи в Республике Беларусь. Метод позволяет получить расширенный объем стандартных достоверных данных о заболеваемости, смертности и летальности от инсульта, распространенности факторов риска, что делает возможным принятие адекватных мер по совершенствованию медицинской помощи больным с цереброваскулярной патологией и проведению профилактических мероприятий. Полученные данные сопоставимы с эпидемиологическими показателями других стран и регионов.

Ключевые слова: инсульт, популяционный регистр, эпидемиология.

Мозговой инсульт (МИ) занимает третье место среди причин смерти в мире и является одной из ведущих причин ограничения жизнедеятельности [8]. Совершенствование организации медицинской помощи больным с инсультом, а также мероприятия по первичной и вторичной профилактике требуют достоверных эпидемиологических данных.

Исследования с помощью регистра с соблюдением установленных международных критериев [4, 5, 14] позволяют получить расширенный объем достоверных данных о заболеваемости, смертности и факторах риска МИ, на основе которых орга-

низаторы здравоохранения и профильные специалисты могут реально оценить экономические затраты, связанные с инсультом и принять меры по совершенствованию медицинской помощи больным с цереброваскулярной патологией и проведению профилактических мероприятий.

Цель работы — разработать метод популяционного регистра инсульта и применить его в условиях Республики Беларусь.

Нами проведен анализ терминологического аппарата, опыта применения регистра в разных странах, имеющихся публикаций методологического

характера [1, 2, 5, 10, 12, 15]. В результате установлены минимальный и дополнительный перечни регистрируемых данных (показателей), а также определены критерии регистрации. Разработан алгоритм выявления случаев МИ. Определена методика статистической обработки материала, расчета эпидемиологических показателей и представления данных. Выделен объем мероприятий по организационному обеспечению проведения популяционного регистра инсульта.

Перечень регистрируемых данных и критерии регистрации

Основными эпидемиологическими характеристиками инсульта являются заболеваемость, смертность и летальность. Заболеваемость (частота новых случаев инсульта, incidence) — количество впервые зарегистрированных случаев МИ (первых и повторных) в исследуемой популяции за 12 месяцев в пересчете на 100 000 жителей. Стандартизированная (по возрасту и полу) заболеваемость — показатель частоты инсульта, рассчитанный на стандартное население [7, 9]. Смертность (частота случаев смертельного инсульта, mortality) — количество зарегистрированных случаев смертельного МИ (первого и повторного) в исследуемой популяции за 12 месяцев в пересчете на 100 000 жителей. Стандартизированная (по возрасту и полу) смертность — показатель частоты смертельного МИ, рассчитанный на стандартное население. Летальность (case fatality) — удельный вес (в процентах) случаев смертельного МИ относительно всех зарегистрированных новых случаев МИ. Изучаемая популяция должна насчитывать не менее 100 000 человек, проживающих в определенном территориально-административном образовании (крупный район, город).

Первым (первичным) является МИ, перенесенный впервые в жизни (first-ever stroke). Повторным (recurrent stroke) — МИ, произошедший спустя 28 дней от начала первого инсульта. Если временной промежуток меньше, то новое нарушение мозгового кровообращения рассматривается как продолжение первого случая и не регистрируется как повторный инсульт. Инсульт считается смертельным, если пациент с МИ умер в течение 28 дней от начала заболевания.

Для получения основных эпидемиологических показателей необходимо регистрировать паспортные данные пациента (фамилия, имя, отчество, пол, возраст, адрес (прописка), домашний телефон), дату начала заболевания, смертельный или несмертельный исход, дату смерти (при смертельном исходе), наличие инсульта в анамнезе. Данные вносят в специальный бланк формы регистра. При проведении регистра также создается компьютерная база данных на основе стандартной программы (Excel, Access). Каждый зарегистрированный случай вносят в базу данных под специальным номером.

Случай МИ регистрируют и вносят в базу данных, если он соответствует диагностическим критериям инсульта и имеет место у постоянного жителя исследуемого территориально-административного образования в возрасте 15 лет и старше. Диагностические критерии МИ основаны на определении ВОЗ: быстро развивающиеся клинические признаки очагового (или общего) нарушения функции головного мозга, сохраняющиеся более 24 ч или приводящие к смерти при отсутствии каких-либо причин, кроме причин сосудистого происхождения [2]. Транзиторные церебральные ишемические атаки, а также нарушения мозгового кровообращения при заболеваниях крови и новообразованиях мозга не подлежат регистрации. Не учитывают также случаи перенесенного инсульта, выявленные при нейрорадиологическом исследовании (рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)), если они не сопровождались клинической симптоматикой и не имело место обращение за медицинской помощью. Если МИ возник у представителя исследуемой популяции во время его пребывания в другом регионе, случай вносят в регистр.

Как правило, данные популяционных регистров МИ, публикуемые в научных статьях, содержат ряд дополнительных показателей, позволяющих оценить региональные особенности оказания медицинской помощи и точность диагностики МИ. К ним относятся данные о проведении нейрорадиологического исследования, выполнении аутопсии в случае смерти, а также о типе инсульта и месте лечения пациента с МИ.

Выделяют пять типов инсульта согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): субарахноидальное кровоизлияние (коды МКБ-10 I60.0-I60.9); внутримозговое кровоизлияние (I61.0-I61.9); субдуральное кровоизлияние (I62.0); инфаркт мозга (I63.0-I63.9); инсульт, не уточненный как кровоизлияние, или инфаркт (I64). Дифференциальную диагностику типов МИ проводят на основании клинических и лабораторных данных (анализ цереброспинальной жидкости), данных инструментального обследования (ультразвуковые методы, церебральная ангиография, КТ, МРТ), результатов аутопсии. При расхождении клинического диагноза и данных вскрытия решение о регистрации случая основывается на патологоанатомическом диагнозе.

Для анализа социально-экономического значения несмертельного МИ, степени ограничения жизнедеятельности вследствие инсульта необходимо оценить функциональный дефицит до инсульта и по завершении острого периода (28 дней). С этой целью чаще всего используют модифицированную шкалу Рэнкина [16], согласно которой 0 баллов означает отсутствие функционального дефицита, а 5 баллов — тяжелый функциональный дефицит (больной нуждается в постороннем уходе). При этом оцени-

вают совокупный функциональный дефицит (от всех имеющихся патологических состояний).

Большое значение для организации профилактических мероприятий имеет информация об основных факторах риска МИ. В перечень регистрируемых факторов риска (ФР) следует включать те из них, информация о которых будет доступна в большинстве случаев инсульта. Регистрируют наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, гиперхолестеринемии, мерцательной аритмии, инфаркта миокарда, курение в анамнезе. В эпидемиологических исследованиях принято указывать четкие критерии включения для каждого ФР.

АГ регистрируют в качестве ФР, если у больного в медицинской документации (амбулаторная карта, выписки из историй болезни) имеется ранее установленный диагноз АГ (симптоматическая гипертензия), или АГ впервые диагностирована после поступления в стационар по поводу МИ согласно критериям ВОЗ, Международного общества гипертензии 1999 г. [17]. Сахарный диабет регистрируют как ФР при наличии диабета в анамнезе (по медицинской документации) или если заболевание впервые диагностировано после поступления в стационар согласно критериям ВОЗ 1999 г. [3]. Гиперхолестеринемия регистрируют в качестве ФР, если уровень общего холестерина плазмы составляет 5,17 ммоль/л и выше в острый период МИ [11]. Мерцательную аритмию регистрируют как ФР, если в острый период инсульта хотя бы в одном отведении ЭКГ имеются признаки постоянной или пароксизмальной фибрилляции предсердий. Курение регистрируют как ФР, если пациент курил до инсульта не менее одной сигареты в день. Перенесенный инфаркт миокарда регистрируют в качестве ФР, если имеются соответствующие документированные анамнестические сведения, подтвержденные данными ЭКГ.

При решении определенных исследовательских задач и наличии соответствующих возможностей регистрируют дополнительные ФР: наследственную отягощенность по инсульту, эмоционально-психическое перенапряжение, потребление алкоголя, ожирение, гипергомоцистеинемию и др.

Алгоритм выявления случаев инсульта

Для максимально полного выявления всех случаев МИ в исследуемой популяции необходимо использовать принцип множественных перекрывающихся источников информации. В Республике Беларусь к ним относятся: данные стационаров, поликлиник, патологоанатомического бюро, бюро ЗАГС и судебно-медицинской экспертизы, а также данные станций скорой медицинской помощи и экспертных комиссий. Необходимо исключить не только недоучет, но и дублирование регистрации одного и того же случая. Это достигается путем регулярных проверок базы данных по паспортным данным (включая адрес и телефон) и дате начала МИ.

Источниками информации о случаях инсульта в стационаре являются журналы поступления и выписки больных, медицинские карты стационарного больного (истории болезни), отчетные формы № 14. В поликлиниках новые случаи МИ выявляют по журналам вызовов на дом, выпискам (эпикризом) из историй болезни стационаров, статистическим талонам (отчетным формам № 12), амбулаторным картам и журналам регистрации выдачи врачебных свидетельств о смерти. В случае смертельного инсульта анализируют протоколы аутопсий и врачебные свидетельства о смерти. Необходимо осуществлять текущий регулярный (не реже 1 раза в неделю) контроль указанных источников информации с помощью неврологов, участвующих в работе по составлению регистра. Целесообразно проводить отдельный учет случаев отказа регистрации МИ с указанием причины (пациент прописан в другом городе, патологоанатомический диагноз не подтверждает наличие инсульта и др.).

Методика статистической обработки материала, расчета эпидемиологических показателей и представления данных

Для определения показателей заболеваемости и смертности используют данные городских (районных) отделов статистики об общей численности и возрастно-половой структуре исследуемой популяции, основанные на результатах последней переписи (1999 г.). Среднегодовой показатель общей заболеваемости (crude incidence) инсультом рассчитывают как количество всех случаев острого инсульта (первого и повторного, в том числе у одних и тех же больных) за год на 100 000 жителей. Данные о заболеваемости представляют также в стандартных возрастных подгруппах (< 45, 45—54, 55—64, 65—74, 75—84, ≥ 85 лет) в виде таблицы с указанием количества случаев в каждой группе и численности данной подгруппы. Для каждого показателя заболеваемости (а также смертности) вычисляют 95 % доверительные интервалы (ДИ) на основе распределения Пуассона [6]. Сравнение заболеваемости МИ в разных странах и регионах проводят по показателю стандартизированной заболеваемости первым инсультом, что позволяет исключить влияние различий в возрастном и половом составе сравниваемых популяций, а также возможность гипердиагностики повторного инсульта при усугублении неврологического дефицита на фоне декомпенсации соматического заболевания. Обычно используют прямой метод стандартизации. При этом вычисляют уровень заболеваемости, характерный для стандартной популяции при данной частоте заболеваний в возрастных группах [6]. За стандартную популяцию принимают распределение по возрасту в процентах суммарного населения региона, страны, континента или земного шара в зависимости от задач исследования.

Среднегодовой показатель общей смертности (crude mortality) от инсульта рассчитывают как количество всех случаев острого смертельного инсульта (первого и повторного) за год на 100 000 жителей. Сравнение смертности от МИ в разных странах и регионах проводят по показателю стандартизированной смертности от первого инсульта, который вычисляют аналогично показателю стандартизированной заболеваемости. Точность (достоверность) диагностики инсульта определяется показателем удельного веса случаев, когда диагноз подтвержден при нейрорадиологическом исследовании или при аутопсии. Данный показатель вычисляют путем отношения суммы случаев МИ, диагностированных с помощью КТ/МРТ, и случаев смертельного МИ, диагностированных при аутопсии без прижизненного нейрорадиологического исследования к общему количеству зарегистрированных случаев МИ. Распространенность ФР определяется отношением удельного веса случаев МИ с наличием ФР (по имеющимся критериям) к количеству случаев МИ, при которых оценивали данный ФР (необходимо указать количество таких случаев). При обработке данных необходимо использовать стандартные статистические программы («Statistica for Windows», «SPSS for Windows» и др.).

Организационное обеспечение проведения популяционного регистра инсульта

Популяционно-эпидемиологическое исследование МИ осуществляет группа методически подготовленных специалистов (как правило, врачей-неврологов). Количество участников исследования определяется размером изучаемой популяции и количеством лечебно-профилактических учреждений, оказывающих медицинскую помощь больным с инсультом в данном регионе. Каждый участник составления регистра учитывает новые случаи МИ, заполняет бланк формы регистра и передает его координатору исследования, который контролирует правильность регистрации случаев, присваивает случаю специальный номер и вносит его в компьютерную базу данных. В процессе проведения регистра требуется тесное взаимодействие с местными учреждениями здравоохранения, поэтому работу по составлению регистра следует регламентировать соответствующим приказом управления (отдела) здравоохранения административно-территориального образования.

На основе разработанного метода в течение 2001 г. в г. Гродно (население 307 122 человек) проведено исследование эпидемиологии инсульта. За период исследования зарегистрировано 907 случаев МИ у 889 человек (18 случаев были повторными): 450 (49,6 %) случаев — у мужчин и 457 (50,4 %) — у женщин. Возраст больных МИ составил 25—95 лет, в среднем ($65,9 \pm 10,9$) года. 784 (86,4 %) больных с МИ лечились в стационар-

ных условиях, 108 (11,9 %) — получали амбулаторное лечение, 15 (1,7 %) больных умерли от инсульта до оказания медицинской помощи. 276 больных с МИ умерло в течение 28 дней от начала заболевания, летальность составила 30,4 %. Аутопсия была проведена у 161 (58,3 %) умерших. Диагноз МИ был верифицирован при КТ/МРТ головы или патологоанатомически у 323 (36 %) больных.

В 719 (79,3 %) случаях был диагностирован ишемический инсульт (инфаркт мозга, I63), в 109 (12,0 %) — геморрагический инсульт (внутричерепное кровоизлияние, I61), в 23 (2,5 %) — субарахноидальное кровоизлияние (I60), в 1 (0,1 %) случае — нетравматическое субдуральное кровоизлияние (I62). В 55 (6,1 %) случаях характер инсульта не был установлен (инсульт, не уточненный как кровоизлияние, или инфаркт, I64), что было характерно для большинства амбулаторных больных.

Первичных МИ было 676 (74,5 %), повторных — 231 (25,5 %). Заболеваемость МИ (включая первичные и повторные МИ) составила 295,3 на 100 000 жителей в год (95 % ДИ 276,1—314,5). Смертность от всех случаев МИ — 89,9 на 100 000 жителей в год (95 % ДИ 79,3—100,5). Заболеваемость первичным МИ — 220,1 (95 % ДИ 203,5—236,7). Стандартизированная по возрасту (к европейскому населению) заболеваемость первичным МИ — 299,7 (95 % ДИ 280,3—319,1).

Анализ распространенности ФР МИ показал, что 768 (84,7 %) больных имели в анамнезе АГ; 634 (69,9 %) — заболевание сердца (ишемическая болезнь сердца, ревматизм, миокардит и др.), при этом 220 (24,3 %) больных страдали мерцательной аритмией. 207 (22,8 %) пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда. У 166 (18,3 %) больных МИ развился на фоне сахарного диабета, у 129 (14,2 %) — диагностирована гиперхолестеринемия.

Выводы

Разработан метод составления популяционного регистра мозгового инсульта, который соответствует международным критериям эпидемиологического исследования и может быть использован в условиях существующей системы оказания медицинской помощи в Республике Беларусь. Представленный метод позволяет получить расширенный объем стандартных достоверных данных о заболеваемости, смертности и летальности от инсульта, распространенности факторов риска, что делает возможным принятие адекватных мер по совершенствованию медицинской помощи больным с цереброваскулярной патологией и проведению профилактических мероприятий. Полученные данные можно сопоставлять с эпидемиологическими показателями других стран и регионов.

Уровни заболеваемости и смертности от МИ в г. Гродно являются одними из наиболее высоких

(среди опубликованных данных) и сопоставимы с данными, полученными для г. Ужгорода [13]. Приrost стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости первичным МИ обусловлен высокой заболеваемостью лиц в возрасте 55—

74 лет. Частая (85 %) встречаемость АГ как устранимого фактора риска и высокая частота (25 %) повторных инсультов свидетельствуют о реальной возможности снижения уровней заболеваемости и смертности от МИ.

Литература

1. Ахо К., Хармсен П., Хатано С. и др. Цереброваскулярные болезни среди населения: результаты совместного исследования ВОЗ // Бюл. ВОЗ.— 1980.— Т. 58, № 1.— С. 84—102.
2. Верещагин Н.В., Варакин Ю.А. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы // Журн. неврологии и психиатрии: Инсульт (приложение к журналу).— 2001.— Вып. 1.— С. 34—40.
3. Залуцкая Е.А., Мохорт Т.В., Холодова Е.А. и др. Критерии диагностики нарушений углеводного обмена: инструкция по применению.— Минск, 2002.— 12 с.
4. Кулеш С.Д., Гордеев Я.Я. Популяционный регистр инсульта: международный опыт и перспективы использования в Республике Беларусь // Мед. новости.— 2006.— № 7.— С. 65—67.
5. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики.— М., 2006.— 256 с.
6. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / А.М. Вихерт, В.С. Жданов, А.В. Чаплин и др.— М., 1990.— 272 с.
7. Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Murray C.J.L. et al. Age standardization of rates: a new WHO world standard // [Electronic resource]. Mode of access: http://www3.who.int/whosis/discussion_paper/htm/paper31.htm. Date of access: 15.12.2007.
8. Bonita R., Mendis S., Truelsen T. et al. The global stroke initiative // *Lancet Neurol.*— 2004.— Vol. 3.— P. 391—393.
9. Cancer incidence in five continents / Eds. J. Waterhouse, C. Muir, K. Shanmugaratham.— Lyon, France: IARC, 1976.— 584 p.
10. Feigin V.L., Lawes C.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. Kratz A., Ferraro M., Sluss P.M., Lewandrowski K. B. Laboratory reference values // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 351.— P. 1548—1563.
12. Malmgren R., Warlow C., Bamford J., Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence // *Lancet.*— 1987.— Vol. 2.— P. 1196—1200.
13. Mihalka L., Smolanka V., Bulecza B. et al. A population study of stroke in West Ukraine: incidence, stroke services, and 30-day case fatality // *Stroke.*— 2001.— Vol. 32.— P. 2227—2231.
14. Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F. et al. Change in stroke incidence, mortality, case fatality, severity and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study) // *Lancet.*— 2004.— Vol. 363.— P. 1925—1933.
15. Sudlow C.L.M., Warlow C.P. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? // *Stroke.*— 1996.— Vol. 27.— P. 550—558.
16. van Swieten J. C., Koudstaal P. J., Visser M.C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients // *Stroke.*— 1988.— Vol. 19.— P. 604—607.
17. 1999 WHO — ISH guidelines for the management of hypertension // *J. Hypertension.*— Vol. 17.— P. 151—183.

С.О. ЛІХАЧОВ, С.Д. КУЛЕШ

Перший досвід проведення популяційного реєстру інсульту в Республіці Білорусь

Мета — розробка методу складання популяційного реєстру інсульту і застосування його в умовах Республіки Білорусь.

Матеріали і методи. Проведено аналіз термінологічного апарату, досвіду застосування реєстру в різних країнах, наявних публікацій методологічного характеру. Встановлено мінімальний і додатковий переліки даних (показників), що реєструються, а також визначено критерії реєстрації. Розроблено алгоритм виявлення випадків мозкового інсульту (МИ). Визначено методіку статистичної обробки матеріалу, розрахунку епідеміологічних показників і представлення даних. На основі розробленого методу протягом 2001 р. у м. Гродно (населення 307 122 осіб) проведено дослідження епідеміології інсульту.

Результати. За період дослідження зареєстровано 907 випадків МИ, середній вік хворих становив $(65,9 \pm 10,9)$ року, летальність — 30,4 %. Захворюваність на МИ становила 295,3 випадка на 100 000 жителів у рік (95 % довірчі інтервали (ДІ) 276,1—314,5). Смертність від усіх випадків МИ — 89,9 на 100 000 жителів у рік (ДІ 79,3—100,5). Захворюваність першим МИ — 220,1 (ДІ 203,5—236,7). Стандартизована за віком (до європейського населення) захворюваність першим МИ — 299,7 (ДІ 280,3—319,1).

Висновки. Розроблено метод складання популяційного реєстру мозкового інсульту, що відповідає міжнародним критеріям епідеміологічного дослідження і може використовуватися в умовах існуючої системи надання медичної допомоги в Республіці Білорусь. Метод дозволяє одержати розширений обсяг стандартних достовірних даних про захворюваність, смертність і летальність від інсульту, поширеність факторів ризику, що уможливує вживання адекватних заходів з удосконалення медичної допомоги хворим із цереброваскулярною патологією і проведення профілактичних заходів. Отримані дані, порівнянні з епідеміологічними показниками інших країн і регіонів.

Ключові слова: інсульт, популяційний реєстр, епідеміологія.

S.A. LIHACHJOV, S.D. KULESH

First experience of the stroke population registry in the Republic of Belarus

Purpose – to design the methods of stroke population registry and its application in the Republic of Belarus.

Methods and subjects. The analysis of terminology, registry application experience in different countries, publication of methodological type has been carried out. The minimal and additional lists of data have been determined. The criteria of registration have been set. The algorithm of the stroke attacks determination has been developed. The methodic of material statistical processing, calculations of epidemiological indexes and data presentation have been found out. Due to this method the examination of the stroke epidemic was carried out in Grodno (population 307,122) in 2001.

Results. During the period of the examination there were registered 907 cases of the stroke, the age of the patients was 65.9 ± 10.9 , there were 30.4 % of lethal outcomes. The stroke morbidity constituted 295,3 cases per 100,000 people per year (95 % confidence interval (CI) 276.1–314.5). The mortality was 89,9 per 100,000 people per year (79.3–100.5). The morbidity of the first type of the stroke was 220.1 (CI 203.5–236.7). The standardized first type stroke morbidity (to European population) according to the age is 299.7 (CI 280.3–319.1).

Conclusions. The method of the stroke population registry has been developed. This registry matches the international criteria of the epidemiologic examination. It can be applied in the present health care system in the Republic of Belarus. The method allows to obtain the expanded value of standard data about morbidity, lethal outcomes from the stroke, spread of the risk factors. These data allow to apply the effective measures and improve the clinical care to patients with cerebral vascular pathology, to carry out the prevention. The obtained data are compared with epidemiologic data of other countries.

Key words: stroke, population registry, epidemiology.



В.И. ЧЕРНИЙ, Т.В. ОСТРОВАЯ, И.А. АНДРОНОВА

Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького

О целесообразности сочетанного применения нейропротекторов при острой церебральной недостаточности различной этиологии

Цель — определение объективных критериев оценки эффективности применения нейропротекторов Актовегина и Цераксона, целесообразности их сочетанного использования с помощью метода интегрального количественного анализа электроэнцефалографических (ЭЭГ) паттернов и изучения реактивности мозга в ответ на применение препарата.

Материалы и методы. Проведены клинические, неврологические и ЭЭГ-исследования у 91 пациента в возрасте 16—62 лет в течение 7 сут после мозгового инсульта и черепно-мозговой травмы. Исследования проводили до начала нейропротекторной терапии и через 30 мин после введения нейротропного препарата. С помощью метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна определяли коэффициенты, отражающие соотношения спектральных мощностей всех ЭЭГ-диапазонов. Реактивность мозга оценивали по изменению абсолютной спектральной мощности и интегральных коэффициентов в ответ на введение нейротропного препарата.

Результаты. На основании классификации типов реакций центральной нервной системы на фармакологическое воздействие у данной категории больных выявлено 11 подгрупп реакций, относящихся к трем основным типам, в ответ на фармакологическое воздействие нейротропных препаратов. Используя типы реактивности, оценивали адекватность применяемых доз препаратов и/или необходимость их коррекции.

Выводы. Цераксон при острой церебральной недостаточности различного генеза необходимо использовать под нейрофизиологическим контролем и дифференцированно. Целесообразно применять комбинацию Цераксона с Актовегином, что способствует более эффективному восстановлению гомеостаза аноксически деполаризованной клетки.

Ключевые слова: нейропротекция, Актовегин, Цераксон.

Современные данные о патофизиологии острой церебральной недостаточности (ОЦН) различного генеза, в частности ишемического повреждения и травмы мозга, свидетельствуют о том, что патогенетическое единство механизмов клеточного повреждения в условиях мозгового инсульта или травматической болезни головного мозга обусловлено тканевой ишемией. В патогенезе любой ОЦН, сопровождающейся аноксией, всегда присутствуют изменения, укладывающиеся в идеологию «пенумбры» — «ишемической полутени» [1, 2, 7, 10].

Острая ишемия головного мозга является сложным сочетанием патобиохимических процессов с

четкой временной последовательностью «включения» патофизиологических механизмов. В течение первых 3 ч достигает максимума энергетический дефицит ткани мозга, в последующие 3 ч — глутаматная «эксайтотоксичность», нарушение кальциевого гомеостаза и лактатацидоз. «Отдаленные» последствия ишемии, которые начинают формироваться уже в течение первых 3 ч, достигают пика через 12—36 ч (оксидантный стресс и локальное воспаление) или на вторые-третьи сутки (апоптоз) [2, 4, 7].

При травматической болезни головного мозга [6] интенсификация обменных процессов («пожар обмена»), предположительно, продолжается до

трех суток. Это является причиной развития энергетического дефицита в нервной ткани, клеточной интоксикации и вторично обусловленных структурных изменений, которые достигают максимума на четвертые-шестые сутки от начала заболевания. Таким образом, патогенетическая терапия должна учитывать стадию патофизиологических процессов в клетках головного мозга.

Практически для каждого этапа патобиохимического каскада, развивающегося при церебральной ишемии (согласно кальциевой гипотезе повреждения нейронов [7, 10]), разработано нейропротекторное средство, эффективность которого была показана в экспериментальных исследованиях. Хотя существуют направления патогенетической нейропротекторной терапии ишемии головного мозга, клинические испытания потенциальных нейропротекторных веществ дали отрицательные результаты или не оправдали надежд. Метаанализ международных исследований нейропротекции, проведенный в США, выявил только два нейропротектора — церебролизин и цитиколин — эффективность которых доказана [4].

Перспективным направлением в лечении ОЦН является поиск эффективной комбинации лекарственных средств, влияющих на разные этапы патобиохимических процессов и стимулирующих восстановительные процессы в нервной ткани [2, 4, 7, 8]. Комбинирование лекарственных препаратов обуславливает синергизм их действия, что позволяет применять сравнительно низкие их дозы и уменьшить побочные эффекты. В экономическом аспекте комбинированное применение нейропротекторов позволяет существенно снизить стоимость лечения пациентов с ОЦН.

Сложность решения вопроса о сочетании тех или иных нейротропных препаратов при лечении ОЦН различной этиологии связана с отсутствием данных об их эффективности с позиций доказательной медицины («evidence-based medicine») [4].

Учитывая огромное количество препаратов на фармацевтическом рынке Украины, обладающих нейропротекторными свойствами, и отсутствие возможности проведения в нашей стране мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований этих нейропротекторов, необходим активный поиск доступных и информативных методов оценки эффективности сочетанного применения нейротропных препаратов у пациентов с ОЦН. Мы полагаем, что с этой целью может применяться один из ведущих методов оценки функции центральной нервной системы (ЦНС) — количественная электроэнцефалография. С помощью интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна [3, 5, 8] мы изучаем реактивность ЦНС в ответ на применение нейропротектора конкретному пациенту в динамике лечения [5].

Патогенетические механизмы ОЦН предусматривают применение первичной и вторичной ней-

ропротекции [2]. Первичная нейропротекция, направленная на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, свободнорадикальных механизмов, начинается с первых минут ишемии и продолжается в течение трех дней. Вторичная нейропротекция, направленная на блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, восстановление нейротрофики и прерывание апоптоза, может быть начата через 6—12 ч после инцидента и продолжается не менее 7 суток [2, 7].

Одним из высокоэффективных препаратов, способствующих активации церебральных и мультиорганных реституционных механизмов, является Актовегин [2, 4, 7]. Он оказывает выраженное антигипоксическое действие за счет активации антиоксидантной ферментной системы и стимуляции потребления кислорода. Актовегин положительно влияет на транспорт глюкозы, увеличивает ее внутриклеточное содержание. Активируя пируватдегидрогеназу, участвующую в метаболическом каскаде окисления глюкозы, он увеличивает утилизацию последней. Под действием Актовегина в клетке возрастает аэробное окисление глюкозы, которое является наиболее энергетически выгодным, стимулируется обмен высокоэнергетических фосфатов (АТФ, АДФ), активируются ферменты окислительного фосфорилирования (сукцинатдегидрогеназа, цитохром-С-оксидаза), ускоряется процесс распада продуктов анаэробного гликолиза (лактата, гидроксипутирата). Суммарный эффект этих процессов заключается в активации кислородного энергообмена всех органов. Улучшение энергообмена сосудистых стенок с высвобождением простаглицлина и оксида азота приводит к вазодилатации, снижению периферического сопротивления, улучшению церебральной и периферической микроциркуляции.

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного фосфолипида всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. Холин также принимает участие в синтезе ацетилхолина, а цитиколин является донором холина в процессах синтеза ацетилхолина [4, 9]. Ресинтезированный в мозге цитиколин активирует биосинтез фосфатидилхолина и предотвращает его катаболизм из нейрональных мембран. Он поддерживает нормальный уровень кардиолипина (основной компонент митохондриальных мембран) и сфингомиелина, стимулирует синтез глутатиона и ослабление процессов перекисидации липидов (антиоксидантный эффект), нормализует активность Na^+/K^+ -АТФ-азы, вызывает ослабление активности фосфолипазы А₂. Все эти эффекты способствуют активации энергетических процессов в нейронах, восстановлению нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз, что приводит к нормализации процессов тканевого дыхания, ингибированию глутамат-индуцированного апоптоза [9].

В експерименте на різних моделях гострої церебральної недостаточності (травматичне пошкодження головного мозку, локальна і глобальна ішемія мозку, внутримозгове кровоизливання) доведена ефективність цитиколина, яка проявляється зменшенням вираженості ішемічного пошкодження головного мозку. Дослідження, проведені *in vivo* і *in vitro*, показали наступне. Введення цитидин-5-дифосфохоліна зменшувало пероксидне окислення ліпідів і підвищувало виживаемість тварин, відновлювало метаболізм глюкози і збільшувало синтез ацетилхоліну, зменшувало дисфункцію гематоенцефалічного бар'єра, об'єм області ушиба головного мозку і його набряк, а також покращувало пам'ять і навчальність у собак [4, 7, 9].

Отримані дані про ефективне поєднання цитиколина з іншими нейропротекторами. Досліджено застосування в комбінації з нимодипіном, блокаторами NMDA-рецепторів, основним фактором росту фібробластів, тканинним активатором плазміногену і урокіназою. Основним ефектом таких комбінацій було зменшення зони інфаркту мозку і покращення його функціонального стану [4, 9].

В результаті широкого застосування Актівегіну і Цераксона лікарями різних спеціальностей — невропатологами, терапевтами, лікарями інтенсивної терапії, нейрохірургами і др. — виник ряд практичних питань. Ефективно чи спільне застосування цих нейропротекторів? Які адекватні дози даних препаратів при їх комплексному використанні? Можливо чи заміна Актівегіну Цераксоном при лікуванні пацієнтів з ОЦН?

Для відповіді на ці питання нами було проведено наступне дослідження.

Ціль дослідження — визначення об'єктивних критеріїв оцінки ефективності застосування нейропротекторів Актівегіну і Цераксона, обґрунтованості їх поєднаного використання за допомогою методу інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ-паттернів і вивчення реактивності мозку в відповідь на застосування препарату.

Матеріали і методи

В нейрохірургічному центрі Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання (ДОКТМО) був обстежено 91 хворий з ОЦН різного генезу. Пацієнти були розділені на дві групи. В 1-ю групу ввійшли 42 хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу (ОНМК) (22 чоловіки і 20 жінок в віці від 43 до 62 років), а в 2-ю — 49 пацієнтів з важкою черепно-мозговою травмою (ЧМТ) (23 чоловіки і 26 жінок в віці від 16 до 52 років). Летальність в 1-й групі становила 13,04 %, а в 2-й — 14,7 % ($p < 0,05$). Степень неврологічного дефіциту у хворих з ОНМК по

Скандинавської шкали інсультів становила 2—12 балів [1, 5]. Глибина коматозного стану за шкалою Глазго (ШКГ) [1, 5, 6] в 1-й групі була 7—12 балів, а в 2-й — 4—9.

Дослідження проводили до введення препаратів, на фоні максимальної концентрації препаратів в плазмі (через 0,5 год після введення препарату) і після завершення курсу лікування.

Актівегін вводили внутрішньовенно крапельно з перших суток надходження в відділення нейрореанімації в суточній дозі 20—30 мг/кг, Цераксон — в суточній дозі 20—30 мг/кг [8, 9]. Післядоводателне введення Актівегіну і Цераксона застосовували у 55 (61,4 %) хворих (27 пацієнтів з ОНМК і 28 — з ЧМТ). У 36 (38,6 %) пацієнтів (15 — з ОНМК, 21 — з ЧМТ) Цераксон застосовували ізольовано (без Актівегіну).

Проводили комп'ютерну і магнітно-резонансну томографію головного мозку, транскраніальну ультразвукову доплерографію (УЗДГ). Регістрацію біопотенціалів мозку здійснювали за допомогою нейрофізіологічного комплексу, що складається з 8-канального електроенцефалографа фірми «Medicor», персонального комп'ютера IBM PC AT з аналого-цифровим перетворювачем і спеціальним програмним забезпеченням «Brain mapping» [3, 5].

Вивчали показники абсолютної спектральної потужності (АСМ, мкВ/√Гц), відносної потужності (%) для δ (1—4 Гц), θ (5—7 Гц), α (8—12 Гц), α_1 (9—11 Гц), β_1 (13—20 Гц), β_2 (20—30 Гц) частотних діапазонів ЕЕГ. Для об'єктивізації оцінки ЕЕГ застосовували метод інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ-паттернів [3] з використанням інтегральних коефіцієнтів (ИК, kfc), які дозволяють провести оцінку спектральної потужності всіх частотних діапазонів ЕЕГ і визначити значимість окремих частотних спектрів ЕЕГ в формуванні цілісного паттерну ЕЕГ [3, 5, 8].

Перші чотири коефіцієнти складені з урахування наявності в програмі двох α - і двох β -діапазонів. При цьому, β_1 -ритм розглядають в двох коефіцієнтах — в 1-м kfc ($(\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$) і 3-м kfc ($(\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha_1 + \beta_2)$) — як патологічний, а в 2-м kfc ($(\delta + \theta) / (\alpha + \beta_1 + \beta_2)$) і 4-м kfc ($(\delta + \theta) / (\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2)$) — як характерний для норми.

Сім коефіцієнтів відображають взаємозв'язок β_1 - і β_2 -діапазонів (5-й kfc (β_1/β_2)), співвідношення θ - і δ - ритмів (6-й kfc (θ/δ) і 11-й kfc (δ/θ)) і взаємозв'язок θ - і δ - активності з α - і α_1 -частотними діапазонами (7-й kfc (θ/α), 8-й kfc (θ/α_1), 9-й kfc (δ/α) і 10-й kfc (δ/α_1)).

Три наступних коефіцієнта представляють собою показники міжпівшарної асиметрії між лівою (L) і правою (R) гемисферами: 12-й kfc ($\Sigma [(L - R) / L]$), 12_p (pathologic — патологічний) kfc ($\Sigma [(\delta_L + \theta_L + \beta_{1L}) - (\delta_R + \theta_R + \beta_{1R})] / (\delta_L + \theta_L + \beta_{1L})$) і 12_n (normal — нормальний) kfc ($\Sigma [(\alpha_L + \beta_{2L}) - (\alpha_R + \beta_{2R})] / (\alpha_L + \beta_{2L})$). При цьому, 12_p kfc дозволяє оцінити сте-

пень значимости (степень участия) «патологических ритмов» ЭЭГ, а 12_n кfc — так называемых нормальных ритмов в формировании межполушарной асимметрии.

Три последних коэффициента представляют собой показатели соотношения α , α_1 -, β_1 -, β_2 -ритмов. 14-й кfc (α/α_1) характеризует отношение спектральной мощности всего α -диапазона (8—12 Гц) к более узкой его полосе α_1 (9—11 Гц), 15-й (α/β_2) кfc — отношение спектральной мощности «нормальных» ритмов α -диапазона к β_2 -диапазону, 16-й кfc (α/β_1) — соотношение спектральной мощности α - и β_1 -диапазона, который чаще относят к патологическим ритмам мозга [3].

Реактивность мозга оценивали по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов [5] в ответ на фармакологическое воздействие.

Все полученные данные обрабатывали с использованием методов математической статистики, в частности корреляционного анализа [3].

Результаты и обсуждение

51 (56,04 %) больной (22 исследуемых с ОНМК и 29 — с ЧМТ) поступил в нейрореанимационное отделение ДОКТМО в 1-е сутки после травмы или инсульта. При первичном обследовании уровень нарушений сознания пациентов с ОНМК в бассейнах правой или левой среднемозговых артерий (СМА) характеризовался как сопор, кома I, что соответствовало 9—12 баллам по ШКГ и обуславливало выраженную дезорганизацию ЭЭГ-паттерна: наиболее частым был IV дезорганизованный тип с преобладанием α -активности по классификации Жирмунской—Лосева [3] (табл. 1). У пациентов с ишемическим инсультом в вертебро-базилярном бассейне состояние сознания определялось как кома I-II, что соответствовало 7—11 баллам по ШКГ и сопровождалось значительными изменениями ЭЭГ-паттерна: IV тип и V дезорганизованный тип с преобладанием θ - и δ -активности по классификации Жирмунской—Лосева. Наиболее выра-

женный неврологический дефицит выявлен у больных с ЧМТ 4—9 баллов по ШКГ, что обусловило наиболее значимые ЭЭГ-изменения.

Наиболее выраженные отличия уровней ИК от значений контрольной группы («идеальная норма») [3] наблюдали у пациентов с ЧМТ (рис. 1, г). Выявлен максимальный ($p < 0,05$) рост уровней (в 12—15 раз) 9-го кfc (δ/α), в 7,8—8,6 раза — 7-го кfc (θ/α), в 5,8—5,9 — 1-го кfc ($(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$), при снижении ($p < 0,05$) на 36,2—47,9 % показателей 6-го кfc (θ/δ) в обеих гемисферах. У больных с ишемическим инсультом в вертебро-базилярном бассейне (рис. 1, в) также зафиксирован значительный рост ($p < 0,05$) 9-го кfc — в 4—6 раз, 1-го кfc и 2-го ($(\delta + \theta)/(\alpha + \beta_1 + \beta_2)$) кfc — в 2,6—3,3 раза, больше в левом полушарии, и билатеральное уменьшение ($p < 0,05$) 6-го кfc на 34—40 %. У пациентов с ишемическим инсультом в бассейнах правой и левой СМА (рис. 1, а, б) максимальное увеличение ($p < 0,05$) в 3,6—5,9 раза уровней 9-го кfc (δ/α) и 7-го кfc (θ/α) зафиксировано в «интактных» полушариях, в пораженной гемисфере выявлен умеренный рост ($p < 0,05$) в 2,5—2,9 раза 1-го кfc при снижении на 38—43 % 6-го кfc.

На основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие у данной категории больных выявлено 11 подгрупп реакций ЦНС, относящихся к 3 основным типам [5, 8]. I («ареактивный») тип характеризуется отсутствием достоверных изменений показателей АСМ и ИК. II тип включает реакции с обязательным достоверным ростом (1-я группа реакций) или снижением (2-я группа) суммарной спектр мощности (СМ) в пределах одной гемисферы и отражает изменения активизирующих воздействий на кору со стороны подкорковых структур (ретикулярной формации). III тип реакций мы называем реакциями «перераспределения» мощности, когда активация одного диапазона осуществляется за счет угнетения активности другого частотного диапазона, что не сопровождается достоверными изменениями СМ в пределах полушария, отражает пространственно-

Т а б л и ц а 1

Результаты клинично-неврологического и ЭЭГ-исследования у пациентов с ОНМК и тяжелой ЧМТ при поступлении в отделение

Острая церебральная недостаточность (генез)	Оценка по шкале ком Глазго, баллы	Оценка по Скандинавской шкале инсультов, баллы	Тип ЭЭГ по классификации Жирмунской—Лосева	Среднее групп ЭЭГ*	Состояние сознания
Ишемический инсульт в бассейне правой СМА	9—12	6—12	IV	15,8 ± 0,2	Сопор, кома I
Ишемический инсульт в бассейне левой СМА	9—12	6—12	IV-V	16,7 ± 0,8	Сопор, кома I
Ишемический инсульт в вертебро-базилярном бассейне	7—11	2—8	V	17,8 ± 0,8	Кома I-II
Черепно-мозговая травма	4—9	—	V	18,6 ± 1,2	Сопор, кома I-II

* Группа ЭЭГ по классификации Жирмунской—Лосева.

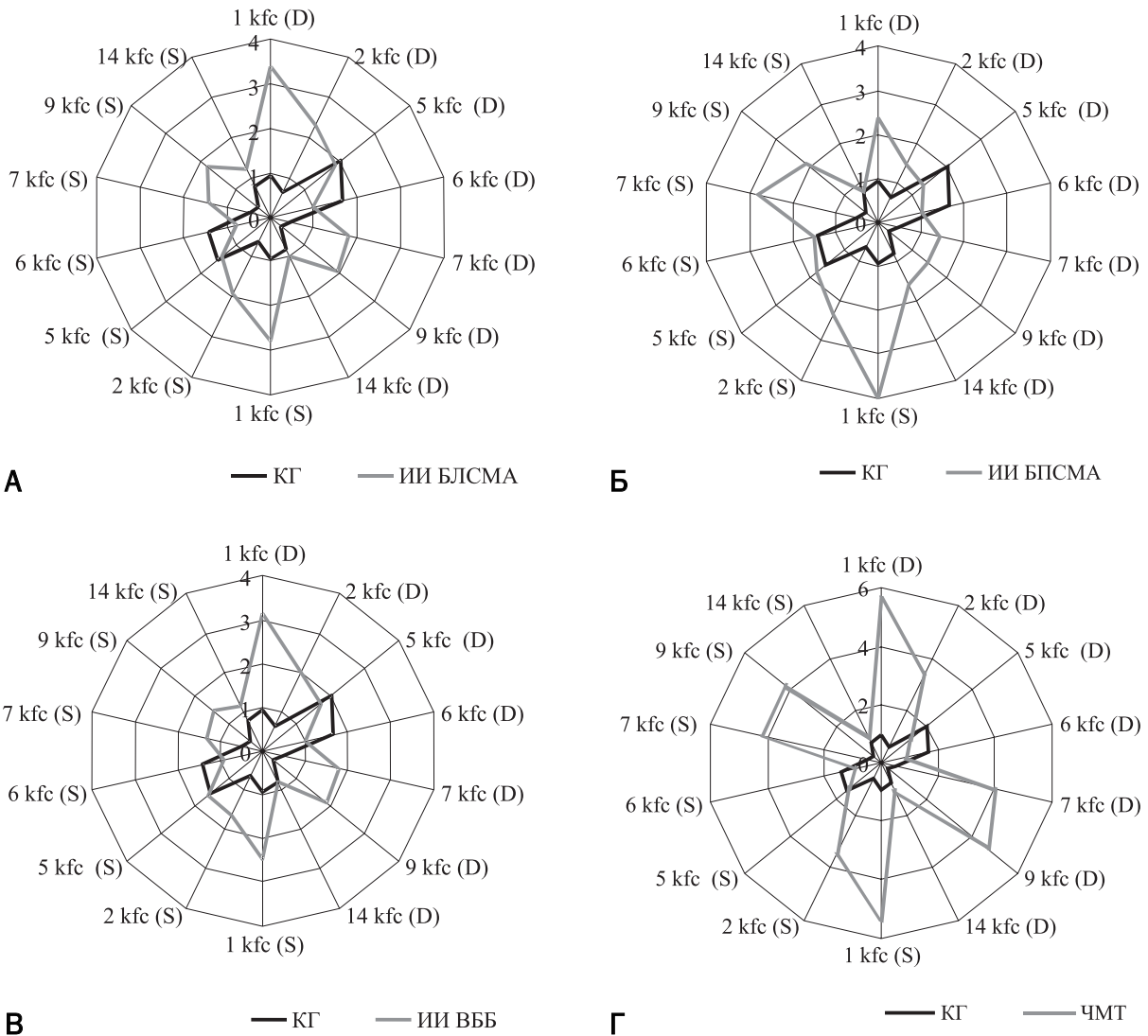


Рис. 1. Уровни интегральных коэффициентов (kfc) в правом (D) и левом (S) полушариях в группах с ишемическим левополушарным инсультом (ИИ БЛСМА) (А), правополушарным инсультом (ИИ БПСМА) (Б), вертебро-базиллярным инсультом (ИИ ВББ) (В), черепно-мозговой травмой (ЧМТ) (Г) КГ — контрольная группа

временную реорганизацию ЭЭГ-активности одной гемисферы, то есть сугубо корковые процессы.

Введение Актовегина характеризовалось формированием двух вариантов «ответа» ЦНС (рис. 2). В 1-й подгруппе — 31 пациент (14 — с ОНМК и 17 — с ЧМТ) — симметрично, в обеих гемисферах, определялись реакции III типа, с «перераспределением» ЭЭГ-мощности. Преобладали реакции подгрупп III 2a (22 %), с активацией мощности α - и β_2 -диапазонов («нормальных» ритмов ЭЭГ) за счет редукции δ -активности, и III 3б (16 %), с увеличением β_2 -мощности за счет редукции «патологического» δ -ритма.

Во 2-й подгруппе — 24 пациента (13 — с ОНМК и 11 — с ЧМТ) — в ответ на введение Актовегина выявлены асимметричные реакции ЦНС (см. рис. 2). Интересно, что у этих пациентов преобладали реакции II типа (22 %) — II 1a (рост СМ преимущественно за счет увеличения АСМ медленноволновых «патологических» δ - и θ -диапазонов с уме-

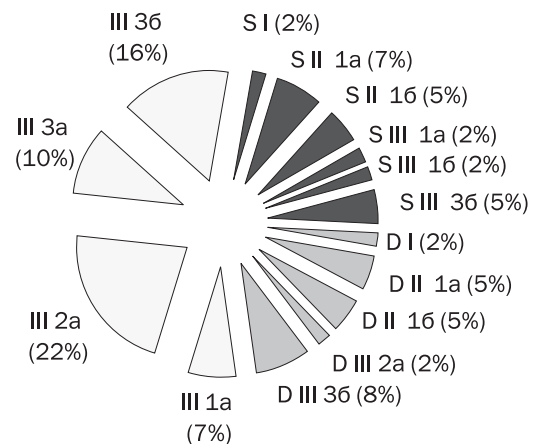


Рис. 2. Варианты асимметричных реакций в левой (S) и правой (D) гемисферах головного мозга и симметричных реакций ЦНС у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза после введения Актовегина

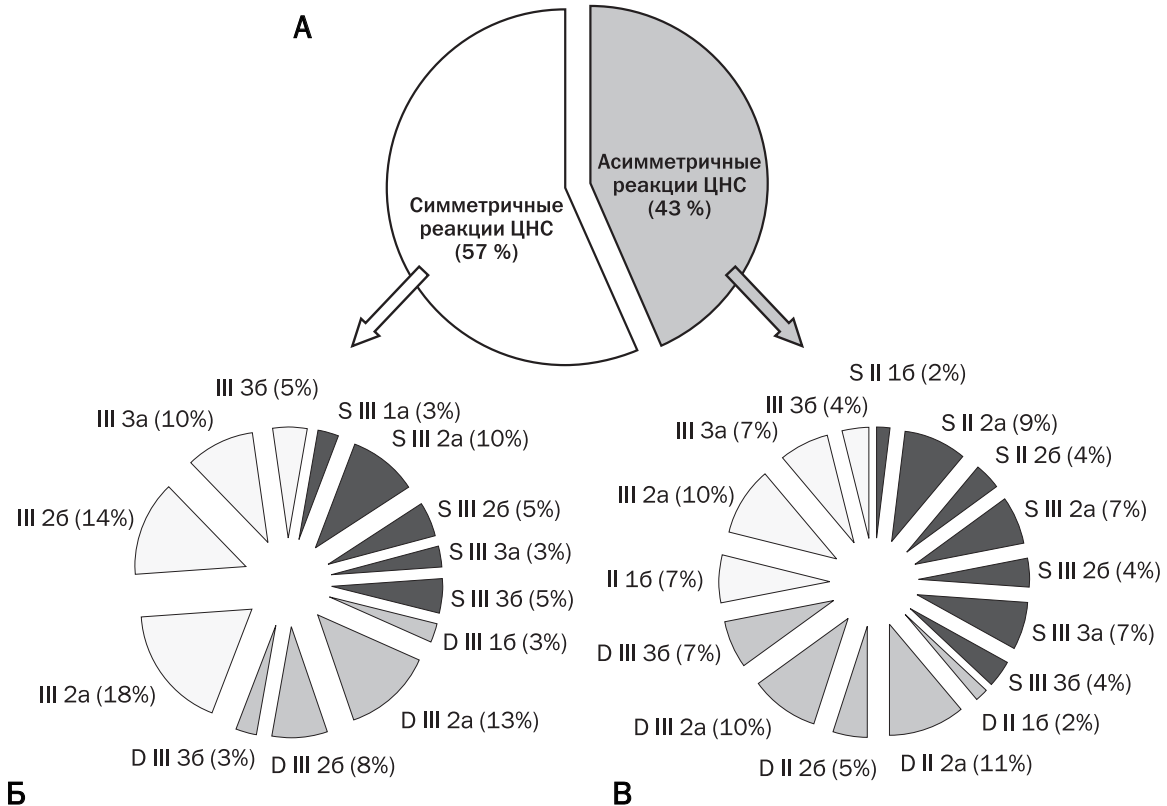
ренной активацией α -ритма) и II 1б (увеличение СМ за счет повышения АСМ δ -, θ - и β_2 -активности при стабильности показателей α -диапазона), отражающие снижение активирующих подкорковых влияний на кору головного мозга [5].

У одного пациента с ИИ в вертебро-базиллярном бассейне и одного — с ЧМТ асимметрично зафиксирована реакция ЦНС I типа, то есть отсутствие достоверных изменений АСМ и ИК в ответ на введение Актовегина. Таким образом, доминирующим вариантом «ответа» ЦНС на введение Актовегина являлась так называемая гипозэргическая реакция III 3б, выявляемая в 29 % случаев, как билатерально, так и асимметрично.

Применение Цераксона через 30 минут после Актовегина в 1-й подгруппе вызвало следующие варианты ответа. Почти 47 % реакций ЦНС, выявленных у 15 пациентов (рис. 3, Б), были симметричными и относились к реакциям перераспределения мощности. Преобладающими вариантами фармакоответа были реакция III 2а (18 % всех изменений ЭЭГ) со снижением уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет активации α - и высокочастотного β -ритмов, снижение уровней 1-го, 2-го, 5-го (β_2/β_2), 7-го, и наиболее выраженное — 9-го кфс одновременно с ростом 14-го, и реакция III 2б (14 %) — перераспределение ЭЭГ-мощности с увеличением α -активности за счет синхронной редукции высокочастотного β_2 - и «патологического» δ -ритма, умеренное снижение 7—10-го кфс, тен-

денция к росту 5-го кфс и значительное увеличение уровня 15-го (α/β_2). Среди асимметричных реакций (см. рис. 3, Б) также определялись только изменения ЭЭГ, относящиеся к III типу, а среди них преобладали так называемые прогностически благоприятные реакции, характеризующиеся снижением уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна: на 23 % — III 2а, на 13 % — III 2б, на 8 % — III 3а. Такие варианты «фармакоответа» свидетельствуют о том, что доза вводимого нейропротектора была оптимальной и эффективной. Только у двух пациентов данной подгруппы последовательное применение Актовегина и Цераксона вызвало так называемые условно благоприятные реакции ЦНС, характеризующиеся активацией медленноволновых, «патологических» ЭЭГ-ритмов: левополушарную III 1а (3 % всех реакций) и правостороннюю III 1а (3 %). Такие варианты «фармакоответа» являются показанием для коррекции дозы нейропротектора.

Во 2-й подгруппе после применения Актовегина и через 30 мин — Цераксона (рис. 3, В) симметричные реакции ЦНС отмечены только в 28 % случаев, наиболее часто встречающимися среди них были «прогностически благоприятные» III 2а (10 %) и III 3а (7 %). У 13 пациентов данной подгруппы асимметричные реакции относились к подгруппам II 2а (20 % всех изменений ЭЭГ) и II 2б (9 %). Они характеризовались уменьшением СМ за счет: а) угнетения медленноволновых δ - и θ -ритмов с умеренной редукцией α -активности, уменьше-



нием уровней 1—4-го кfc и увеличением 6-го кfc (II 2a); б) снижения мощности всех частотных ЭЭГ-диапазонов с максимальным угнетением β_2 -активности и ростом 5-го и 15-го кfc (II 2б). Такие варианты «фармакоответа» свидетельствуют об активации подкорковых влияний на кору, реализации фармакологической реакции на стволовом уровне и относятся к «благоприятным» реакциям ЦНС. Из реакций перераспределения мощности (III типа) доминировали реакции III 2a (17 % асимметричных ЭЭГ-изменений).

У 36 пациентов введение Цераксона без Актовегина (рис. 4) характеризовалось вариабельностью фармакологических «ответов» — выявлены реакции ЦНС, относящиеся к 8 подгруппам, в то время как сочетанное введение Актовегина и Цераксона характеризовалось формированием 4—6 подгрупп реакций ЦНС. Преобладали асимметричные реакции, преимущественно III типа, среди которых доминировали «гипореактивные» III 3б реакции — 34 % всех ЭЭГ-изменений. Такие ЭЭГ-изменения являются показанием для увеличения дозы применяемого нейротропного препарата.

Хотелось бы подчеркнуть, что сочетанное применение Актовегина и Цераксона вызывало преимущественно изменения ЭЭГ-паттерна, которые мы относим к «благоприятным» реакциям ЦНС. У 31 больного 1-й подгруппы такие варианты «фармакоответа» определялись в 94 % случаев, а у 24 пациентов 2-й подгруппы — в 89 %. Реакции подгруппы III 2a были доминирующими и выявлялись в 1-й и 2-й подгруппах в 41 и 29 % случаев соответственно (см. рис. 3, Б, В). Если Цераксон применялся отдельно (см. рис. 4), то «благоприятные» реакции ЦНС составляли 79 % всех ЭЭГ-изменений.

Как при сочетанном с Актовегином, так и при изолированном применении Цераксона не выявлен I тип реакции ЦНС, то есть отсутствовали достоверные изменения показателей АСМ и ИК.

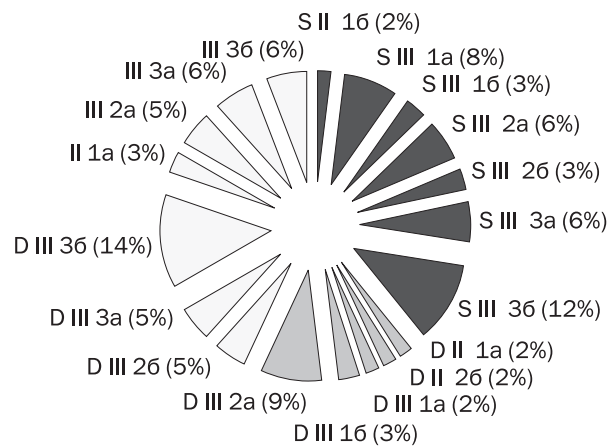


Рис. 4. Варианты асимметричных реакций в левой (S) и правой (D) гемисферах головного мозга и симметричных реакций ЦНС при введении Цераксона (без Актовегина) у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза

Биохимические реакции, протекающие на мембранах и внутриклеточно и лежащие в основе главных эффектов Цераксона, являются «энергопотребляющими», то есть для их реализации необходимо достаточное количество, прежде всего, высокоэнергетических фосфатов, внутриклеточных «энергоносителей». Актовегин способен стимулировать образование молекул АТФ и активизировать проникновение в клетку и утилизацию глюкозы — основного энергетического субстрата клеток ЦНС. Таким образом, он обеспечивает необходимое количество внутриклеточной энергии для полноценной реализации эффектов цитиколина (Цераксона). Поэтому мы считаем более эффективным применение Цераксона вместе с Актовегином у пациентов с ОЦН различной этиологии.

Таблица 2

Рекомендуемая коррекция доз Актовегина и Цераксона у пациентов с острой церебральной недостаточностью

Оптимальная доза, мг Актовегин + Цераксон	Степень дезорганизации ЭЭГ	Уровень сознания	Исходная доза, мг		Степень дезорганизации ЭЭГ	Оптимальная доза, мг Актовегин + Цераксон
			Актовегин	Цераксон		
1000 + 500	Возрастает	Умеренное оглушение	1000	500	Снижается или стабильна	1000 + 1000
1000 + 500	Возрастает	Глубокое оглушение	1000	1000	Снижается или стабильна	1000 + 2000
2000 + 500	Возрастает	Сопор	2000	1000	Снижается или стабильна	2000 + 2000
2000 + 1000	Возрастает	Кома I	2000	2000	Снижается или стабильна	2000 + 2000
1000 + 500	Возрастает	Кома II	2000	2000	Снижается или стабильна	2000 + 2000
1000 + 500	Возрастает	Кома III	2000	2000	Стабильна	2000 + 2000

Еще раз подчеркнем, что включение нейропротекторов в комплекс интенсивной терапии в острой фазе ОНМК и ЧМТ предусматривает обязательное проведение мониторинга неврологического статуса, мозгового кровообращения и фармакомониторирования с помощью количественного анализа ЭЭГ.

На основании результатов исследования мы рекомендуем оптимальные дозировки Актовегина и Цераксона при их совместном (последовательном) применении у пациентов с ОЦН в зависимости от степени нарушения сознания (табл. 2).

Выводы

Используя метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна с определением типа реактивности ЦНС в ответ на введение церебро-

протектора, можно оценить адекватность терапии или необходимость ее коррекции.

Адекватной может считаться нейропротекторная терапия, после которой выявлены изменения ЭЭГ подгрупп III 2а, III 3а, II 2а, II 2б и III 2б.

Фармакологической реакцией, свидетельствующей о необходимости повышения дозы нейропротектора, следует считать изменения подгруппы III 3б.

Цераксон при ОЦН различного генеза необходимо использовать под нейрофизиологическим контролем и дифференцированно.

Целесообразно сочетанное применение Цераксона с Актовегином, что способствует более эффективному восстановлению гомеостаза аноксически деполаризованной клетки.

Литература

1. Виничук С.М. Мозговой инсульт: Навчальний посібник.— К., 1998.— 50 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.— М.: Медицина, 2000.— 328 с.
3. Острова Т.В., Черний В.И., Шевченко А.И. Алгоритм діагностики реактивності ЦНС методами штучного інтелекту.— Д.: ІПШ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004.— 180 с.
4. Островая Т.В., Черний В.И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Медицина неотложных состояний.— 2007.— № 2 (9).— С. 48—53.
5. Островая Т.В., Черний В.И., Андропова И.А. Исследование реактивности ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие (тиоцетам) // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 2 (12).— С. 2—11.
6. Ромоданов А.П., Копьев О.В., Педаченко Е.Г. и др. Патогенетическое обоснование периодов травматической болезни головного мозга // Вопросы нейрохирургии.— 1990.— № 6.— С. 120—130.
7. Черний В.И. Острая энцефалопатия: причины, механизмы развития, принципы лечения // Лікування та діагностика.— 2004.— № 2.— С. 10—17.
8. Черний В.И., Островая Т.В., Андропова И.А. Оценка реактивности ЦНС при сочетанном применении Актовегина и Цераксона у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза // Укр. вісн. психоневрології.— 2007.— Т. 15, вип. 1 (50).— С. 133.
9. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-Choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochemical Research.— 2005.— Vol. 30, N 1.— P. 15—23.
10. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Патолофізіологія ішемічного і травматичного поразення мозку: сходства і различия // Медицина неотложных состояний.— 2006.— № 4 (5).— С. 36—43.

В.І. ЧЕРНИЙ, Т.В. ОСТРОВА, І.А. АНДРОНОВА

Про доцільність поєднаного застосування нейропротекторів при гострій церебральній недостатності різної етіології

Мета — визначення об'єктивних критеріїв оцінки ефективності застосування нейропротекторів Актовегіну і Цераксону, доцільності їхнього поєднаного використання за допомогою методу інтегрального кількісного аналізу електроенцефалографічних (ЕЕГ) патернів і вивчення реактивності мозку у відповідь на застосування препарату.

Матеріали і методи. Проведено клінічні, неврологічні і ЕЕГ-дослідження в 91 пацієнта віком 16—62 років протягом 7 діб після мозкового інсульту і черепно-мозкової травми. Дослідження проводили до початку нейропротекторної терапії і через 30 хв після введення нейротропного препарату. За допомогою методу інтегрального кількісного аналізу цілісного ЕЕГ-паттерну визначали коефіцієнти, що характеризують співвідношення спектральних потужностей усіх ЕЕГ-діапазонів. Реактивність мозку оцінювали за зміною абсолютної спектральної потужності й інтегральних коефіцієнтів у відповідь на введення нейротропного препарату.

Результати. На підставі класифікації типів реакцій ЦНС на фармакологічний вплив у цієї категорії хворих виявлено 11 підгруп реакцій, що належать до трьох основних типів, у відповідь на фармакологічний вплив нейротропних препаратів. Використовуючи типи реактивності, оцінювали адекватність застосовуваних доз препаратів і/або необхідність їхньої корекції.

Висновки. Цераксон при гострій церебральній недостатності різного генезу необхідно використовувати під нейрофізіологічним контролем і диференційовано. Доцільно застосовувати комбінацію Цераксону з Актовегином, що сприяє більш ефективному відновленню гомеостазу аноксично деполаризованої клітини.

Ключові слова: нейропротекція, Актовегін, Цераксон.

V.I. CHERNIJ, T.V. OSTROVAYA, I.A. ANDRONOVA

The effectiveness of combined neuroprotectors application under the acute cerebral insufficiency of variable etiology

Purpose – to define the objective criteria of neuroprotectors application Actovegin and Ceraxon effectiveness estimation; to find out the effectiveness of combined neuroprotectors application by means of integral quantitative analysis of electroencephalographic (EEG) patterns; to study brain reactivity in response to the medication application.

Methods and subjects. The clinical, neurological and EEG examinations were carried out in 91 patients at the age of 16–62 years during 7 days after the cerebral insult and cranio – cerebral injury. The examinations were carried out before the neuroprotector therapy and 30 minutes after the neurotrophic medication introduction. By means of the integral quantitative analysis of EEG patterns the coefficients were determined that reflect correlation of spectral power of all EEG diapasons. The cerebral reactivity was estimated by the change of absolute spectral power and integral coefficients in response to the medication application.

Results. 11 subgroups of reactions were determined on the basis of CNS reactions type classification to the pharmacological influence in response to the pharmacological influence of neurotropic medications. These subgroups belong to 3 main types. Using the reaction type the adequacy of used dosages or their correction were estimated.

Conclusions. Ceraxon can be used under the neurophysiologic control and differentially for the treatment of acute cerebral insufficiency of variable aetiology. It is rationally to use the combination of Actovegin and Ceraxon that promotes to homeostasis recovery of anoxic depolarized cell.

Key words: neuroprotection, Actovegin and Ceraxon.

О.В. ТКАЧЕНКО¹, А.В. ТКАЧОВ²¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ² Головний військовий клінічний госпіталь МО України, Київ

Діагностичне значення С-реактивного протеїну як маркера асептичного запалення в гострий період струсу головного мозку

Мета — вивчення особливостей вмісту С-реактивного протеїну в крові та лікворі у хворих в гострий період струсу головного мозку.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 22 пацієнти із закритою черепно-мозковою травмою віком від 17 до 54 років (середній вік $27,6 \pm 0,4$ року). Жінок було 6 (27,2 %), чоловіків 16 (72,8 %). Дослідження рівня С-реактивного протеїну в крові та лікворі проводили протягом першої доби з моменту отримання травми (1-ша група; 8 осіб), на 2—4-у добу (2-га група; 7), на 5-ту добу та пізніше (3-тя група; 7).

Результати. Достовірної різниці щодо вмісту С-реактивного протеїну, як у крові, так і в лікворі у хворих на гострий період струсу головного мозку між пацієнтами трьох груп не виявлено ($p > 0,05$), проте реєстрували статистично значуще зростання ($p < 0,01$) цього показника порівняно з контрольною групою. Відзначено певну кореляцію змін кількості С-реактивного протеїну в крові та лікворі.

Висновки. У хворих у гострий період струсу головного мозку зареєстроване підвищення рівня С-реактивного протеїну як у крові, так і в лікворі. Підвищений вміст С-реактивного протеїну в лікворі зберігається більш тривало, ніж у крові. Збільшений рівень С-реактивного протеїну в крові та лікворі можна розглядати як непряму ознаку розвитку та перебігу супутньої репаративної реакції у вигляді асептичного запалення.

Ключові слова: струс головного мозку, С-реактивний протеїн, кров, ліквор.

У 1929 р. О. Avery виділив раніше невідомий протеїн, що високоафінно зв'язував ліпополісахарид С (токсин), виділений з капсули пневмококів; це дало підстави назвати його С-реактивним протеїном (С-РП). У 1941 р. J. Abernathy і О. Avery (цит. за [14]) відзначили, що С-РП відсутній у здорових людей, і його вміст збільшується в сироватці крові при запаленні (інфекційних захворюваннях). Пізніше було встановлено, що С-РП синтезують гепатоцити у відповідь на секрецію клітинами пухкої сполучної тканини (ПСТ) первинних медіаторів запалення (фактора некрозу пухлини α і цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6) [13].

У подальшому з'ясувалося, що С-РП є інтегральним неспецифічним тестом запалення незалежно від етіології (грамнегативні коки, віруси, рикетсії, хламідії, травма, автоімунний або неопластичний

процеси). У всіх випадках рівень С-РП у сироватці крові вірогідно відображує як активність запалення, так і стан пацієнта. Завдяки високому діагностичному значенню цього маркера запалення нині вміст С-РП у сироватці крові визначають практично всі клініко-діагностичні лабораторії (КДЛ), однак методичні прийоми, які при цьому використовують, істотно відрізняються.

С-РП належить до родини позитивних білків гострої фази (БГФ) запалення, рівень яких з різною динамікою в часі, але істотно збільшується в сироватці крові при запаленні. До позитивних БГФ, крім С-РП, відносять α_2 -макроглобулін, гаптоглобін, церулоплазмін, α_1 -кислий глікопротеїн, фібриноген, амیلіди сироватки крові А, Р та остеокальцин [14]. Найчутливішим БГФ є амیلід сироватки крові А, однак через складність його визначення

як основний тест гострої фази запалення використовують С-РП.

Останніми роками для з'ясування патогенезу та етіології захворювань почали застосовувати методичні прийоми загальної біології. Одним із прикладів цього є формування чітких уявлень про ендогенне запалення. *In vivo* у міжклітинному середовищі й крові відбувається накопичення білків, які поза клітинами не мають функціонального значення, і внаслідок їхніх фізико-хімічних властивостей видалити ці білки із крові можна тільки шляхом поглинання функціональними фагоцитами — неспецифічними клітинами-сміттярами [7, 8]. «Непотрібні» макромолекули білка, які циркулюють у крові, називають ендогенними патогенами; саме вони ініціюють запалення, що є частиною біологічної функції підтримки «чистоти» внутрішнього середовища *in vivo* [5]. Усі фізіологічно денатуровані макромолекули ферментів перетворюються на ендогенні патогени і підлягають видаленню із кровотоку шляхом фагоцитозу. Поява у внутрішньому середовищі організму ендогенних патогенів є фактором, що ініціює біологічну реакцію і клінічний синдром запалення. При цьому патогенез запальної реакції при дії ендогенних асептичних і екзогенних (інфекційних) патогенів є однаковим. На думку К. Kohchi і співавт. [24], активність функціональних фагоцитів більшою мірою, ніж гуморальні фактори, характеризує біологічну функцію запалення. Активності фагоцитозу передують низка гуморальних етапів біологічної реакції запалення — дія системи комплементу та білків гострої фази. Макрофаги секретують первинні медіатори запалення — цитокіни (інтерлейкіни), які гуморально активують синтез гепатоцитами білків гострої фази запалення, зокрема С-РП.

Причинами підвищення в сироватці крові вмісту С-РП можуть бути порушення цілісності клітин і тканин під дією механічних факторів (травма), мікробних токсинів, хімічних речовин і мікроорганізмів — екзогенних патогенів; аутоімунні процеси, ревматизм та запальні захворювання нервової системи.

Рівень С-РП у сироватці крові підвищується через 3—6 год запалення й подвоюється приблизно кожні 8 год. Рівень С-РП при запаленні може перевищувати верхню межу норми, характерну для здорових людей, у десятки й сотні разів [8]. З рівнем С-РП у сироватці крові достовірно позитивно корелюють величина спонтанної седиментації еритроцитів (реакція осідання еритроцитів), лейкоцитоз (кількість лейкоцитів у периферійній крові та їхнє процентне співвідношення).

Інтервал нормальних значень С-РП у сироватці крові був сформований на підставі обстеження здорових добровольців, донорів і членів відкритих популяцій. Верхній рівень нормальних значень С-РП становить 10 мг/л; вищий рівень С-РП є показником запалення. Високочутливі методи визначення рівня С-РП (радіоімунологічний аналіз — РІА,

імуноферментний аналіз — ІФА, лазерна імунофелометрія та імунотурбодиметрія) дають змогу визначати концентрацію С-РП, починаючи з 0,3 мг/л. Незалежно від особливостей окремих популяцій, дані про рівень С-РП у сироватці крові є багато в чому подібними. У відкритих популяціях Німеччини (м. Аугсбург; 2219 чоловіків і 2203 жінки віком 25—74 роки) і Шотландії (м. Глазго; 604 чоловіки та 650 жінок віком 25—64 роки) рівень С-РП був подібним. Разом з тим, медіана С-РП зростає приблизно вдвічі з віком; зафіксовано тенденцію до більш високих значень С-РП у жінок.

Е. Масу і співавт. [8], використовуючи матеріали епідеміологічного протоколу, оцінювали верхню межу фізіологічного рівня С-РП у сироватці крові. Незважаючи на те, що рівень С-РП у сироватці крові здорових людей не перевищує 5 мг/л, з урахуванням «сірої зони» діагностично значущим рівнем С-РП як тесту запалення визнане збільшення вмісту більше 10 мг/л.

Закономірно, що С-РП виявляє властиву йому багатофункціональну активність в біологічних рідинах (зокрема й у лікворі) у різних структурних формах (пентамер, мономер, проміжні форми).

У хворих на різноманітні захворювання, зокрема на запальні, але без менінгіту, вміст С-РП у спинномозковій рідині становить $(0,57 \pm 0,12)$ мг/л, що може бути прийняте за базовий показник [2, 4, 5, 9]. Визначено стереотип, відповідно до якого запалення розглядають як реакцію на екзогенні патогени, насамперед інфекційні. Однак набагато частіше в організмі відбувається асептичне запалення, що формується у відповідь на появу у внутрішньосудинному пулі аутологічних, ендогенних патогенів.

Оскільки однією з первинних патогенетичних ланок нейротравми є дифузне аксональне пошкодження (ДАП) з комплексом метаболічних розладів, які негативно впливають на функціонування нейрональних мембран і перебіг фізіологічних процесів у нервовій тканині [1, 10, 12], та одночасно пошкодження дрібних судин, які супроводжують аксони, з порушенням їхньої трофіки, то доцільним є вивчення С-РП, як маркера асептичного запалення в гострий період стресу головного мозку.

Мета роботи — вивчення особливостей вмісту С-реактивного протеїну в крові та лікворі у хворих в гострий період стресу головного мозку.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 22 хворих із закритою черепно-мозковою травмою віком від 17 до 54 років (у середньому $(27,6 \pm 0,4)$ року). Жінок було 6 (27,2 %), чоловіків — 16 (72,8 %).

Обстеження та лікування проводили в неврологічному відділенні Головного військового клінічного госпіталю МО України.

Для підтвердження діагнозу використовували комплексне обстеження хворих, що включало: анамнез та ретельне неврологічне обстеження,

Таблиця 1

Вміст С-РП у крові хворих із закритою черепно-мозковою травмою (гострий період струсу головного мозку)

Група	Кількість	Показники С-РП, мг/л		
		середні	максимальні	мінімальні
1-ша	8	18,5 ± 1,6	28,1	15,0
2-га	7	18,4 ± 1,6	26,8	13,0
3-тя	7	17,6 ± 1,7	27,6	14,9
Контрольна	20	13,2 ± 0,6	18,4	10,1

Таблиця 2

Вміст С-РП в лікворі у хворих із закритою черепно-мозковою травмою (гострий період струсу головного мозку)

Група	Кількість	Показники С-РП, мг/л		
		середні	максимальні	мінімальні
1-ша	8	17,6 ± 1,4	27,0	15,4
2-га	7	17,6 ± 2,1	28,5	10,0
3-тя	7	16,9 ± 0,9	20,4	13,3

нейровізуальні методи дослідження (комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія головного мозку), огляд окуліста з дослідженням очного дна, вивчення вмісту С-РП у крові та лікворі в період від 1-ї до 6-ї доби з моменту отримання травми (в середньому $3,56 \pm 0,5$ доби).

Дослідження вмісту С-РП у крові та лікворі виконували імунотурбодиметричним методом на біохімічному аналізаторі «Кобас міра плюс» (Австрія) з допустимою похибкою вимірювання 1 мг/л (10 %) С-РП у крові та лікворі.

Вміст С-РП визначали протягом першої доби з моменту отримання травми (1-ша група; 8 пацієнтів), на 2—4-ту добу (2-га група; 7), на 5-ту добу та пізніше (3-тя група; 7).

Контрольний показник норми рівня С-РП у крові практично здорових осіб становив 13,2 мг/л; у лікворі — 1 мг/л (за даними літератури [2, 4, 5, 9]).

Результати та обговорення

В усіх групах спостерігали статистично значущо ($p < 0,01$) збільшені рівні С-РП як у крові, так і в лікворі (табл. 1, 2). Достовірної різниці щодо вмісту С-РП як у крові, так і в лікворі між пацієнтами трьох груп не виявлено.

Динаміку вмісту С-РП у крові та лікворі у хворих із закритою черепно-мозковою травмою протягом 1—5-ї доби і пізніше з моменту отримання травми наведено на рисунку.

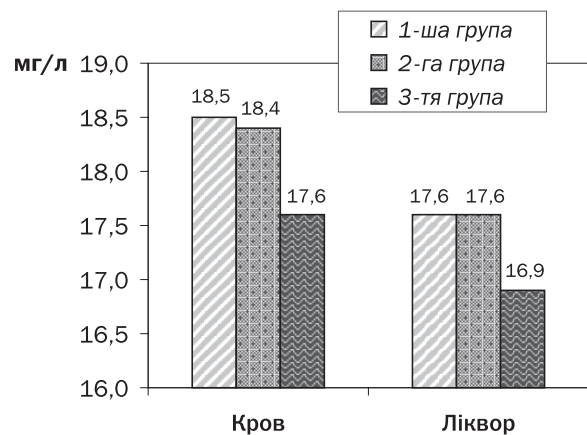


Рисунок. Вміст С-РП у крові та лікворі у хворих зі струсом головного мозку в різні періоди дослідження

Висновки

У хворих із струсом головного мозку (гострий період) зареєстровано підвищення рівня С-РП як у крові, так і в лікворі.

Підвищений рівень С-РП у лікворі зберігається більш тривало, ніж у крові.

Збільшений вміст С-РП у крові та лікворі можна розглядати, як непряму ознаку розвитку та перебігу супутньої репаративної реакції у вигляді асептичного запалення.

Література

1. Воскресенская О.Н., Терещенко С.В. Особенности функционирования системы антиоксидантной защиты в остром периоде сотрясения головного мозга // Журн. неврологии и психиатрии.— 2003.— № 3.— С. 55—57.
2. Карпунина Т.И. Значение уровня С-реактивного протеина ликвора в диагностике гнойных менингитов / Т.И. Карпунина, С.Б. Ляпустин, А.А. Шутов // Иммунология вчера, сегодня, завтра: Матер. науч.-практ. конф.— Пермь, 2005.— С. 134—140.
3. Крылов В., Лебедев В. Черепно-мозговая травма // Врач.— 2000.— № 11.— С. 13—18.
4. Ляпустин С.Б., Карпунина Т.И. С-реактивный белок в дифференциальной диагностике гнойных менингитов различной этиологии // XI Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл.— М., 2004.— С. 455.
5. Ляпустин С.Б. Диагностическое и прогностическое значение уровня С-реактивного протеина ликвора при гнойных менингитах различной этиологии // Современное состояние проблемы нейроинфекций: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием к 100-летию со дня рождения А.Г. Панова.— СПб, 2005.— С. 40—41.
6. Обухова О.В., Штульман Д.Р. Легкая черепно-мозговая травма и ее последствия // Рос. мед. журн.— 2001.— № 3.— С. 41—44.
7. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот (биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики и лечения атеросклероза).— М., 2002.
8. Титов В.И., Осипов С.Г. Атеросклероз. Роль эндогенного воспалительного белков острой фазы и жирных кислот.— М.— 51 с.
9. Шутов А.А., Ляпустин С.Б. Диагностическое значение уровня С-реактивного протеина ликвора при гнойных менингитах различной этиологии // Матер. VII Рос. съезда врачей-неврологов.— Ярославль, 2006.— С. 55.
10. Фомичев В.В., Слюсарь Н.Н., Яковлев Н.А. Психофизиологические и метаболические нарушения в остром периоде легкой черепно-мозговой травмы и некоторые способы их коррекции // Тр. VIII Всерос. съезда неврологов.— Казань, 2001.— С. 476.
11. Яковлев Н.А., Слюсарь Н.Н., Рахова Р.К. Некоторые аспекты патогенеза и патогенетической терапии последствий перенесенной легкой черепно-мозговой травмы // Матер. конф. «Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии».— СПб, 2003.— С. 281—282.
12. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей.— М.: Медицина, 2001.— С. 699—743.
13. Cavin J., Neale C., Fotherly K.J., Price C.P. // Ann. Clin. Biochem.— 1988.— Vol. 25.— P. 60—66.
14. Chambers R.E., Whicher J.T., Dippe P.A. // Clin. Diagn. Lab.— 1988.— Vol. 1.— P. 29—37.
15. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. // Circulation.— 2003.— Vol. 107.— P. 499—511.
16. Phillips M.L., Kagiyama S. // Curr. Opin. Invest. Drugs.— Vol. 3.— P. 569—577.
17. Pockley A.G., Georgiades A., Thulin T. et al. // Hypertension.— 2003.— Vol. 42.— P. 235.
18. Reckerhoff J.F., Romero J.C. // Am. J. Physiol. Regul. Interg. Physiol.— 2003.— Vol. 284.— P. 893—912.
19. Redon J., Oliva M. R., Tormos C. et al. // Hypertension.— Vol. 41.— P. 1096—1101.
20. Rippe B., Rosengren B.I., Carlsson O., Venluro H.D. // J. Vasc. Res.— 2002.— Vol. 39.— P. 375—390.
21. Romundstad S., Holmen J., Hallan N. et al. // Circulation.— 2003.— Vol. 108.— P. 2783—2789.
22. Volanakis J.E., Chiments W., Schrohenloher R. // J. Immunol. Meth.— 1978.— Vol. 23.— P. 285—295.
23. Vrmgdenhil A., Snoek C.E., van Veer A.M.P. et al. // J. Clin. Invest.— 2001.— Vol. 107.— P. 225—234.
24. Wilkins J., Gallimore J.R., Moore E.G., Pepys M.B. // Clin. Chem.— 1998.— Vol. 44.— P. 1358—1361.

Е.В. ТКАЧЕНКО, А.В. ТКАЧЁВ

Диагностическое значение С-реактивного протеина как маркера асептического воспаления в острый период сотрясения головного мозга

Цель — изучение особенностей содержания С-реактивного протеина в крови и ликворе у больных в острый период сотрясения головного мозга.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 22 пациента с закрытой черепно-мозговой травмой в возрасте от 17 до 54 лет (средний возраст $(27,6 \pm 0,4)$ года). Женщин было 6 (27,2%), мужчин 16 (72,8%). Исследование уровня С-реактивного протеина в крови и ликворе проводили на протяжении первых суток с момента получения травмы (1-я группа; 8 человек), на 2—4-е сутки (2-я группа; 7), на 5-е сутки и позднее (3-я группа; 7).

Результаты. Достоверных различий в содержании С-реактивного протеина как в крови, так и в ликворе у больных в острый период сотрясения головного мозга между пациентами трех групп не выявлено ($p > 0,05$), однако отмечено статистически значимое повышение ($p < 0,01$) этого показателя по сравнению с контрольной группой. Отмечена определенная корреляция изменений количества С-реактивного протеина в крови и ликворе.

Выводы. У больных в острый период сотрясения головного мозга зарегистрировано повышение уровня С-реактивного протеина как в крови, так и в ликворе. Повышенный уровень С-реактивного протеина в ликворе сохраняется более продолжительно, чем в крови. Повышенный уровень С-реактивного протеина в крови и ликворе можно рассматривать как непрямой признак развития и протекания сопутствующей репаративной реакции в виде асептического воспаления.

Ключевые слова: сотрясение головного мозга, С-реактивный протеин, кровь, ликвор.

O.V. TKACHENKO, A.V. TKACHEV

Diagnostic significance of C-reactive protein as a marker of aseptic inflammation during the acute period of cerebral concussion

Purpose – to study the peculiarities of C-reactive protein content in blood and liquor in patients in the acute period of cerebral concussion.

Methods and subjects. The examination of 22 patients with the closed cerebral injury at the age 17–54 years (the average age – 27.6 ± 0.4). There were 6 women (27.2 %), 16 men (72.8 %). The examination of the C-reactive protein level content in blood and liquor was carried out during the first days after the injury (first group – 8 persons), during the 2–4 days (second group – 7), during the 5 days and later (third group – 7).

Results. There was no marked difference of C-reactive protein level content between all three groups of patients ($p > 0.05$). However, it was found out the significant statistic rise of this index comparing with the screening group ($p < 0.01$). The tendency of the dependence of C-reactive protein level decrease on the prescription of the cerebral injury was determined. There was marked correlation of C-reactive protein level content changes in blood and liquor.

Conclusions. Patients in the acute period of cerebral concussion had increased level of C-reactive protein content in blood and liquor. The increased level of C-reactive protein persists longer in liquor than in blood. It can be considered as an indirect marker of the development and the course of an accompanied reparative reaction as aseptic inflammation.

Key words: cerebral concussion, C-reactive protein, blood, liquor.



Т.М. МЕЛЬНИК

Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького

Ассоциированные взаимосвязи между показателями деятельности вегетативной нервной системы и компонентами акустических стволовых вызванных потенциалов головного мозга у больных гипотиреозом

Цель — изучение взаимосвязей между показателями деятельности вегетативной нервной системы (ВНС) и компонентами акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) головного мозга у больных гипотиреозом (ГТ).

Материалы и методы. Обследовано 208 женщин, больных первичным ГТ, которые были распределены на группы в зависимости от степени тяжести ГТ.

Результаты. Проведен анализ корреляционных связей между показателями variability ритма сердца (ВРС) и компонентами АСВП. Обнаружены достоверные взаимосвязи для латентного периода (ЛП) II компонента (кохлеарное ядро) ($r = 0,65$) и ЛП IV компонента (латеральный комплекс) ($r = 0,71$) с показателем HF — высокочастотной составляющей спектрограммы — ВРС. Вклад блуждающего нерва в регуляцию ритма сердца прямо пропорционален величине ЛП II компонента и обратно пропорционален величине ЛП IV компонента. Значительная негативная корреляция ($r = -0,89$) отмечена между амплитудой I компонента и показателем LF (среднечастотная составляющая спектрограммы ВРС).

Выводы. У больных ГТ имеются ассоциированные взаимосвязи между показателями деятельности ВНС и компонентами АСВП. Тиреоидная недостаточность способствует избирательному поражению структур ствола головного мозга, имеющих отношение к надсегментарной регуляции вегетативных функций. Существует возможность прямого воздействия тиреоидных гормонов на электрическую активность некоторых регионов головного мозга. Для диагностики у больных ГТ патологии головного мозга, вызванной метаболическими нарушениями, можно рекомендовать применение нейрофизиологического метода исследования АСВП.

Ключевые слова: гипотиреоз, вегетативная нервная система, variability ритма сердца, акустические стволовые вызванные потенциалы головного мозга.

За последние 10 лет отмечен рост количества больных гипотиреозом (ГТ) и удельного веса тиреоидной недостаточности в структуре заболеваемости щитовидной железой, при которых патология нервной системы выступает как одно из наиболее частых осложнений.

Снижение секреции тиреоидных гормонов влечет за собой нарушения эндокринно-вегетативного

равновесия и является фактором, способствующим возникновению вегетативных нарушений генерализованного характера (синдром вегетативной дистонии), сочетающих надсегментарные и сегментарные вегетативные расстройства. Клинически сегментарные вегетативные нарушения проявляются в виде висцеральной вегетативной полиневропатии — патологии периферической вегетатив-

ной системы, нарушения функций которой существенно различаются в зависимости от состояния висцеральной системы. Практически у всех больных ГТ наблюдаются вегетативно-трофические (сухость кожных покровов, выпадение волос на голове, ломкость и исчерченность ногтей, гиперкератоз) и вегетативно-вазомоторные (гипотермия, чувство зябкости, бледность кожных покровов, артериальная гипотензия и брадикардия) нарушения [7]. Вместе с тем имеется определенная симптоматика, указывающая на заинтересованность надсегментарных вегетативных образований. Наряду с общей парасимпатикотонией, у больных ГТ могут наблюдаться типичные панические атаки с периодически возникающими приступами тахикардии, подъемом артериального давления, чувством страха, ознобом и др. В литературе имеются сведения о возможности сочетания ГТ с симпато-адреналовыми, смешанными и ваго-инсулярными вегетативными пароксизмами [4, 10]. Патогенетическую основу кризов связывают с сенсibiliзацией сосудистой системы к эндогенным прессорным факторам, прежде всего к норадреналину, под влиянием гликозаминогликанов, депонирующих ионы Na в тканях, а также со снижением уровня натрийуретического фактора и дофамина [8].

Появление симптомов поражения надсегментарных вегетативных образований головного мозга свидетельствует о сложных нарушениях обмена веществ, наблюдаемых при ГТ. Они во многом зависят от активности ферментов в гипоталамо-гипофизарном комплексе, конверсии общего тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) в гипофизе и связаны с инфильтрацией мукополисахаридами различных участков мозга и сосудистой стенки [9].

Показано, что для диагностики нарушений центральной нервной системы, вызванных метаболической патологией, эффективным и достоверным методом является регистрация вызванных потенциалов. Высокая чувствительность метода позволяет обнаружить признаки нарушения нейронных систем в наиболее ранние сроки, до появления клинических симптомов поражения головного мозга, когда другие методы исследования еще малоэффективны, а также оценить степень метаболических нарушений у больных ГТ [2, 3, 6]. Было высказано предположение, что снижение функции щитовидной железы влияет на стабильность акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) головного мозга и, возможно, — на систему вегетативной адаптации [5]. Однако остался невыясненным вопрос о существовании зависимости между изменениями АСВП головного мозга и показателями функции вегетативной нервной системы (ВНС) у больных ГТ.

Цель исследования — изучение взаимосвязи между показателями функции ВНС и компонентами АСВП головного мозга у больных ГТ.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 208 женщин, больных первичным ГТ разной степени тяжести. Средний возраст — $(44,6 \pm 2,3)$ года. По длительности заболевания ГТ обследованные распределялись следующим образом: до 5 лет включительно — 66 пациентов, от 5 до 10 лет — 82, свыше 10 лет — 60. Были сформированы клинические группы в зависимости от степени тяжести ГТ: I группу (60 больных) составили больные первичным ГТ легкой степени тяжести, II (78) — средней степени, III (70) — тяжелой степени.

Самооценку клинических проявлений поражения ВНС выражали в баллах соответственно тестовой карте, которая включала основные субъективные признаки, характерные для больных с синдромом вегетативной дистонии (А.М. Вейн, 1998). Для оценки вегетативного статуса был использован метод анализа вариабельности ритма сердца (ВРС), позволяющий оценить вегетативную регуляцию ритма сердца, степень напряжения и направленность нарушения вегетативных механизмов, а также адаптационные возможности организма в целом [1]. Для исследования использовали систему «Кардиотехника-4000» («ИНКАРТ», Россия). Запись ритмограммы проводили утром (с 9 до 12 ч), после отдыха пациента, в положении сидя, опираясь на спинку стула, на протяжении 15 мин в помещении с комфортными условиями (температура воздуха около 22 °С) и максимальным исключением внешних раздражителей. Определяли показатели вариационной пульсометрии: моду (M_0), амплитуду моды (AM_0), вариационный размах (ΔX), индекс напряжения регуляторных систем (ИН).

Спектральный анализ проводили по методу быстрого преобразования Фурье. Вычисляли спектральные показатели ритма сердца: VLF — мощность спектра с частотой меньше 0,05 Гц, LF — мощность спектра с частотой 0,05—0,15 Гц, HF — мощность спектра с частотой 0,16—0,4 Гц, LF/HF — соотношение низко- и высокочастотного компонента, показатель баланса симпатической и парасимпатической частей ВНС (вегетативного тонуса). В настоящее время считают, что волна HF отражает парасимпатическую активность, связанную с дыхательной аритмией, а волна LF — преимущественно симпатическую, барорефлекторную активность сегментарных механизмов регуляции ритма сердца. О происхождении составляющей VLF единого мнения нет, однако, доказана ее четкая связь с надсегментарными механизмами эрготропной активации, эмоциональным напряжением, высокой тревожностью.

Исследование АСВП, рекомендуемых как интегративный показатель функционального состояния ствола мозга [3], проводили с помощью диагностического комплекса «Amplaid МК-15» (Италия). При униполярном отведении активный электрод фик-

сировали в точке Cz (vertex), референтный — на мочке уха. Заземляющий электрод располагали в точке Fz. Стимуляцию проводили головными телефонами. Звуковой стимул — щелчок интенсивностью 100 дБ над уровнем слышимости подавали раздельно на правое и левое ухо. Усреднение осуществляли по 1000 предъявлениям. Эпоха анализа составляла 12 мс. Предварительно у всех обследованных на аудиометре «Gross clinical audiometr MA-31» (Германия) изучали функцию органа слуха. К обследованию допускали только лиц с сохраненной слуховой функцией. Для анализа использовали значение латентных периодов (ЛП) компонентов I—V кривых, отображающих активность следующих структур мозга: I — слухового нерва, II — кохлеарного ядра, III — медиального ядра верхней оливы, IV — вентрального ядра латеральной петли (латеральный комплекс), V — нижних бугров четверохолмия. Рассчитывали межпиковые интервалы I—III, III—V, I—V и амплитуду (F) компонентов I, III и V. В ходе проведения электрофизиологического тестирования испытуемый располагался в удобном кресле, находясь в состоянии расслабленного бодрствования. Исследования проводили в первой половине дня.

Содержание общего тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3) и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови определяли с помощью радиоиммунологического анализа.

Для сравнения с нормальными величинами показатели ВРС и АСВП головного мозга были изучены у 30 практически здоровых женщин в возрасте от 35 до 50 лет (средний возраст — $42,3 \pm 1,7$ года).

Статистическую обработку результатов исследования провели на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2000.

Результаты и обсуждение

Все обследованные больные ГТ имели достоверно ($p < 0,05$) более высокие баллы анкеты вегетативных нарушений в разных системах организма ($(41,6 \pm 2,4)$ балла) по сравнению с контрольной группой ($(20,3 \pm 2,1)$ балла): в I группе — $(31,8 \pm 3,3)$ балла, во II — $44,5 \pm 2,1$, в III — $46,3 \pm 1,8$. Все пациенты предъявляли жалобы на головную боль различной локализации и длительности. Больные всех

трех групп часто отмечали головокружение (соответственно в 28,3, 44,8 и 71,4 % случаев). Нередко предъявлялись жалобы на пошатывание при ходьбе, тошноту, которая усиливалась при взгляде на движущиеся предметы, метеозависимость (соответственно у 25; 38,4 и 75 % больных), ощущение «давления на глаза», колебания артериального давления (20 % — в I группе, 35,8 % — во II и 44,2 % — в III). Боль и ощущение дискомфорта в области сердца в I группе встречались относительно реже, чем во II и III (соответственно 16,6; 30,7 и 42,8 %). Сухость кожи отмечалась у 75; 79,2 и 100 % больных, зябкость конечностей — у 46,6; 67,9 и 81,4 %, запоры — у 20; 74,3 и 94,2 % больных.

В трех группах выявлены вегетативные пароксизмы (в среднем 20,9; 25,6 и 25,6 %), в том числе симпато-адреналовые (6; 3,8 и 1,4 %), ваго-инсулярные (3,3; 6,4 и 15,7 %) и смешанные (11,6; 15,4 и 8,5 %). Симпато-адреналовые пароксизмы преобладали в I группе (6 %), а ваго-инсулярные — в III (15,7 %). Количество смешанных вегетативных пароксизмов было наибольшим (15,4 %) во II группе.

При анализе показателей ВРС у всех обследованных больных ГТ выявлены признаки вегетативной дисфункции различной степени и характера (табл. 1). Изменения у пациентов I группы свидетельствовали об активации адренергических механизмов регуляции гомеостаза, повышенной синхронизации различных звеньев управления (повышение тонуса симпатического отдела автономной нервной системы), что подтверждается наличием статистически достоверного увеличения показателей АМо, ИН и уменьшением ΔX . Эта реакция носила защитно-приспособительный характер. Путем включения дополнительных регуляторных механизмов сохранялся уровень функционирования системы кровообращения в верхней границе диапазона гомеостатических колебаний.

У больных II группы значения Мо, АМо, ΔX указывают на состояние перенапряжения регуляторных систем, для которого характерны недостаточность адаптационных механизмов, их неспособность обеспечить оптимальную, адекватную реакцию организма на воздействие факторов внешней среды.

У больных III группы значения Мо, АМо, ΔX свидетельствовали о преобладании парасимпатической активации на фоне ослабления резерва сим-

Т а б л и ц а 1

Показатели вегетативного гомеостаза у больных ГТ по данным анализа ВРС

Показатель	Группа			
	Контрольная (n = 30)	I (n = 60)	II (n = 78)	III (n = 70)
Мо, с	$0,75 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,015^*$	$0,88 \pm 0,02^*$
АМо, %	$40,5 \pm 1,6$	$45,4 \pm 3,5^*$	$53,1 \pm 1,8^*$	$15,4 \pm 1,2^*$
ΔX , с	$0,41 \pm 0,015$	$0,27 \pm 0,02^*$	$0,54 \pm 0,018^*$	$0,16 \pm 0,015^*$
ИН	$65,8 \pm 1,8$	$115,2 \pm 1,5^*$	$78,08 \pm 2,3^*$	$54,6 \pm 1,5^*$

* Достоверные различия по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

пато-адреналовой реактивности, снижении диапазона адаптационных реакций, явлении стойкого вегетативного дисбаланса, несогласованности в деятельности разных частей ВНС.

У больных I группы сердечный ритм содержал выраженные высокочастотную (HF) и среднечастотную (LF) составляющие, что свидетельствовало о динамическом балансе влияний парасимпатического и симпатического отделов ВНС на сердце при высокой степени активизации автономного (синусового) контура регулирования сердечного ритма (табл. 2). По данным анализа ВРС у больных II группы выявлена повышенная парасимпатикотония (выраженная составляющая HF, повышенная составляющая LF и снижение соотношения LF/HF). У больных III группы зарегистрированы признаки истощения симпато-адреналовой активации и относительного преобладания парасимпатического отдела ВНС (снижение величины LF, повышение значений HF и VLF). У больных этой группы наблюдали преимущественно недостаточность вегетативной обеспеченности сердечной деятельности с элементами несогласованности центрального и периферического контуров регуляции сердечного ритма.

Таким образом, у всех больных ГТ наблюдались нарушения со стороны ВНС. В результате проведенных исследований, наряду с перманентными вегетативными нарушениями у больных ГТ выявлены вегетативные кризы — симпато-адреналовые, ваго-инсулярные и смешанные, связанные с поражением надсегментарных вегетативных образований ствола головного мозга и гипоталамической области. Тиреоидная недостаточность вызывает нарушение вегетативной адаптации организма, дизрегуляцию сосудистого тонуса и приводит к развитию генерализованной вегетативной патологии. Указанные нарушения лежат в основе развития цереброваскулярной патологии, наблюдаемой у больных ГТ, выраженность которой зависит от степени тяжести ГТ.

При исследовании биоэлектрической активности ствола мозга методом АСВП у больных всех групп выявлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение амплитуды I и V компонентов АСВП, что свидетельствовало о снижении возбудимости структур продолговатого и среднего мозга (табл. 3). Кроме того, у больных всех групп отмечено достоверное ($p < 0,05$) удлинение I—V и III—V интервалов

Т а б л и ц а 2

Показатели мощности ВРС у больных ГТ

Показатель	Группа			
	Контрольная (n = 30)	I (n = 60)	II (n = 78)	III (n = 70)
VLF, %	61 ± 0,031	26 ± 0,021*	71 ± 0,02*	78 ± 0,012*
LF, %	46 ± 0,027	48 ± 0,012	48 ± 0,01	15 ± 0,013*
HF, %	32 ± 0,011	42 ± 0,018*	50 ± 0,03*	55 ± 0,014*
LF/HF	1,43 ± 0,19	1,14 ± 0,22	0,96 ± 0,02*	0,27 ± 0,09*

* Достоверные различия по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 3

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

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

* Достоверные различия по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

АСВП в порівнянні з групою контролю, що являється показателем зниження швидкості проведення збудження на ділянці між оливками та нижніми буграми четверохолмія. У хворих всіх груп відзначено достовірне ($p < 0,05$) подовження ЛП I та II компонентів АСВП, що виявляється зниженням швидкості проведення збудження на ділянці між слуховим нервом та кохлеарним ядром.

В результаті кореляційного аналізу виявлена обернена залежність між амплітудами I та V компонентів та тяжкістю ГТ ($r = -0,36$, $p < 0,005$ та $r = -0,38$, $p < 0,005$); пряма кореляційна зв'язок — між ЛП I та II компонентів та тяжкістю захворювання ($r = 0,45$, $p < 0,05$ та $r = 0,36$, $p < 0,05$), а також між ЛП I—V та III—V компонентів та ступенем тяжкості ГТ ($r = 0,32$, $p < 0,05$ та $r = 0,36$, $p < 0,05$).

Було проведено аналіз кореляційних зв'язків між показателями компонентів ВРС та АСВП. Найбільш достовірні зв'язки виявлені для таких показувачів, як ЛП II ($r = 0,65$) та ЛП IV ($r = 0,71$), з показувачем HF (маркер модуляції блуждаючого нерва). Вклад блуждаючого нерва в регуляцію ритму серця прямо пропорційний величині ЛП II та обернено пропорційний ЛП IV.

Значительная негативная корреляция ($r = 0,89$) отмечена между амплитудой I и LF (маркер модуляции симпатического нерва). Выявленные нарушения латентно-амплитудных характеристик АСВП, коррелирующие с ВРС, позволяют утверждать, что тиреоидная недостаточность способствовала избирательному поражению структур ствола головного мозга, имеющих отношение к надсегментарной регуляции вегетативных функций.

Выводы

У хворих ГТ існують асоційовані взаємозв'язки між показувачами діяльності ВНС та компонентами АСВП.

Тиреоїдна недостаточність сприяє вибіркому ураженню структур стовба головного мозку, які мають відношення до надсегментарної регуляції вегетативних функцій.

Существует возможность прямого воздействия тиреоидных гормонов на электрическую активность некоторых регионов головного мозга.

Для диагностики у хворих ГТ патології головного мозку, викливаної метаболічними порушеннями, можна рекомендувати застосування нейрофізіологічного методу реєстрації АСВП.

Литература

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика.— 2001.— № 3.— С. 108—127.
2. Віничук С.М. Метаболічні енцефалопатії: патофізіологія, клініка, лікування // Мистецтво лікування.— 2004.— № 9.— С. 92—95.
3. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике.— М.: МЕДпресс-информ, 2003.— 246 с.
4. Мельник Т.М. Оценка характера вегетативных пароксизмов у хворих гіпотиреозом // Вісн. психіатрії та психофармакології.— 2006.— № 2 (10).— С. 116—118.
5. Мельник Т.М. Особенности вызванной биоэлектрической активности головного мозга у хворих гіпотиреозом // Укр. неврол. журн.— 2006.— № 1.— С. 54—58.
6. Мельник Т.М. Патент України на корисну модель № 23993: «Спосіб діагностики ураження головного мозку у хворих на гіпотиреоз». Опубл. 11.06.2007. Бюл. № 8.
7. Парфенов В.А. Неврологические расстройства при соматических заболеваниях и беременности // Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана.— М.: Медицина, 2003.— Т. 2.— С. 330—361.
8. Chan S., Kilby M.D. Thyroid hormone and central nervous system development // J. Endocrinol.— 2004.— Vol. 165, N 1.— P.1—8.
9. Guadano-Ferraz A., Escamez M.J., Rausell E., Bernal J. Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in hypothyroid rat brain indicates an important role of thyroid hormone in the development of specific primary sensory systems // J. Neurosci.— 2005.— Vol. 19, N 9.— P. 3430—3439.
10. Inukai T., Takanashi K., Kobayashi H. et al. Power spectral analysis of variations in heart rate in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism // Horm. Metab. Res.— 2003.— Vol. 30, N 8.— P. 531—535.

Т.М. МЕЛЬНИК

Асоційовані взаємозв'язки між показниками діяльності вегетативної нервової системи та компонентами акустичних стовбурових викликаних потенціалів головного мозку у хворих на гіпотиреоз

Мета — вивчення взаємозв'язків між показниками діяльності вегетативної нервової системи (ВНС) та компонентами акустичних стовбурових викликаних потенціалів (АСВП) головного мозку у хворих на гіпотиреоз (ГТ).

Матеріали і методи. Обстежено 208 жінок, хворих на первинний ГТ, які були розподілені на групи залежно від ступеня тяжкості ГТ.

Результати. Проведено аналіз кореляційних зв'язків між показниками варіабельності ритму серця (ВРС) та компонентами АСВП. Встановлено достовірні взаємозв'язки для латентного періоду (ЛП) II компонента (кохлеарне ядро) ($r = 0,65$) та ЛП IV компонента (латеральний комплекс) ($r = 0,71$) з показником HF (високочастотна складова спектрограми ВРС). Внесок блуждаючого нерва в регуляцію ритму серця є прямо пропорційним до величини ЛП компонента II і обернено пропорційним до величини ЛП IV компонента. Значну негативну кореляцію ($r = -0,89$) відзначено між амплітудою компонента I і показником LF (середньочастотна складова спектрограми ВРС).

Висновки. Хворі на ГТ мають асоційовані взаємозв'язки між показниками діяльності ВНС та компонентами АСВП. Тиреоїдна недостатність сприяє вибірковому ураженню структур стовбура головного мозку, пов'язаних з надсегментарною регуляцією вегетативних функцій. Існує можливість прямого впливу тиреоїдних гормонів на електричну активність деяких регіонів головного мозку. Для діагностики у хворих на ГТ патології головного мозку, спричиненої метаболічними порушеннями, можна рекомендувати застосування нейрофізіологічного методу дослідження АСВП.

Ключові слова: гіпотиреоз, вегетативна нервова система, варіабельність ритму серця, акустичні стовбурові викликані потенціали головного мозку.

T.M. MELNYK

The associated relations between parameters of autonomic nervous system activity and components of auditory brainstem evoked potentials in patients with hypothyroidism

Purpose – to study the relations between parameters of autonomic nervous system activity (ANS) and components of auditory brainstem evoked potentials (ABEP) in the patients with hypothyroidism (HT).

Methods and subjects. 208 patients with primary HT were examined. The patients were divided into groups depending on HT severity.

Results. The analysis of correlation connections between parameters of variations in heart rate (VHR) and components of ABEP was provided. The relations for such parameters as latency (L) of a component II (nucleus cochlea, where $r = 0,65$) and latency of a component IV (lateral complex where $r = 0,71$) with HF parameter (high-frequency component of spectrum VHR) were found out. The contribution of a vagus nerve in regulation of a heart rate is proportional to L of a component II and negative correlation to L of a component IV. The significant negative correlation ($r = 0,89$) was marked between amplitude of a component I ABEP and parameter LF (low-frequency component of spectrum VHR).

Conclusions. The patients with HT have associated relations between parameters of ANS activity and ABEP components. The thyroid insufficiency provides a selective impairment of the some structures of a brainstem that relates to supersegmented regulation of autonomic functions. There is a possibility of direct thyroid hormone influence on electrical activity of some regions of a brain. It is possible to recommend the application of a neurophysiological method ABEP for diagnostics of a brain pathology caused by metabolic impairments in patients with HT.

Key words: hypothyroidism, autonomic nervous system, variations in heart rate, auditory brainstem evoked potentials.



В.А. ГРИБ

Івано-Франківський державний медичний університет

Клінічне та електронейроміографічне тестування функції нервів у хворих на цукровий діабет 2 типу з дистальною симетричною поліневропатією

Мета — виявити можливі паралелі між клінічною картиною діабетичної дистальної симетричної поліневропатії (ДДСП) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу та різними варіантами корекції глікемії (інсулінозалежний та інсулінонезалежний).

Матеріали і методи. Проведено клінічне (з використанням шкал НСР, НДР, визначення тактильної чутливості монофіламентом 10 г) та електронейроміографічне обстеження 86 хворих на ЦД 2 типу з клінічною картиною ДДСП, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Середній вік становив $(54,1 \pm 3,7)$ року, тривалість ЦД — $(11,4 \pm 1,2)$ року.

Результати. У всіх обстежених за даними електронейроміографії виявлено пошкодження різного ступеня вираженості як мієлінових оболонок, так і аксонів нервових стовбурів, з переважним ураженням їх за аксональним типом. Більшість хворих з аксонопатією отримували комбіновану терапію (інсулін і цукрознижувальні таблетовані середники), вони мали більш виражені ускладнення ЦД, ніж хворі з інсулінозалежним ЦД, в яких переважно виявлено мієлінопатію за даними електронейроміографії.

Висновки. Враховуючи клініко-електронейроміографічні паралелі (дані шкал НСР, НДР, дослідження монофіламентом 5.07 Semmes-Weinstein, стимуляційної електронейроміографії), можна припустити, що ураження нервів при ДДСП за типом аксонопатії є предиктором синдрому діабетичної стопи.

Ключові слова: діабетична дистальна симетрична поліневропатія, цукровий діабет 2 типу, електронейроміографія, мієлінопатія, аксонопатія.

Удосконалення діагностичних критеріїв ураження периферійної нервової системи при цукровому діабеті (ЦД) є актуальним завданням [9, 21, 27, 23]. Ураження периферійних нервів нижніх кінцівок супроводжуються зниженням чутливості, порушенням трофіки, що своєю чергою підвищує ризик виникнення синдрому діабетичної стопи [7, 16]. Незважаючи на досягнення в дослідженні патогенезу захворювання, його ускладнень та методах лікування, кількість ампутацій нижніх кінцівок при ЦД зростає [21, 4, 27]. За даними статистики, у світі проводять 55 ампутацій нижніх кінцівок на годину у хворих на ЦД [25, 20]. Діабетична дистальна симетрична поліневропатія (ДДСП) погіршує якість життя хворих через больовий синдром, слабкість у

ногах, порушення координації. Незважаючи на застосування сучасного патогномічного лікування ДДСП з використанням антиоксидантів, симптоматичної терапії тощо, не завжди вдається досягти стабілізації стану, тим більше — позитивного ефекту. Тому питання пошуку специфічних маркерів характеру та ступеня ураження нервів кінцівок при ЦД 2 типу, які дали б змогу обґрунтувати диференційований підхід до призначення лікування, є актуальним і важливим.

Згідно із загальноприйнятою класифікацією [3], поліневропатії за патофізіологічними ознаками поділяють на аксональні та демієлінізуючі. Головним інструментальним методом діагностики ДДСП є електронейроміографічне (ЕНМГ) дослідження —

реєстрація коливань електричних потенціалів у скелетних м'язах, що дає змогу об'єктивно дослідити стан периферійного нейромоторного апарату [8].

У літературі знаходимо суперечливі дані про переважний тип ураження нервів при ЦД. Так, P.K. Thomas (1997), D. Said (2007) відносять ураження нервів при ЦД до аксонопатій, J.R. Wilson та співавт. (1998), K.R. Sharma та співавт. (2002), E. Бек, В. Янсен (2004) — до мієлінопатій, D. Ziegler та співавт. (2006) вказують на змішаний тип ураження, причому сегментарну демієлінізацію вони зафіксували в 51 % обстежених, змішаний тип ураження — у 49 %.

Мета роботи — дослідити клінічні та ЕНМГ особливості ДДСП у хворих на ЦД 2 типу з різними варіантами корекції глікемії (інсулінозалежний та інсулінонезалежний) та виявити можливі паралелі між клінічною картиною невропатії і типом ураження нерва за даними ЕНМГ.

Матеріали і методи

Обстежено 86 хворих на ЦД 2 типу з клінічною картиною ДДСП, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Всі хворі дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Серед обстежених було 47 чоловіків та 39 жінок віком від 44 до 70 років (у середньому $(54,1 \pm 3,7)$ року), тривалість діабету становила $(11,4 \pm 1,2)$ року. Під час діагностики ЦД 2 типу і оцінки ступеня компенсації вуглеводного обміну керувалися рекомендаціями ВООЗ (1999), національними стандартами ЦД [14, 12, 11] та Американської діабетичної асоціації від 2004 р. [15]. За даними вивчення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), середній показник якого становив $(9,8 \pm 0,5)$ % ($7,2$ — $11,7$ %), стан більшості (85 %) хворих можна було оцінити як декомпенсацію.

У зв'язку з розвитком виражених мікросудинних ускладнень та декомпенсації ЦД використовували комбіновану з інсуліном цукрознижувальну терапію у 48 (55,8 %) хворих із застосуванням препаратів сульфанілсечовини (Манініл, Діабетон-MR) та бігуанідів (Сіофор, Глюкофаж). Доза інсуліну становила від 10 до 46 ОД/добу. У 38 хворих діагностовано інсулінонезалежний ЦД.

Критерієм включення хворих у дослідження була наявність ЦД 2 типу з розвитком ДДСП, оцінена за шкалою Нейропатичного симптоматичного рахунку (НСР) не менше ніж 5 балами [5, 13]. Для підрахунку балів використовували опитувальник, на підставі якого аналізувати наявність і вираженість симптомів невропатії; кожен симптом відповідав певному балу. Загальну суму балів 4—6 трактують як початковий ступінь вираженості ДДСП, 7—12 балів — як помірний, 13—18 — як виражений.

Як свідчить досвід, скарги пацієнта не завжди відображують реальний ступінь важкості невропатії, для об'єктивної оцінки необхідно провести клі-

нічне неврологічне обстеження. З цією метою досліджували сухожилкові рефлекс: колінні, ахіллові. Рівень порушення тактильної чутливості оцінювали із застосуванням волокон бавовняної вати. Поріг больової чутливості визначали за допомогою спеціальної тупої голки Neurotips, температурної чутливості — ідентифікатором Thio-Therm. При вивченні вібраційної чутливості застосовували 8-градусовий камертон (128 Гц). Для кількісної оцінки об'єктивних проявів ДДСП використовували шкалу Нейропатичного дисфункціонального рахунку (НДР), розроблену M.J. Young у 1986 р. і рекомендовану дослідницькою групою Neurodiab при Європейській асоціації з вивчення діабету [5, 29]. Додатково для оцінки тактильної чутливості застосовували стандартну методику з використанням монофіламенту масою 10 г (5.07 Semmes-Weinstein). Дослідження проводили в положенні пацієнта лежачи на спині. До підошовної поверхні в певних ділянках (першого пальця, проекції першого та п'ятого плеснефалангових зчленувань) торкалися монофіламентом. Відсутність порушень тактильної чутливості фіксували, якщо пацієнт відчував два дотики з трьох, порушення тактильної чутливості — якщо пацієнт не відчував двох дотиків.

Сума балів за НДР відповідає певному ступеню ДДСП: 0—4 бали — відсутня або початкова невропатія, 5—13 — помірна, 14—28 балів — виражена невропатія, група ризику синдрому діабетичної стопи.

Згідно з класифікацією діабетичної поліневропатії за P.J. Dusk та P.K. Tomas (1999) в обстежених хворих виявлено ІІА стадію.

Крім ДДСП, у хворих були й інші ускладнення ЦД: ретинопатія (препроліферативна, проліферативна) — у 46,5 %, нефропатія ІІ-ІV ст. — у 11,2 %, мікроангіопатія нижніх кінцівок І-ІІ ст. — у 68,7 %, гепатоз, за даними ультразвукової діагностики та біохімічних аналізів крові, — у 42,9 %. Причому більшу кількість ускладнень було зафіксовано серед хворих, які отримували для компенсації глікемії комбіновану терапію. Оскільки досліджувані хворі, крім проявів ЦД з його ускладненнями, мали й іншу супутню патологію: гіпертонічну хворобу І-ІІ ст., ішемічну хворобу серця, дисциркуляторну енцефалопатію, хронічну патологію шлунково-кишкового тракту, то до контрольної групи були включені 30 пацієнтів без ЦД, порівнянні за патологією та віком.

Критеріями виключення з дослідження були: виражена декомпенсація захворювання, хронічна ниркова та печінкова недостатність, артеріальна гіпертензія ІІІ ступеня, супутні психічні та онкологічні захворювання, зловживання алкоголем, вертеброгенний больовий синдром.

ЕНМГ-дослідження здійснювали на двоканальному комплексі «ЕМГСТ-01». Досліджували малогомілкові та великогомілкові нерви. Температурний режим шкіри, який контролювали електротермометром, підтримували в межах 32—33 °С. Для

оцінки функціонального стану аксонів, виявлення порушення провідності рухових волокон нервів вивчали такі показники: швидкість поширення збудження (ШПЗ), кінцева латентність (КЛ), співвідношення амплітуди потенціалів максимальної рухової відповіді (М-відповіді) на стимуляцію нерва в дистальній та проксимальній точках, співвідношення тривалості М-відповіді на стимуляцію нерва в двох точках, амплітуду максимальної М-відповіді на стимуляцію нерва в дистальній точці. Ступінь ураження аксона оцінювали за ступенем його збудливості [6]. Досліджували обидві кінцівки.

Статистичне оброблення даних здійснювали методами парної статистики з використанням t-критерію Стьюдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакета «Statistica». Обчислювали середню арифметичну величину (m), достовірність різниці результатів дослідження (p). Результати вважали достовірними, якщо коефіцієнт достовірності був не більшим ніж 0,05, що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Результати та обговорення

Клінічні характеристики обстежених хворих наведено в табл. 1. Порівнювали показники пацієнтів залежно від засобу компенсації глікемії. Групи пацієнтів, які отримували комбіновану терапію із застосуванням інсуліну або оральні глікемічні середки, були порівнянними за віком, тривалістю захворювання, рівнем компенсації ЦД.

У 13 (12 %) хворих ЦД діагностовано при зверненні за медичною допомогою зі скаргами на болі вночі, затерпання нижніх кінцівок. У решти пацієнтів з моменту діагностування ЦД до появи відповідних скарг минуло в середньому 3 роки (0,5—6,0 років). Найчастішими скаргами в обстежених були: нічний ниючий біль (87 %), який зменшувався під час руху, відчуття поколювання (83 %), печія стоп

(56 %), заніміння пальців ніг (66 %). Незначну частину хворих турбувало подразнення шкіри ніг при дотику білизни, болючі нічні судоми у м'язах гомілок, які поряд із алодинією частіше були наявні на початку захворювання.

Середній сумарний бал за шкалою НСР у хворих з інсулінозалежним ЦД становив $9,4 \pm 1,9$, у хворих з інсулінонезалежним ЦД — $7,8 \pm 0,9$, що відповідало помірному ступеню ДДСП. У 3 хворих, які отримували інсулін (5,8 бала за шкалою НСР), та у 5 пацієнтів з інсулінонезалежним ЦД (5,5 бала), які мали декомпенсований ступінь основного захворювання за рівнем глікозильованого гемоглобіну ($9,1 \pm 0,4$ %), встановили початковий ступінь ДДСП.

За візуальною оцінкою стану шкірних покривів і дериватів стопи трофічні порушення у вигляді гіперкератозу, тріщин, стоншення шкіри, випадіння волосся, гіперемії шкіри пальців спостерігали у 64 (74,4 %) хворих.

Досліджуючи неврологічний статус, отримали такі результати (табл. 2). При інсулінозалежному ЦД кількість хворих з больовим синдромом була більшою на 12 %, а сума балів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) болю була меншою за середні показники хворих з інсулінонезалежним ЦД. У цілому ж, хворі, яким для компенсації глікемії використовували різну терапію, мали практично однакові показники шкал НСР та НДР.

Достовірних відмінностей у неврологічному статусі хворих, які отримували різну терапію для компенсації глікемії, не виявлено (див. табл. 2). У всіх пацієнтів спостерігали зниження вібраційної чутливості на стопах, а в 10 (12 %) — її повну відсутність, що відповідало 5 балам за шкалою НДР. Рівень зниження больової та температурної чутливості практично не відрізнявся, а тактильна чутливість у більшості випадків була на 0,5 бала нижчою, ніж інші види чутливості. При дослідженні мо-

Т а б л и ц я 1

Характеристика обстежених хворих на цукровий діабет 2 типу з дистальною симетричною невропатією

Показник	Інсулінозалежний ЦД (n = 48)	Інсулінонезалежний ЦД (n = 38)
Вік, роки	$55,0 \pm 2,7$	$53,0 \pm 3,2$
Стать: чоловіки	26	21
жінки	22	17
HbA1c, %	$9,8 \pm 0,4$	$10,1 \pm 0,5$

Т а б л и ц я 2

Неврологічний статус хворих на цукровий діабет 2 типу, бали

Показник	Інсулінозалежний ЦД (n = 48)	Інсулінонезалежний ЦД (n = 38)
Оцінка за НСР	$9,4 \pm 1,9$	$7,8 \pm 0,9$
Больова чутливість	$3,1 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,1$
Тактильна чутливість	$2,6 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,3$
Температурна чутливість	$3,2 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,3$
Вібраційна чутливість	$3,0 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,1$
Оцінка за НДР	$18,0 \pm 1,2$	$17,9 \pm 1,2$
Оцінка за ВАШ	$5,8 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,6$

нофіламентом отримали дані, які свідчать про виражене порушення тактильної чутливості у хворих, що доводить високу чутливість цього тесту. Подібної думки дотримується Г.Р. Галстян (2006), який вважає, що позитивний тест з монофіламентом є достатньою умовою для зарахування пацієнта до групи високого ризику розвитку виразкового дефекту стопи. У обстежених нами 31 (64,6 %) хворого з інсулінозалежним ЦД та 20 (52,6 %) — з інсулінонезалежним ЦД тактильна чутливість була відсутня, у решти хворих (крім 3, у яких переважала гіпестезія) вона була зниженою. Отже, 60,5 % хворих при дослідженні тактильної чутливості монофіламентом були віднесені до групи ризику виникнення синдрому діабетичної стопи.

У 40,7 % хворих відзначено порушення двомірно-просторового відчуття в дистальних відділах ніг. Сухожилкові рефлекси з нижніх кінцівок були відсутні у 86,8 %, тільки ахіллові — у 13,2 % на тлі знижених колінних. Сумарний бал за шкалою НДР становив у середньому $16,9 \pm 1,3$. Згідно з об'єктивною шкалою за ступенем вираженості поліневропатії виявлено такий розподіл хворих: помірно виражена із середнім балом $12,1 \pm 1,2$ — у 11 (13 %) хворих, виражена поліневропатія, тобто реальний ризик виникнення діабетичної стопи, — у 75 (87 %). Таким чином, дані, отримані за шкалою об'єктивного дослідження, та суб'єктивні відчуття хворих істотно відрізняються, і, на нашу думку, для встановлення ступеня важкості поліневропатії при ЦД не можна орієнтуватися тільки на оцінювальні клінічні шкали.

З метою вдосконалення діагностичних критеріїв ураження периферійної нервової системи у хворих на ДДСП нами здійснено ЕНМГ-обстеження цих хворих. Результати наведено в табл. 3. Оскільки достовірної різниці ($p > 0,05$) при дослідженні правих і лівих мало- та великогомілкових нервів виявлено не було, представлено усереднені дані щодо нервів обох кінцівок.

Залежно від переважання ознак пошкодження нервових стовбурів хворих розподілили на дві групи: I групу становили пацієнти з достовірним переважанням ураження мієлінових оболонки, II — аксонального ураження нервів.

Як ознаки переважно демієлінізуючого типу ДДСП можна використовувати такі ЕНМГ-показники: здовження КЛ, зниження ШПЗ, збільшення відсоткового співвідношення тривалості М-відповіді при стимуляції в дистальній та проксимальній точках, що свідчить про наявність блоків проведення, а також зниження у 1,5 разу амплітуди М-відповіді при стимуляції в проксимальних точках мало- та великогомілкових нервів [3, 6].

Якщо показник ШПЗ характеризує проведення по найбільш швидкопровідних нервових волокнах, то тривалість М-відповіді більшою мірою відображає діапазон швидкостей проведення по окремих нервових волокнах. Збільшення тривалості М-відповіді при нормальних показниках ШПЗ свідчить про переважне ураження повільнопровідних волокон, а зниження ШПЗ у поєднанні з нормальною тривалістю М-відповіді більш характерне для ураження швидкопровідних волокон [6].

Аналіз даних ЕНМГ у наших хворих свідчить про те, що при ЦД 2 типу з ДДСП страждають і швидкопровідні, і повільнопровідні групи рухових волокон. Про ураження аксона у хворих I групи свідчить факт достовірно ($p < 0,001$) зниженого показника амплітуди М-відповіді обох нервів нижніх кінцівок, який є корелятором вираженості рухових порушень. Незважаючи на низьку амплітуду потенціалу дії моторних волокон, особливо у хворих II групи, серед яких спостерігали зниження амплітуди М-відповіді в 2,3 разу порівняно з контролем, у жодного хворого не було виявлено клінічних ознак парезу.

У II групі також відзначено достовірне ($p < 0,05$) зниження ШПЗ на тлі незначно здовженої КЛ

Т а б л и ц я 3

ЕНМГ-показники у хворих на цукровий діабет 2 типу

Показник	Малогомілковий нерв			Великогомілковий нерв		
	Контроль (n = 30)	I група (n = 35)	II група (n = 51)	Контроль (n = 30)	I група (n = 35)	II група (n = 51)
Амплітуда М-відповіді на стимуляцію нерва в дистальній точці, мВ	9,0 ± 0,4	5,2 ± 0,4*	3,9 ± 0,3**	9,6 ± 0,4	5,7 ± 0,3*	4,0 ± 0,5**
Амплітуда М-відповіді на стимуляцію нерва в проксимальній точці, мВ	7,9 ± 0,4	3,5 ± 0,3*	3,1 ± 0,3*	8,4 ± 0,4	4,2 ± 0,4*	3,2 ± 0,3**
Тривалість М-відповіді на стимуляцію нерва в дистальній точці, мс	6,1 ± 0,7	9,1 ± 0,5**	6,7 ± 0,4	6,1 ± 0,4	7,0 ± 0,6	6,5 ± 0,3
Тривалість М-відповіді на стимуляцію нерва в проксимальній точці, мс	7,2 ± 0,3	11,8 ± 0,7*	8,5 ± 0,5**	6,9 ± 0,4	8,8 ± 0,6*	7,8 ± 0,5
Кінцева латенція (при дистанції 6 см), мс	3,5 ± 0,2	4,9 ± 0,2*	3,9 ± 0,4	3,8 ± 0,2	5,2 ± 0,4*	4,4 ± 0,2
ШПЗ руховими волокнами нерва, м/с	47,9 ± 2,1	36,8 ± 2,3*	42,2 ± 1,8**	45,3 ± 2,0	34,2 ± 1,7*	39,6 ± 1,7**

* Достовірно відносно показників норми ($p < 0,05$);

** достовірно відносно показників хворих I групи ($p < 0,05$).

($p > 0,05$), хоча при цьому і спостерігали збільшення співвідношення тривалості проксимальної М-відповіді на тлі достовірно ($p > 0,05$) незміненої тривалості М-відповіді на стимуляцію нервів у дистальній точці. Це дає змогу припустити пошкодження мієлінових оболонок як повільнопровідних, так і швидкопровідних рухових волокон у хворих з переважно аксональним типом ураження.

Чіткою ознакою ураження аксона нервового волокна у 51 хворого із достовірно ($p < 0,001$) зменшеною амплітудою М-відповіді при стимуляції нервів нижніх кінцівок у дистальній точці було зниження збудливості аксона на струм малої тривалості (0,1 мс), причому при стимуляції нервів нижніх кінцівок подразником тривалістю 0,5 мс амплітуда М-відповіді зростала вдвічі відносно амплітуди М-відповіді на стимуляцію струмом малої тривалості, що можна розглядати як ознаку ураження аксона при функціональних патологічних зсувах у механізмах мембранної активації нервів [6]. У решти хворих виявлено зниження збудливості аксона на струм великої тривалості, при цьому амплітуда М-відповіді на стимул 0,5 мс була нижче за норму ($p < 0,001$), не відрізнялася від амплітуди М-відповіді на струм малої тривалості (0,1 мс) і становила ($5,2 \pm 0,4$) мВ (норма — ($9,0 \pm 0,4$) мВ) при стимуляції малоогомілкових нервів та ($5,7 \pm 0,3$) мВ (норма — ($9,6 \pm 0,4$) мВ) — великогомілкових.

Аналізуючи взаємозв'язок показників ЕНМГ з клінічними даними, ми виявили, що серед хворих з мієлінопатичним типом ураження було більше пацієнтів з больовим синдромом, судомами і відчуттям заніміння, яке посилювалося вночі, що збігається з даними інших авторів [10]. При об'єктивному дослідженні виявлено, що у всіх хворих при переважному ураженні аксона ахіллові рефлекси не викликалися, колінні рефлекси були відсутні у 88 %, спостерігали виражене порушення тактильної чутливості за даними тесту з монофіламентом.

Порушену тактильну чутливість за цим методом відзначали у 51 хворого, у 47 (94 %) з них переважала аксонопатія в структурі ушкодженого нервового волокна, а у 4 (6 %) — мієлінопатія.

Враховуючи клінічні дані, а саме оцінку за шкалами НСР та особливо НДР, дані ЕНМГ-тестування периферійних нервів нижніх кінцівок, можна припустити, що ураження нервів з переважанням аксонопатії є предиктором синдрому діабетичної стопи, причому тільки показник порушення тактильної чутливості, виявленого з допомогою монофіламенту, був вищим у хворих з інсулінозалежним ЦД, решта клінічних показників не відрізнялися у пацієнтів з різними варіантами компенсації глікемії. Для чіткішого визначення чинників ураження певних структур нервового волокна потрібне проведення подальших досліджень.

Висновки

За даними шкал НСР та НДР відмінностей у клінічному перебігу ДДСП у хворих на ЦД 2 типу, які отримували різну терапію для компенсації глікемії, не виявлено, а за даними ЕНМГ при інсулінозалежному ЦД виявлено більшу кількість хворих з аксонопатією, ніж при інсулінонезалежному, що свідчить про те, що аксонопатія є маркером тяжчих ускладнень, ніж мієлінопатія.

Клінічне та ЕНМГ-обстеження функції нервів нижніх кінцівок у хворих на ЦД 2 типу з ДДСП сприяє об'єктивній оцінці стану нервових стовбурів.

У всіх обстежених хворих на ЦД 2 типу з невропатією за даними ЕНМГ виявлено пошкодження різного ступеня вираженості як мієлінових оболонок, так і аксонів з переважним ураженням нервових стовбурів за аксональним типом.

Враховуючи клініко-електронейромографічні паралелі, можна припустити, що ураження нервів при ДДСП за типом аксонопатії є предиктором синдрому діабетичної стопи.

Література

- Бек Е., Янсен В. Актовегин в лечении диабетической полинейропатии. Контролируемое двойное слепое исследование // Рус. мед. журн.— 2004.— Т. 12, № 22.— С. 36—38.
- Галстян Г.Р. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Consilium medicus.— 2006.— Т. 8, № 9.— С. 4—8.
- Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. и др. Электромиография нервно-мышечных заболеваний.— Таганрог: Изд-во ТГРУ, 1997.— 370 с.
- Гурьева И.В. Факторы риска развития синдрома диабетической стопы // Рус. мед. журн.— 2003.— Т. 11, № 6.— С. 21—24.
- Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В., Аметов А.С. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Патогенез, клиника и диагностика: Метод. реком.— М., 2004.— 23 с.
- Команцев В.Н., Заболотных В.А. Методические основы клинической электронейромиографии: Руководство для врачей.— СПб.: Лань, 2001.— 350 с.
- Комелягина Е.Ю. Алгоритм выявления пациентов из группы риска по синдрому диабетической стопы: Дис. ...канд. мед. наук.— М., 1998.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия.— М.: Медицина, 2000.— 227 с.
- Маньковский Б.Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете — клинические проявления и лечение // Журн. практ. врача.— 2003.— № 1.— С. 27—32.
- Неретин В.Я., Котов С.В., Петина Л.В., Камынина Т.С. Клинико-электромиографическое изучение состояния нервно-мышечной системы у больных сахарным диабетом I и II типов // Неврол. журн.— 1997.— № 2.— С. 34—37.
- Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. М.Д. Тронька // Довідник «VADEMECUM Доктор Ендокринолог».— 2-е вид., пер. і доп.— К.: Доктор-Медіа, 2007.— 352 с.
- Тронько М.Д., Єфімов А.С., Корбун П.М. Класифікація, діагностика, критерії компенсації цукрового діабету. Концепція регуляції прандіальної глюкози у хворих на цукровий діабет 2 типу: Метод. реком.— К., 2002.— 24 с.
- Шупер В.О., Тедєєва М.К., Красна Ю.В., Шупер С.В. Комплексна терапія діабетичної периферичної поліневропатії // Укр. мед. альманах.— 2005.— Т. 8, № 3.— С. 165—168.
- Ендокринологія: Учебник / Под ред. проф. П.М. Боднара.— Вінниця: Нова книга, 2007.— 344 с.
- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations // Diabetes Care.— 2004.— Vol. 27.— P. S5—S10.
- Andreassen C. S., Jakobsen J., Andersen H. A Progressive late complication in diabetic distal symmetric polyneuropathy // Diabetes.— 2006.— Vol. 55.— P. 806—812.

17. Dyck P.J. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics // *Muscle Nerve*.— 1988.— Vol. 11.— P. 21—32.
18. Dyck P. J. Diabetic polyneuropathy // *Diabetic Neuropathy* / Eds. P.J. Dyck, P.K. Thomas.— 2nd ed.— Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.— P. 255—278.
19. International guidelines on the out-patient management of diabetic peripheral neuropathy.— The Medicine Group Education, Oxfordshire, 1998.— 18 p.
20. Jeffcoate W.J., Von Houtum W.H. Amputation as a marker of the quality of foot care in diabetes // *Diabetologia*.— 2004.— Vol. 47, N 12.— P. 2051—2058.
21. Nagai Y., Sugiyama Y., Abe T., Nomura G. 4-g Monofilament is clinically useful for detecting diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes Care*.— 2001.— Vol. 24.— P. 183—184.
22. Malecki M.T. Type 2 diabetes mellitus and its complications: from the molecular biology to the clinical practice // *Rev. Diabet. Stud.*— 2004.— Vol. 1, N 1.— P. 5—8.
23. Said G. Diabetic neuropathy — a review // *Nat. Clin. Pract. Neurol.*— 2007.— Vol. 3, N 6.— P. 331—340.
24. Sharma K.R., Cross J., Farronay O. et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus // *Arch. Neurol.*— 2002.— Vol. 59.— P. 758—765.
25. *The Foot in diabetes*. 3d ed./ Eds. A.J.M. Boulton, H. Connor, P. Cavanagh.— J. Wiley & Sons, Inc, 2000.— 364 p.
26. Thomas P.K. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes*.— 1997.— Vol. 46. (Suppl. 2).— P. 54—57.
27. Vinik A.I. Diabetic neuropathies // *Med. Clin. North. Am.*— 2004.— Vol. 88, N 4.— P. 947—999.
28. Wilson J.R., Stittsworth J.r, Kadir A., Fisher M.A. Conduction velocity versus amplitude analysis: evidence for demyelination in diabetic neuropathy // *Muscle Nerve*.— 1998.— Vol. 21.— P. 1228—1230.
29. Young M.J., Boulton A.J.M., Macleod A.F. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // *Diabetologia*.— 1993.— Vol. 36.— P. 150—154.
30. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Contribution of electroneuromyography in the evaluation of neuropathic affection in type 2 diabetes mellitus // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro. Soc.*— 2006.— Vol. 44, N 1.— P. 27—34.

V.A. ГРИБ

Клиническое и электронейромиографическое тестирование функции нервов у больных сахарным диабетом 2 типа с дистальной симметричной полиневропатией

Цель — выявить возможные параллели между клинической картиной диабетической дистальной симметричной полиневропатии (ДДСП) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с разными вариантами коррекции гликемии (инсулинозависимым и инсулинонезависимым).

Материалы и методы. Проведено клиническое (с использованием шкал НСР, НДР, определение тактильной чувствительности монофиламентом 10 г) и электронейромиографическое обследование 86 больных СД 2 типа с клинической картиной ДДСП, которые находились на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Ивано-Франковской областной клинической больницы. Средний возраст составлял (54,1 ± 3,7) года, длительность диабета — (11,4 ± 1,2) года.

Результаты. У всех обследованных по данным электронейромиографии выявлено повреждения разной степени выраженности как миелиновых оболочек, так и аксонов нервных стволов, с подавляющим поражением их по аксональному типу. Большинство больных с аксонопатией получали в основном комбинированную терапию (инсулин и сахароснижающие таблетированные средства), они имели более выраженные осложнения СД, чем больные с инсулинонезависимым СД, у которых преимущественно выявлена миелинопатия по данным электронейромиографии.

Выводы. Учитывая клиничко-электронейромиографические параллели (данные шкал НСР, НДР, исследования монофиламентом 5.07 Semmes-Weinstein, стимуляционной электронейромиографии), можно предположить, что поражение нервов при ДДСП по типу аксонопатии является предиктором синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: диабетическая дистальная симметричная полиневропатия, сахарный диабет 2 типа, электронейромиография, миелинопатия, аксонопатия.

V.A. GRYB

Clinical and electroneuromyographical testing of nerves function in patients with type 2 diabetes mellitus and distal symmetric polyneuropathy

Purpose – to expose possible parallels between the clinical picture of diabetic distal symmetric polyneuropathy (DDSP) in the patients with the type 2 diabetes mellitus (DM) with a different variant of glycaemia correction (insulin dependent and insulin independent).

Methods and subjects. The clinical (with usage of neuropathy symptomatic count and neuropathy dysfunction count scales, determination of touch sensitivity by means of monophylament 10 g) and electroneuromyographical (ENMG) examination of 86 patients with type 2 DM with the clinical signs of DDSP has been carried out. Middle age is 54.1 ± 3.7, duration of diabetes is 11.4 ± 1.2 years.

Results. At all inspected patients according to the ENMG date the damage of a different degree of both myelin shells and axons of nervous trunks with the overwhelming defeat of axonal type is exposed. Most patients with axonopathy took combined sugar reduced therapy (insulin and pills), they had more marked complications of DM than insulin independent patients with diabetes. These patients had myelinopathy prevailed according to the ENMG date.

Conclusions. Taking into account clinico-ENMG parallels (indexes of the NSS, NDS scales, VAS, research by monofilament 5.07 Semmes-Weinstein, stimulation ENMG), it is possible to assume that the nerves impairment at DDSP by the axonopathy type is a predecessor of diabetic foot.

Key words: diabetic distal symmetric polyneuropathy, type 2 diabetes mellitus, electroneuromyography, myelinopathy, axonopathy.



Ю.В. ЛЕБІДЬ, М.О. ОРЛОВСЬКИЙ, Г.Г. СКИБО

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

Пригнічення синтезу глюкокортикоїдів запобігає ранній загибелі нейронів гіпокампа у щурів з експериментальним цукровим діабетом

Мета — вивчити вплив глюкокортикоїдних гормонів на стан нейронів гіпокампа в ранній період розвитку експериментального цукрового діабету з використанням метирапону (блокатора синтезу глюкокортикоїдів).

Матеріали і методи. Вивчали три групи щурів: 1-ша — контрольна, 2-га — тварини з експериментальним цукровим діабетом та 3-тя — щури з цукровим діабетом, які отримували ін'єкції блокатора глюкокортикоїдних гормонів метирапону. Експериментальний цукровий діабет моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення розчину стрептозотоцину. Метирапон вводили підшкірно двічі на день протягом 7 або 14 діб з першого дня після ін'єкції стрептозотоцину. Нейрони ідентифікували, імуногістохімічно визначаючи специфічний для нейрональних клітин білок NeuN. З допомогою конфокального мікроскопа візуалізували нейрони CA1, CA2 та CA3 зон гіпокампа і проводили морфометричний аналіз нейронів окремо для кожної зони.

Результати. Розвиток цукрового діабету супроводжувався зниженням кількості пірамідних нейронів у всіх досліджуваних зонах гіпокампа. У тварин, що не отримували ін'єкцій метирапону, кількість нейронів у CA1, CA2 та CA3 зонах пірамідного шару на 7-му добу достовірно знижувалася, тоді як уведення блокатора глюкокортикоїдів запобігало зниженню кількості нейронів. На 14-ту добу в обох групах щурів із цукровим діабетом було зареєстровано зниження кількості нейронів, але у щурів, що отримували метирапон, це зниження було меншим.

Висновки. Введення метирапону та пригнічення синтезу глюкокортикоїдних гормонів запобігає пошкодженню нейронів у CA1, CA2 та CA3 зонах гіпокампа в перший тиждень розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету. Протягом другого тижня введення метирапону сприяє зниженню інтенсивності деструкції клітин гіпокампа, але повного захисту нейронів від пошкоджуючої дії ендогенних чинників не відбувається.

Ключові слова: гіпокамп, цукровий діабет, нейродегенерація, глюкокортикоїдні гормони, метирапон.

Цукровий діабет є хронічним ендокринним захворюванням, що супроводжується дисфункцією центральної та периферійної нервової системи [7, 9, 22]. З кожним роком збільшується кількість досліджень, результати яких свідчать про розвиток клінічно значущих розладів функціонування мозку у хворих на діабет. Ці порушення мають місце при першому та другому типі діабету і виявляються переважно зниженням швидкості розумової активності, порушенням здатності до навчання та зниженням ефективності запам'ятовування [27, 29, 34]. Ці, специфічні для діабету структурні та функціональні вияви, які поступово виникають, певною мірою пов'язані з дисфункцією гіпокампа [1, 5].

Традиційно вважають, що порушення його функціонування виникають тільки у випадку тривалого перебігу захворювання, але є кілька наукових праць, в яких доведено виникнення структурних змін гіпокампа вже в перші тижні захворювання [12, 21, 28]. Факторами, що провокують пошкодження нейронів гіпокампа під час розвитку діабету, можуть бути активація NMDA- та AMPA-рецепторів [10, 19], оксидативне пошкодження, гіперглікемія та гіперпродукція глюкокортикоїдних гормонів [26]. Під час розвитку цукрового діабету відбувається хронічне підвищення концентрації глюкокортикоїдів у сироватці крові, що спричинює досить сильний пошкоджувальний вплив на нейрони гіпокампа

[30]. Для оцінки внеску глюкокортикоїдних гормонів у сукупний цитотоксичний ефект ми застосували введення метирапону — блокатора синтезу цих гормонів [16].

Мета дослідження — вивчити вплив глюкокортикоїдних гормонів на стан нейронів гіпокампа в ранній період розвитку експериментального цукрового діабету з використанням метирапону.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на 20 статевозрілих самках щурів лінії Вістар з масою тіла 180—250 г, отриманих з віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (Київ). Експерименти виконували з дотриманням норм та принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин. Цукровий діабет моделювали шляхом одноразової внутрішньочеревної ін'єкції стрептозотоцину (45 мг/кг) («Sigma-Aldrich», Німеччина) розчиненого в 0,5 мл стерильного цитратного буфера (pH 4,5). Вибір дози стрептозотоцину був зумовлений нашими попередніми дослідженнями та результатами інших авторів [1, 4]. Рівень глюкози в сироватці крові вимірювали за допомогою приладу для експрес-аналізу. Для подальшого дослідження відбирали тварин із зовнішніми ознаками захворювання та рівнем глікемії натще від 10 до 25 ммоль/л. Тваринам контрольної групи вводили аналогічний об'єм цитратного буфера, що не містить стрептозотоцину. Метирапон (100 мг/кг), розчинений у стерильному фізіологічному розчині, вводили підшкірно кожні 12 год, починаючи з першого дня після введення стрептозотоцину. Таким чином, було сформовано три групи тварин: 1-ша контрольна, 2-га — тварини з цукровим діабетом та 3-тя — тварини з цукровим діабетом, що отримували ін'єкції метирапону протягом 7 та 14 діб.

Після 16-годинного голодування тварин анестезували каліпсолом (75 мг/кг) і транскардіально перфузували спочатку 0,1 М фосфатним буфером (pH = 4,3), а потім 4 % розчином формальдегіду. Вилучали мозок, дофіксували у тому ж розчині і вивчали вібраторні зрізи 50 мкм завтовшки.

Для специфічного виявлення нейронів використовували моноклональні мишачі антитіла до NeuN («Дако», Данія) — протеїну, специфічного для зрілих нейронів [23]. Антитіла були попередньо розведені 0,1 М фосфатним буфером (pH = 7,4) з додаванням Triton X-100 та сироватки у співвідношенні 1 : 1000. Після 24-годинної інкубації з первинними антитілами зрізи відмивали 0,1 М фосфатним буфером (pH = 4,32) і наносили вторинні антитіла Alexa-488, попередньо розведені фосфатним буфером у співвідношенні 1 : 1000. Інкубацію з вторинними антитілами проводили за температури +4 °C протягом 48 год. Отримані мікропрепарати вивчали за допомогою лазерного скануючого мікроскопа «Olympus FV-1000», оснащеного аргонним лазером (довжина хвилі — 488 нм). Зображення нейронів гіпокампа

па з роздільністю 800 × 800 пікселів зберігали у комп'ютері та аналізували у напівавтоматичному режимі, використовуючи пакет прикладних програм, розроблених «Altanin Tech» (Україна). Розраховували кількість позитивно забарвлених нейронів на 1 мкм довжини перерізу пірамідного шару для кожної зони окремо.

Доцільність вивчення змін у різних зонах гіпокампа зумовлена тим, що вони відрізняються за анатомо-фізіологічними характеристиками. CA1, CA2 та CA3 зони гіпокампа досить чітко відрізняються одна від одної за морфологією, розташуванням та розмірами нейронів. Крім того, є відмінності щодо іннервації, електрофізіологічних властивостей та експресії генів між різними зонами гіпокампа [18]. Цим зумовлені особливості стану певної зони під час розвитку ішемії, цукрового діабету та інших патологічних процесів.

Статистичну оцінку достовірності різниці між показниками проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA та LSD-тест). Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості понад 95 % (p < 0,05).

Результати та обговорення

У наших попередніх дослідженнях [2, 17] було встановлено, що протягом перших двох діб розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету відбувається зниження кількості нейронів у зонах CA1, CA2 та CA3 пірамідного шару гіпокампа. Серед цих ділянок найчутливішою виявилася CA2 зона, де було зафіксовано найбільш раннє (3-й день) зниження кількості нейронів. Також було виявлено дегенеративні зміни в них та явища реактивного астрогліозу. З огляду на це та дані інших авторів [28]

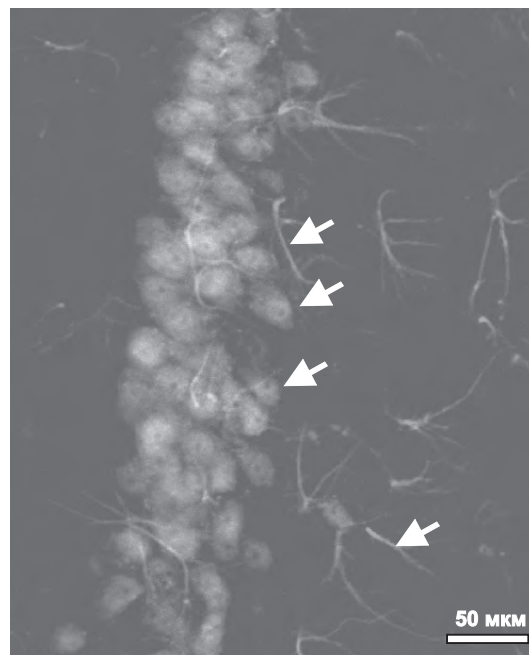


Рис. 1. Мікрофотографія пірамідних нейронів та астрокітів CA2 зони гіпокампа (вказані стрілками)

можна стверджувати, що в нейронах гіпокампа відбуваються певні зміни внаслідок деструктивної дії ендогенних чинників уже на початку розвитку патологічного процесу.

Рівень глікемії у тварин із цукровим діабетом, що отримували ін'єкції метирапону в період з 3-ї до 14-ї доби, знижувався з $(9,7 \pm 1,6)$ до $(5,3 \pm 0,8)$ ммоль/л, тоді як у тварин із цукровим діабетом, яким не вводили блокатор синтезу глюкокортикоїдів, рівень цукру в сироватці крові зростає. У групі тварин, що не отримували ін'єкцій метирапону кількість нейронів у СА1, СА2 та СА3 зонах пірамідного шару на 7-му добу знижувалася на 7,2; 23,7 та 8,9 % відповідно. Введення блокатора глюкокортикоїдних гормонів зумовлювало нівелювання достовірних відмінностей щодо кількості нейронів пірамідного шару між тваринами, які протягом 7 дб хворіли на цукровий діабет, та контрольною групою.

Кількість NeuN-імунопозитивних нейронів у СА1, СА2 та СА3 зонах на 14-ту добу знижувалася (на 20,3, 26,9 та 18,1 % відповідно) порівняно з контролем, тоді як у тварин із цукровим діабетом, що отримували метирапон, це зниження становило 11,5; 16,7 та 8,6 % відповідно. Таким чином, протективний ефект блокатора зберігався протягом другого тижня розвитку цукрового діабету, але на 14-ту добу спостерігали достовірне зменшення кількості NeuN-позитивних нейронів у всіх досліджуваних зонах гіпокампа порівняно з контролем.

У цьому дослідженні ми намагалися з'ясувати роль глюкокортикоїдних гормонів у пошкодженні гіпокампа під час розвитку цукрового діабету. Досліджували кількість клітин, що експресують білок NeuN, з метою визначення стану нейронів гіпокампа. Зниження кількості NeuN-імунопозитивних клітин свідчить про пошкодження нейронів. Оскільки глюкокортикоїдні гормони можуть спричинити пошкодження та загибель нейронів гіпокампа, ми застосували блокатор синтезу глюкокортикоїдних гормонів метирапон [16]. Ця речовина за своєю хімічною структурою належить до класу метилпіридинів, здатних інгібувати синтез кортизолу, знижуючи активність ферменту 11- β -гідроксилази [16, 35]. Метирапон застосовують при лікуванні депресії та зрідка — синдрому Кушинга [15]. Підшкірне введення метирапону спричинює значне зниження концентрації глюкокортикоїдів у сироватці крові [36]. Цей ефект ми використали для з'ясування можливої пошкоджувальної дії глюкокортикоїдних гормонів. Ми застосували хімічне блокування синтезу глюкокортикоїдів, тому що цей метод є більш фізіологічно коректним способом виключення їхнього впливу, аніж хірургічне видалення надниркових залоз.

Захисна дія метирапону щодо пірамідних нейронів гіпокампа була показана в експериментах з вивчення механізмів пошкоджувального впливу церебральної ішемії [31]. Метирапон вводили в сис-

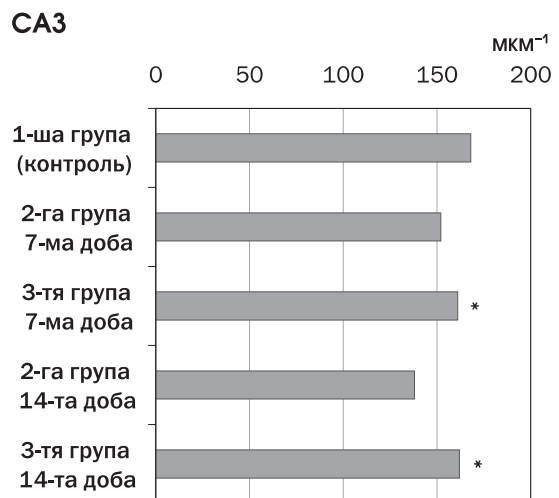
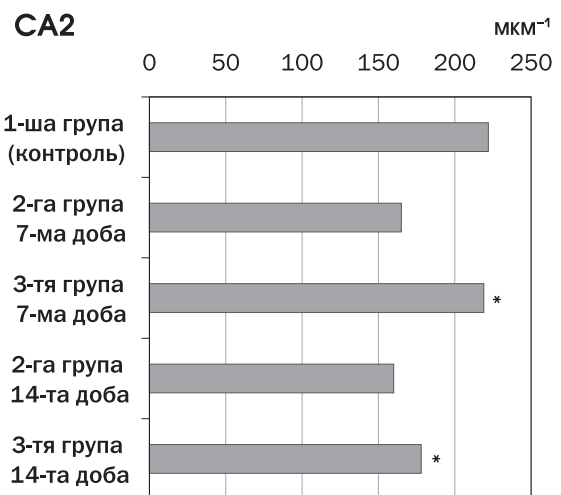
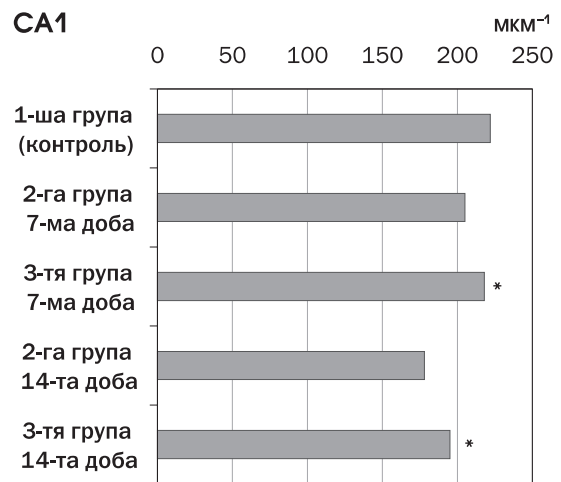


Рис. 2. Зміни кількості нейронів СА1, СА2 та СА3 зон гіпокампа протягом перших 7 та 14 дб розвитку цукрового діабету в контрольних щурів (1-ша група), тварин, хворих на цукровий діабет (2-га група), та тварин із цукровим діабетом, яким вводили метирапон (3-тя група).

* Достовірність відмінностей щодо групи тварин із цукровим діабетом, які не отримували ін'єкцій метирапону

темний кровоток одноразово болюсно перед моделюванням ішемічного інсульту. Перетискання середньої мозкової артерії або чотирьохсудинна оклюзія на тлі впливу метирапону зумовлювали значне скорочення площі інфарктної зони та зменшення кількості загинувших нейронів CA1 зони гіпокампа.

Деструктивний ефект глюкокортикоїдів щодо нейронів гіпокампа доведений багатьма дослідженнями [24, 25, 32, 33]. Встановлено, що короткочасне підвищення концентрації кортикостерону після введення триметиліну [14] або внаслідок стресу [8] призводить до загибелі пірамідних нейронів гіпокампа; хронічна дія цих гормонів під час депресії спричинює порушення функції нейронів та зниження їхньої кількості [20]. Подібний пошкоджувальний ефект також продемонстровано в експериментах з введенням дексаметазону — синтетичного аналога глюкокортикоїдних гормонів [33]. В експериментах *in vitro* показано, що кортикостероїди токсично діють на культивовані нейрони гіпокампа та кори мозку [13]. Механізм такої дії глюкокортикоїдів зумовлений їхньою можливістю порушувати регуляцію внутрішньоклітинної концентрації кальцію та підвищувати вразливість нейронів до ексайтотоксинів, гіпоглікемії та ішемії [8]. Під час розвитку цукрового діабету відбувається стійке підвищення концентрації кортикостероїдів у сироватці крові [6], нейрони гіпокампа, що містять велику кількість глюкокортикоїдних рецепторів, зазнають хронічного впливу цих гормонів. Слід зазначити, що підвищення вмісту глюкокортикоїдних гормонів у крові відбувається вже з першої доби розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету [11]. У нашому дослідженні було показано, що введення метирапону тваринам із цукровим діабетом запобігає зниженню кількості NeuN-імунопозитивних нейронів гіпокампа протягом 7 діб розвитку патології. Цей факт може свідчити про те, що глюкокортикоїди є важливим чинником, який провокує пошкодження нейро-

нів гіпокампа в першу добу розвитку діабету. Наприкінці другого тижня розвитку патології реєстрували зменшення кількості нейронів в обох групах тварин порівняно з контролем, але воно було меншим, ніж у тварин із цукровим діабетом, які не отримували ін'єкцій метирапону. На нашу думку, це може свідчити про те, що, хоча глюкокортикоїдні гормони продовжують негативно впливати на нейрони гіпокампа протягом другого тижня, але існують ще певні чинники, які діють незалежно від концентрації цих гормонів у сироватці крові.

Таким чином, було встановлено, що метирапон виявляє істотний протективний ефект щодо нейронів гіпокампа в перший тиждень розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету у щурів. Протективна дія зберігається протягом другого тижня розвитку патологічного процесу, але вона є недостатньою для повного захисту нейронів від дії ендогенних пошкоджувальних чинників. На нашу думку, отримані дані свідчать про те, що на початкових етапах розвитку цукрового діабету глюкокортикоїдні гормони беруть участь у пошкодженні пірамідних нейронів гіпокампа. Подальші дослідження слід спрямувати на вивчення способів застосування препаратів, що знижують синтез глюкокортикоїдів, у комплексній терапії хворих на цукровий діабет.

Висновки

Стрептозотоциновий цукровий діабет супроводжується істотним пошкодженням нейронів CA1, CA2 та CA3 зон гіпокампа на 7-й та 14-й день захворювання.

Уведення метирапону захищає нейрони гіпокампа від несприятливої дії ендогенних чинників протягом перших 7 діб розвитку захворювання.

Уведення метирапону тваринам із цукровим діабетом протягом 14 діб сприяє зменшенню інтенсивності пошкодження нейронів пірамідного шару гіпокампа.

Література

1. Орловський М.А. Закономерности формирования гипергликемии при экспериментальном сахарном диабете // Патология.— 2004.— Т. 1, № 1.— С. 52—56.
2. Орловський М.О., Лебідь Ю.В., Цупіков О.М. та ін. Нейродегенерація та астрогліоз у гіпокампі на початкових етапах розвитку експериментального цукрового діабету // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 1 (2).— С. 72—77.
3. Artola A., Kamal A., Ramakers G.M. et al. Diabetes mellitus concomitantly facilitates the induction of long-term depression and inhibits that of long-term potentiation in hippocampus // Eur. J. Neurosci.— 2005.— Vol. 22, N 1.— P. 169—178.
4. Baydas G., Sonkaya E., Tuzcu M. et al. Novel role for gabapentin in neuroprotection of central nervous system in streptozotocine-induced diabetic rats // Acta Pharmacol.Sin.— 2005.— Vol. 26, N 4.— P. 417—422.
5. Biessels G.J., ter Laak M.P., Kamal A. et al. Effects of the Ca²⁺ antagonist nimodipine on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats // Brain Res.— 2005.— Vol. 1035, N 1.— P. 86—93.
6. Chan O., Inouye K., Vranic M. et al. Hyperactivation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in streptozotocin-diabetes is associated with reduced stress responsiveness and decreased pituitary and adrenal sensitivity // Endocrinology.— 2002.— Vol. 143, N5.— P. 1761—1768.
7. Dejgaard A., Gade A., Larsson H. et al. Evidence for diabetic encephalopathy // Diabet. Med.— 1991.— Vol. 8, N 2.— P. 162—167.
8. Elliott E.M., Sapolsky R.M. Corticosterone impairs hippocampal neuronal calcium regulation—possible mediating mechanisms // Brain Res.— 1993.— Vol. 602, N1.— P. 84—90.
9. Ferguson S.C., Blane A., Perros P. et al. Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia // Diabetes.— 2003.— Vol. 52, N 1.— P. 149—156.
10. 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.
11. 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.
12. Grillo C.A., Piroli G.G., Wood G.E. et al. Immunocytochemical analysis of synaptic proteins provides new insights into diabetes-mediated plasticity in the rat hippocampus // Neuroscience.— 2005.— Vol. 136, N 2.— P. 477—486.
13. Haynes L.E., Griffiths M.R., Hyde R.E. et al. Dexamethasone induces limited apoptosis and extensive sublethal damage to specific sub-

- regions of the striatum and hippocampus: implications for mood disorders // *Neuroscience*.— 2001.— Vol. 104, N 1.— P. 57—69.
14. Imai H., Nishimura T., Sadamatsu M. et al. Type II glucocorticoid receptors are involved in neuronal death and astrocyte activation induced by trimethyltin in the rat hippocampus // *Exp. Neurol.*— 2001.— Vol. 171, N 1.— P. 22—28.
 15. Jahn H., Schick M., Kiefer F. et al. Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial // *Arch. Gen. Psychiatry*.— 2004.— Vol. 61, N 12.— P. 1235—1244.
 16. Kellner M., Schick M., Yassouridis A. et al. Metyrapone tests in patients with panic disorder // *Biol. Psychiatry*.— 2004.— Vol. 56, N 11.— P. 898—900.
 17. Lebed Yu.V., Orlovsky M.A., Kovalenko T.N. et al. Neuronal and astroglial hippocampal changes in the early stages of type I diabetes mellitus in rats.— Belgrade, 2007.— FP6 Project «Neuroimage», P22.
 18. Lein E.S., Zhao X., Gage F.H. Defining a molecular atlas of the hippocampus using DNA microarrays and high-throughput in situ hybridization // *J. Neuroscience*.— 2004.— Vol. 24, N 15.— P. 3879—3889.
 19. Lu J., Goula D., Sousa N. et al. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor mediation of glucocorticoid-induced apoptosis in hippocampal cells and the neuroprotective role of synaptic N-methyl-D-aspartate receptors // *Neuroscience*.— 2003.— Vol. 121, N 1.— P. 123—131.
 20. Lucassen P.J., Muller M.B., Holsboer F. et al. Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure // *Am. J. Pathol.*— 2001.— Vol. 58, N 2.— P. 453—468.
 21. Magarinos A.M., McEwen B.S. Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased glucocorticoid reactivity to stress // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*— 2000.— Vol. 97, N 20.— P. 11056—11061.
 22. Mijnhout G.S., Scheltens P., Diamant M. et al. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition // *Diabetologia*.— 2006.— Vol. 49, N 6.— P. 1447—1448.
 23. 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.
 24. Muller M.B., Lucassen P.J., Yassouridis A. et al. Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus // *Eur. J. Neurosci.*— 2001.— Vol. 14, N 10.— P. 1603—1612.
 25. Nichols N.R., Agolley D., Zieba M. et al. Glucocorticoid regulation of glial responses during hippocampal neurodegeneration and regeneration // *Brain Res. Brain Res. Rev.*— 2005.— Vol. 48, N 2.— P. 287—301.
 26. 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.
 27. Prikryl R. Cognitive functions impairment in diabetes mellitus patient // *Cas. Lek. Cesk.*— 2007.— Vol. 146, N 5.— P. 434—437.
 28. Revsin 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.
 29. Ryan C.M. Diabetes, aging, and cognitive decline // *Neurobiol. Aging*.— 2005.— Vol. 26, Suppl. 1.— P. 21—25.
 30. Sapolsky R.M. Potential behavioral modification of glucocorticoid damage to the hippocampus // *Behav. Brain Res.*— 1993.— Vol. 57, N 2.— P. 175—182.
 31. Smith-Swintosky V.L., Pettigrew L.C., Sapolsky R.M. et al. Metyrapone, an inhibitor of glucocorticoid production, reduces brain injury induced by focal and global ischemia and seizures // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1996.— Vol. 16, N 4.— P. 585—598.
 32. Son G.H., Geum D., Chung S. et al. A protective role of 27-kDa heat shock protein in glucocorticoid-evoked apoptotic cell death of hippocampal progenitor cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2005.— Vol. 338, N 4.— P. 1751—1758.
 33. Swaab D.F., Bao A.M., Lucassen P.J. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration // *Ageing Res. Rev.*— 2005.— Vol. 4, N 2.— P. 141—194.
 34. Tuma I. Diabetes mellitus and cognitive impairments // *Vnitr. Lek.*— 2007.— Vol. 53, N 5.— P. 486—488.
 35. Wright R.L., Lightner E.N., Harman J.S. et al. Attenuating corticosterone levels on the day of memory assessment prevents chronic stress-induced impairments in spatial memory // *Eur. J. Neurosci.*— 2006.— Vol. 24, N 2.— P. 595—605.
 36. Wu G., Meininger C.J., Kelly K. et al. A cortisol surge mediates the enhanced expression of pig intestinal pyrroline-5-carboxylate synthase during weaning // *J. Nutr.*— 2000.— Vol. 130, N 8.— P. 1914—1919.

Ю.В. ЛЕБЕДЬ, М.А. ОРЛОВСКИЙ, Г.Г. СКИБО

Подавление синтеза глюкокортикоидов предупреждает раннюю гибель нейронов гиппокампа у крыс с экспериментальным сахарным диабетом

Цель — изучить влияние глюкокортикоидных гормонов на состояние нейронов гиппокампа в ранний период развития экспериментального сахарного диабета с использованием метирапона (блокатора синтеза глюкокортикоидов).

Материалы и методы. Изучали три группы животных: 1-я — контрольная, 2-я — животные с экспериментальным сахарным диабетом и 3-я — крысы с сахарным диабетом, получавшие инъекции метирапона. Экспериментальный сахарный диабет моделировали путем однократного внутрибрюшного введения раствора стрептозотоцина. Метирапон вводили подкожно два раза в день в течение 7 или 14 суток с первого дня после инъекции стрептозотоцина. Нейроны идентифицировали, иммуногистохимически определяя специфический для нейрональных клеток белок NeuN. С помощью конфокального микроскопа визуализировали нейроны CA1, CA2 и CA3 зон гиппокампа и проводили морфометрический анализ нейронов отдельно для каждой зоны.

Результаты. Развитие сахарного диабета сопровождалось снижением количества пирамидных нейронов во всех исследуемых зонах гиппокампа. У животных, не получавших инъекции метирапона, количество нейронов в CA1, CA2 и CA3 зонах пирамидного слоя на 7-е сутки достоверно снижалось, тогда как введение блокатора глюкокортикоидов препятствовало снижению количества нейронов. На 14-е сутки было зарегистрировано снижение количества нейронов в обеих группах крыс с сахарным диабетом, однако у крыс, получавших метирапон, это снижение было менее выражено.

Выводы. Введение метирапона и подавление синтеза глюкокортикоидных гормонов препятствует повреждению нейронов в CA1, CA2 и CA3 зонах гиппокампа в первую неделю развития стрептозотоцинового сахарного диабета. В течение второй недели введение метирапона способствует снижению интенсивности деструкции клеток гиппокампа, однако полной защиты нейронов от повреждающего действия эндогенных факторов не происходит.

Ключевые слова: гиппокамп, сахарный диабет, нейродегенерация, глюкокортикоидные гормоны, метирапон.

Yu.V. LEBID, M.O. ORLOVSKY, G.G. SKIBO

Suppression of glucocorticoid synthesis prevents early death of hippocampal neurons in experimental diabetic rats

Purpose – using glucocorticoid synthesis blocker metyrapone to study glucocorticoid hormones influence on the state of hippocampal neurons at the early stage of experimental diabetes development.

Methods and subjects. Three groups of rats were investigated : 1) control, 2) experimental diabetic animals and 3) metyrapone-treated diabetic animals. Experimental diabetes was induced by single intraperitoneal streptozotocine injection. Metyrapone was administered s.c. twice a day during 7 or 14 days started from the first day after streptozotocine injection. Neurons were identified with immunohistochemical detection of neuron-specific protein NeuN. Using confocal microscope neurons in CA1, CA2 and CA3 areas were visualised and counted separately for each area.

Results. Diabetes development was accompanied by decreasing of pyramidal neurons number in all studied hippocampal areas. On the 7th day the number of neurons in CA1, CA2 and CA3 areas significantly decreased in animals without metyrapone treatment. Glucocorticoid blocker administration prevented the decreasing of neurons number on the 7th day. It was registered the depletion of neurons count in both treated and untreated rats on the 14th day, but in metyrapone-treated rats neuronal loss appears smaller.

Conclusions. Metyrapone administration and inhibition of glucocorticoid hormones synthesis prevents neuronal injury in CA1, CA2 and CA3 hippocampal areas in the first week of diabetes. During the second week of diabetes metyrapone administration provides the decreasing of neuronal damage, but full protection from destructive action of endogenic factors doesn't occur.

Key words: hippocampus, diabetes mellitus, neurodegeneration, glucocorticoid hormones, metyrapone.



М.А. ТРЕЩИНСКАЯ, Ю.И. ГОЛОВЧЕНКО

Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика

Цереброваскулярная патология и статины

На основании данных отечественной и зарубежной литературы, а также собственных клинических наблюдений обобщены сведения о перспективах применения статинов при цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, липопротеиды крови, статины.

Атеросклероз, в основе которого лежит дислипидемия, наряду с артериальной гипертензией является важнейшим фактором, приводящим к развитию ишемических сосудистых катастроф — инфаркту миокарда, тромбозу периферических артерий и ишемическому инсульту. Установлена тесная связь между гиперхолестеринемией и атеросклерозом коронарных, сонных и вертебральных артерий [3]. В то же время метаанализ 45 проспективных когортных исследований (включающих 7,5 млн пациентов) показал отсутствие ассоциации между уровнем общего холестерина и риском инсульта, в отличие от заболеваний сердца [43, 46]. Дислипидемия — главный фактор риска острого инфаркта миокарда [16]. Следует отметить, что многие исследования не учитывали тот факт, что инсульт не является монопатогенетическим заболеванием. Конечной точкой в исследованиях был либо церебральный инсульт как ишемического, так и геморрагического характера, либо ишемический инсульт без дифференциации на подтипы. В большинстве исследований не подтвердилось предположение о влиянии нарушения концентрации отдельных фракций липопротеидов на риск возникновения церебрального инсульта [43]. В то же время, в нескольких эпидемиологических исследованиях было установлено, что низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и повышенное содержание триглицеридов достоверно ассоциируются с увеличением риска атеросклеротического инсульта [44, 48]. По данным другого исследования (Copenhagen City Heart Study), а также метаанализа ряда проспективных

исследований, была выявлена позитивная корреляция между уровнем общего холестерина более 8 ммоль/л (309 мг/дл) и риском негеморрагического инсульта [37].

В ряде эпидемиологических исследований показали умеренную ассоциацию между повышенным уровнем общего холестерина и увеличением риска ишемического инсульта; низким уровнем общего холестерина и повышением риска геморрагического инсульта [33]. Есть мнение, что риск геморрагического инсульта повышается по мере снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (увеличение риска на 19 % на каждое снижение на 1 ммоль/л уровня холестерина липопротеидов низкой плотности) [36]. Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о том, что у людей с низким уровнем холестерина (менее 4 ммоль/л) выше риск смерти от злокачественных опухолей, заболеваний дыхательных путей и геморрагического инсульта. Известно, что злокачественные новообразования приводят к гипохолестеринемии. Чрезмерное снижение уровня общего холестерина (менее 4 ммоль/л) или отдельных его фракций оказывает неблагоприятное влияние на организм.

Мозговой инсульт — тяжелое и, к сожалению, весьма распространенное заболевание. Ишемические инсульты встречаются чаще геморрагических (80—85 % всех инсультов). Главными причинами ишемических инсультов являются: атеросклероз и атеротромбоз аорты, сонных артерий и магистральных артерий головы, заболевания сердца (клапанные пороки, нарушения ритма, сердечная недостаточность, инфаркты и аневризмы), артери-

альная гипертензия, нарушения реологических свойств крови. Первичная и вторичная профилактика мозговых инсультов по праву считается одной из основных задач современной медицины [10].

В настоящее время большое внимание уделяется оценке концентрации отдельных фракций липопротеидов (в порядке увеличения плотности): хиломикрон (ХМ), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [3].

Основными липидами, находящимися в плазме крови, являются жирные кислоты, триглицериды (ТГ), фосфолипиды и эфиры холестерина (ХС). Поступающие с пищей в составе ХМ ТГ переносятся в ткани, где они являются источниками энергии. Эндогенные ТГ синтезируются в печени из свободных жирных кислот, транспортируются в составе ЛПОНП и также используются в качестве источника энергии или депонируются. Синтезирующийся в печени ХС поступает в ткани в составе ЛПНП. ЛПВП получают ХС из периферических тканей организма и других липопротеидов (ЛП). Фермент 3-гидрокси-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) определяет скорость синтеза ХС в печени и его количество [17]. ХС входит в состав клеточных мембран, является предшественником стероидных гормонов и желчных кислот, а также участвует в иммунно-воспалительных, окислительно-восстановительных и иных процессах.

Липиды не растворимы в воде, поэтому в сывороте крови они находятся в связанном состоянии с аполипотеидами. ЛП имеют мицеллярную структуру, с размером частиц от 7 до 1000 нм. Каждая частица ЛП имеет ядро, содержащее ТГ, эфиры ХС и оболочку из белка и фосфолипидов. Оболочка обеспечивает растворимость ЛП в водной среде и возможность их транспорта с током крови [11].

Состав циркулирующих ЛП не стабилен, постоянно происходит обмен между ЛП отдельными компонентами. ХМ и ЛПОНП на 73—93 % состоят из ТГ и фосфолипидов. У ЛППП и ЛПНП около половины их состава (38—50 %) приходится на ХС. Главным переносчиком ХС являются ЛПНП. Они содержат апоБелки: апоВ-48 (синтезируются только в кишечнике) и апоВ-100 (синтезируются в печени).

ЛПВП содержат до 50 % белков, в основном в виде аполипотеидов А-I (апо-А1), которые и способствуют удалению избытка ХС из крови и тканей организма. ЛПВП имеют два подтипа — ЛПВП2 и ЛПВП3. Антиатерогенными свойствами в большей степени обладают ЛПВП2.

Относительно бедные липидами ЛПВП способны поглощать ХС из макрофагов артериальной стенки путем взаимодействия с АТФ-связывающим кассетным транспортером А1. Свободный ХС при перемещении в ЛПВП эстерифицируется с помощью фермента лецитин-холестеринацетилтрансферазы, в результате чего происходит превраще-

ние ЛПВП3 в более зрелую, активную форму — ЛПВП2. Этот зрелый липопротеид может избавляться от ХС двумя способами. В основном ХС перемещается обратно в печень при взаимодействии ЛПВП2 с В1-рецепторами-мусорщиками (SR-B1) на поверхности гепатоцитов, в результате чего образуется желчь, секретируемая в кишечник. Альтернативным путем является перенос ХС из зрелых ЛПВП в ЛПНП или ЛПОНП, что зависит от транспортной формы ХС. Это приводит к рециркуляции ХС, потенциально, обратно в стенку артерии [48].

Существует несколько механизмов, с помощью которых, ЛПВП защищают стенку сосуда от атеросклероза: обратный транспорт холестерина, антиоксидантный, противовоспалительный, антитромбоцитарный эффекты и модификация эндотелиальной функции. ЛПВП и апо-А1 способны предотвращать процесс окисления липидов, поскольку являются основными переносчиками гидропероксидаз и параоксоназ — ферментов, участвующих в предотвращении и регрессе оксидантного повреждения. ЛПВП блокируют воспаление, действуя как антиоксиданты, и в результате ограничения экспрессии цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α и интерлейкин-1, которые увеличивают адгезию лейкоцитов к эндотелию. ЛПВП могут улучшать эндотелиальную функцию и уменьшать риск тромбоза через ингибирование активности и агрегации тромбоцитов путем стимуляции выделения простаглицина [48].

Существует еще один «атипичный» ЛП — ЛП (а). По липидному и белковому составу он близок к ЛПНП, но, кроме апоВ-100, содержит еще один белок — апо (а) и является генетически детерминированным фактором. Диета и медикаментозное лечение, проводимые с целью снижения уровня ЛП (а), обычно малоэффективны [3]. Повышенный уровень ЛП (а) рассматривают в настоящее время как один из важнейших генетических факторов развития атеросклероза. В связи с частичной структурной гомологией ЛП (а) с плазминогеном высказывается предположение о влиянии ЛП (а) также на фибринолитическую систему крови [3].

Атерогенность ЛПНП возрастает за счет появления так называемых «модифицированных» форм. Под этим термином понимают различные химические изменения апоВ, которые ведут к утрате ЛПНП способности взаимодействовать со специфическими рецепторами клеток, что оказывает неблагоприятное влияние на эндотелий. Липиды «модифицируются» в ходе двух основных процессов: под влиянием перекисного окисления; под воздействием гликанов у больных сахарным диабетом [22].

Существует мнение, что в основе развития атеросклероза лежит не просто высокий уровень ХС в плазме крови — очень важным является тип липопротеидной частицы, в состав которой входит ХС. Поэтому выраженные атеросклеротические поражения сосудов могут отмечаться при относи-

тельно небольшом повышении уровня общего ХС, который оказывается индивидуально значимым для каждого больного [18]. Другими словами, имеет значение изменение соотношения между «проатерогенными» и «антиатерогенными» липопротеидами — дислипидемия.

Две группы факторов ассоциируются с развитием дислипидемии — относящиеся к образу жизни и генетические. Поведенческие факторы включают характер питания, уровень физической активности, а также курение и злоупотребление алкоголем. Указанные факторы ассоциируются с повышением концентрации «атерогенных» ЛПНП. Наследственные формы дислипидемии могут быть разделены на два класса, различающиеся характером нарушения липидного обмена: 1) повышение в плазме крови содержания ЛПНП; 2) снижение уровня ЛПВП [3, 21].

Существуют также нелипидные факторы риска развития коронарного и каротидного атеросклероза. К ним относят курение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, гипергомоцистеинемию и отягощенную наследственность [3, 6].

В результате дислипидемии в артериях, преимущественно крупного и среднего калибра, происходит образование атеросклеротических бляшек. В магистральных артериях головы атеросклеротические бляшки характеризуются тремя основными параметрами: степенью сужения просвета сосуда, структурой и рельефом поверхности. Атеросклеротическая бляшка не является стабильным образованием. Под воздействием внешних и внутренних факторов в ней происходят различные процессы — атероматоз, неоваскулогенез, внутритканевые микрокровоизлияния, некроз. По данным ультразвуковых исследований, в зависимости от строения бляшки делятся на четыре типа: 1) гомогенные гиподенсивные («мягкие»); 2) гетерогенные с преобладанием гиподенсивного компонента; 3) гетерогенные с преобладанием гиперденсивного компонента; 4) гомогенные гиперденсивные («плотные»). Прогностически особенно неблагоприятными являются бляшки 1-го и 2-го типа. В бляшках с низкой плотностью содержится больше кристаллов и эфиров ХС, клеточного детрита. С увеличением процента стеноза увеличивается гетерогенность бляшек. Колебания артериального давления, деформации артерий способствуют нарушению целостности каркаса бляшек и увеличивают риск развития тромбозомболического инсульта [14]. Перекисное окисление липидов, в результате чего продуцируются медиаторы воспаления и металлопротеиназы, снижает прочность поверхностного слоя бляшки и повышает вероятность разрыва [8].

Три основные причины приводят к разрыву атеросклеротической бляшки: богатое липидами и эфирами ХС ядро, тонкая нестабильная и воспаленная покрывка бляшки, дисфункция эндотелия в ее области.

Единственным универсальным классом лекарственных препаратов, которые не только блокируют синтез атерогенного ХС, но и влияют на все факторы риска разрыва бляшки, являются статины [16].

Эффективность статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений уже доказана. Согласно результатам 5 крупных проспективных исследований (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, TexCAPS/AFCAPS), сердечно-сосудистая смертность при длительном лечении статинами снижается в среднем на 30 %, главным образом, за счет уменьшения риска развития инфаркта миокарда и других последствий ишемической болезни сердца (ИБС). Вместе с тем, при лечении статинами была обнаружена и меньшая частота проявлений атеросклеротического поражения сонных артерий и магистральных сосудов нижних конечностей. В этих исследованиях обращает на себя внимание факт снижения риска развития мозгового инсульта у лиц, получавших статины, по сравнению с группой плацебо. Статистически достоверное снижение частоты мозговых инсультов наблюдалось только в исследованиях по вторичной профилактике, то есть у больных с различными формами ИБС (стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, острый коронарный синдром) [10]. Эффективность статинов в отношении профилактики острого нарушения мозгового кровообращения у лиц с гиперхолестеринемией без коронарной патологии имела существенно меньшую доказательную базу [5].

В наиболее масштабном исследовании HPS (Heart Protection Study) оценивали влияние симвастина в дозе 40 мг на общую смертность, смертность от ИБС и от других причин у пациентов с документированной ИБС или без ИБС, но имеющих высокий риск ее развития. Впечатляющими оказались результаты исследования — выраженное снижение в группе симвастина риска любого инсульта на 25 %, при этом риск ишемического инсульта снизился на 30 %. Прием симвастина не оказывал негативного влияния на частоту геморрагического инсульта (различия с группой плацебо недостоверны). Достоверное уменьшение количества основных сосудистых событий, включая инсульт, в группе симвастина произошло независимо от предшествующего анамнеза относительно ИБС, возраста, пола, приема других препаратов (Аспирин, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), у курящих и некурящих пациентов. Таким образом, симвастин в дозе 40 мг, принимаемый в течение 5 лет, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений на одну треть у больных как с ИБС, так и без ИБС, но имеющих высокий риск ее развития: у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, заболеваниями периферических артерий, сахарным диабетом [23].

В строгих рандомизированных исследованиях неоспоримо доказано, что польза от применения статинов далеко не всегда зависит от исходного

уровня гиперлипидемии, степени и скорости снижения атерогенных фракций липидного спектра крови. Сегодня их рекомендуют назначать не только при большинстве форм ИБС, но и при сахарном диабете, периферическом атеросклерозе [2, 10].

Исследование METEOR показало, что применение розувастатина в дозе 40 мг в течение 2 лет у лиц среднего возраста с отсутствием симптомов атеросклероза (максимальная толщина комплекса интима-медиа сонных артерий 1,2—3,5 мм) и умеренно повышенным уровнем ХС (3,1—4,9 ммоль/л) значительно замедляет прогрессирование атеросклероза сонных артерий по сравнению с плацебо [32].

Метаанализ 9 крупных исследований показал тесную корреляционную связь между снижением с помощью статинов уровня ХС ЛПНП и уменьшением толщины комплекса интима—медиа в каротидных артериях (уменьшение содержания ХС ЛПНП на каждые 10 % ассоциируется с уменьшением толщины комплекса интима-медиа на 0,73 % в год) [24].

Результаты вышеизложенных исследований позволили предположить, что статины могут быть эффективны для профилактики повторных ишемических инсультов атеросклеротического генеза независимо от наличия заболеваний сердца в анамнезе.

В исследовании SPARCL участвовали пациенты ($n = 4731$) без симптомов ИБС, перенесшие ранее транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или мозговую инсульт. Следует отметить, что, несмотря на отсутствие клинических признаков ИБС, у данных пациентов были распространены другие факторы сердечно-сосудистого риска: у 62 % — артериальная гипертензия, у 16 % — сахарный диабет, у 19 % — курение. После рандомизации 2365 пациентам в дополнение к предписанному ранее медикаментозному лечению назначили аторвастатин в дозе 80 мг однократно в сутки (остальные получали плацебо по аналогичной схеме). В ходе исследования учитывали частоту фатальных и нефатальных мозговых инсультов [51].

Фатальные инсульты на фоне приема аторвастатина встречались на 43 % реже, чем в группе плацебо ($p = 0,03$), тогда как по нефатальным инсультам достоверной разницы не выявлено. Прием аторвастатина существенно снизил риск ТИА — на 26 % ($p = 0,004$), а суммарный риск ТИА и мозговых инсультов — на 23 % ($p < 0,001$). Суммарный риск коронарных осложнений среди принимавших статин был на 35 % меньше, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). Влияние статина на риск геморрагических инсультов было не столь очевидным: в 55 случаях из 88 геморрагический инсульт произошел на фоне приема статина и в 33 — приема плацебо. Однако важно подчеркнуть, что по количеству фатальных геморрагических инсультов группы не различались: 17 — в группе аторвастатина и 18 — в группе плацебо [10].

На основании клинического опыта и данных доказательной медицины американские ассоциации сердца и инсульта (AHA, ASA, AAN) опубликовали рекомендации по ведению пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, в которых были определены основные направления гиполлипидемической терапии статинами.

Пациенты с ишемическим инсультом или ТИА, повышенным уровнем ХС, коморбидной ИБС или другими свидетельствами событий атеросклеротического происхождения должны получать лечение в соответствии с руководством NCEP III, которое включает модификацию стиля жизни, рекомендации по диетическому питанию и медикаментозную терапию (класс I, уровень доказательности A). Рекомендуется применение статинов для поддержания целевых уровней ХС ЛПНП при наличии ИБС или ее эквивалентов — меньше 2,7 ммоль/л (100 мг/дл), у лиц, имеющих очень высокий риск со множественными факторами, — менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) (класс I, уровень доказательности A) [20, 44].

Пациентов с ишемическим инсультом или ТИА (предположительно, атеросклеротического происхождения) без предшествующих показаний к назначению статинов (нормальный уровень ХС, отсутствие коморбидной ИБС или доказательств наличия атеросклероза) рекомендуется лечить статинами для снижения риска сосудистых событий (класс IIa, уровень доказательности B) [12, 18].

В настоящее время принято различать липидные и нелипидные (плейотропные) механизмы действия статинов [12].

Основной липидный механизм действия статинов заключается в подавлении активности ключевого фермента — ГМГ-КоА-редуктазы, участвующего в синтезе ХС в печени. Поскольку ХС является основным элементом внутриклеточного метаболизма, при его нехватке активно экспрессируются на поверхности клеток рецепторы к основной транспортной форме ХС — апоВ, в меньшей мере — апоЕ-содержащим липопротеидам, в результате чего из крови захватывается основная транспортная форма ХС — ЛПНП и ЛПОНП, ТГ. На уровень ТГ в крови большее влияние оказывают липофильные статины — симвастатин, аторвастатин (табл. 1). Вероятно, это объясняется особенностью механизма действия липофильных статинов, которые блокируют синтез ЛПОНП и включение в их состав белка апоВ. Не до конца понятной, но важной является способность статинов повышать уровень ЛПВП, причем независимо от степени снижения концентрации в крови ЛПНП. Таким образом, статины оказывают позитивное, нормализующее влияние на все звенья липидного обмена при атеросклерозе [7, 12].

Снижение уровня ЛПНП приводит к ослаблению воспалительного ответа, то есть к подавлению синтеза медиаторов воспаления, что в итоге стабилизирует бляшку и препятствует локальному тромбозу [25].

Таблиця 1

Влияние различных статинов (в дозе 40 мг) на основные липидные фракции

Характеристика	Ловастатин	Симвастатин	Флувастатин	Аторвастатин	Розувастатин
Рекомендованная суточная доза, мг	20—80	5—80	20—80	10—80	5—40
Липофильность (Л) / гидрофильность (Г)	Л	Л	Л и Г	Л	Г
Изменения ХС ЛПНП, %	-34	-41	-24	-50	-63
Изменения ХС ЛПВП, %	+8,6	+12	+8	+6	+14
Изменения ТГ, %	-16	-18	-10	-29	-28

Одновременно со снижением синтеза ХС путем подавления образования мевалоната нарушаются синтез антиоксиданта убихинона и процессы изопрениляции белков. Некоторое время считалось, что подавление образования убихинона является недостатком терапии статинами и требует дополнительного применения антиоксидантов.

Из мевалоновой кислоты образуются геранилпирофосфат и фарнезилпирофосфат, называемые изопреноидами. Последние, в свою очередь, активируют G-протеины Ras и Rho, участвующие в передаче внутриклеточных сигналов и в процессах, определяющих форму, подвижность и пролиферацию клеток. Следовательно, при применении статинов содержание изопреноидов в клетке снижается, а значит, уменьшается и активация G-протеинов Ras и Rho. Таким образом, одновременное ингибирование процесса изопрениляции белков приводит к нормализации процессов клеточной пролиферации, подавлению избыточного воспаления (нормализации продукции молекул клеточной адгезии, передаче внутриклеточных активирующих сигналов) и уменьшению продукции активных оксидантов через систему NAD-оксидаз, перекрывает потенциальное негативное действие и обеспечивает статинам дополнительные преимущества в виде позитивного нелипидного влияния (плейотропный эффект) [29, 39].

Основными нелипидными механизмами действия статинов являются: торможение воспалительных процессов в атеросклеротических бляшках и сосудистой стенке; стабилизация атеросклеротических бляшек (стабилизация фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки, стабилизация липидного ядра); антитромбоцитарное и антиоксидантное действие; улучшение функции сосудистого эндотелия и сосудистой реактивности (табл. 2) [9].

Согласно недавним данным (Illingworth R., Brown B., Lee R., Bellosta S., Nishikawa T.), статины благотворно влияют на миграцию и функциональное состояние макрофагов, а также на миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, улучшая тем самым ее биомеханические и гистохимические характеристики. В частности, инактивируя макрофаги, статины уменьшают продукцию в них так называемых металлопротеиназ (интерстициальная коллагеназа, желатиназа и стромелизин), разрыхляющих и тем самым дестабилизирующих атеросклеротическую бляшку. В результате снижается риск разрыва бляшки и внутрисосудистого тромбообразования. Подавление ГМГ-КоА-редуктазы предотвращает увеличение синтеза ДНК и пролиферации клеток, вызываемые тромбоцитарным фактором роста. Угнетение миграции и пролиферации гладкомышечных клеток приводит к уменьшению потенциального объема

Таблиця 2

Плейотропные эффекты статинов

Эффект	Липидный	Нелипидный	Срок
Сохранение барьерной функции	—	+	1 мес
Сосудорасширяющий	+	+	1—3 мес
Стабилизация нестабильной бляшки	+	+	4—6 мес
Торможение агрегации	+	+	1—3 мес
Активизация фибринолиза	+	+	1—3 мес
Антиоксидантный	+	+	2 года
Антипролиферативный	—	+	6 мес
Противовоспалительный	—	+	200 дней
Регресс гипертрофии левого желудочка	—	+	6 мес
Гипотензивный	—	+	2 мес
Снижение вероятности деменции	+	+	6 мес — 3 года
Снижение онкогенности	+	+	Нет данных
Иммуносупрессия	—	+	6 мес
Предотвращение остеопороза	—	+	Нет данных

ма атеромы [27, 28]. Способность к подавлению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток наиболее выражена у симвастатина и флувастатина, а наименее — у правастатина [15].

Статины влияют на барьерную функцию эндотелия, уменьшая проникновение через эндотелий окисленных ЛПНП [1].

Помимо описанного положительного воздействия на морфологические и функциональные свойства стенки сосуда, статины нормализуют автономную регуляцию сосудистого тонуса и объемную скорость кровотока, устраняя тем самым в атеросклеротически измененном сосудистом бассейне гемодинамический фактор патогенеза ишемии [27].

Представитель статинов — симвастатин, влияя на регуляцию экспрессии митохондриальной РНК и синтез белка митохондриальных клеток, предотвращает развитие гипертрофии левого желудочка. Не ясно, является ли эта способность индивидуальной особенностью симвастатина или же это присуще и другим статинам [1].

Улучшение реологических свойств крови отмечено после 3 мес лечения симвастатином больных с гиперхолестеринемией в результате снижения повышенной вязкости крови и агрегации эритроцитов. Эти эффекты могут быть связаны как с гиполлипидемическим действием симвастатина, так и со снижением уровня фибриногена. Статины могут также влиять на образование тромба, концентрация фибриногена и С-реактивного белка в крови. Активностью тромбоцитов статины, вероятно, уменьшают за счет торможения синтеза тромбоксана А₂ [42].

Механизм антикоагулянтного действия статинов довольно сложен. Эти препараты снижают уровень фибриногена плазмы, нормализуют липидный состав мембран клеток крови, ингибируют АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов, угнетают продукцию тромбоксанов и уменьшают концентрацию ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа [28].

У статинов были выявлены высокие антиоксидантные свойства: уменьшение окисления ЛПНП, приводящего к активации иммунно-воспалительных механизмов, торможение выработки и цитотоксического действия супероксиданиона; защита важной антиатерогенной фракции ЛПВП от окислительной дегградации [12].

Статины способны ингибировать хемотаксис моноцитов, регулировать цитотоксичность Т-лимфоцитов и ингибировать клеточную цитотоксичность, связанную с клеточными антителами. В опытах с культурой клеток установлено, что подобно циклоспорину, ловастатин оказывает иммуносупрессивный эффект путем ингибирования синтеза интерлейкина-2 в активированных Т-лимфоцитах [1, 41].

Н. Jick и соавт. (2000) отобрали 1136 человек в возрасте 50—85 лет и распределили их в две группы: основную (лица с гиперлипидемией и деменци-

ей) и контрольную (лица без деменции). Целью исследования было определение риска развития деменции у больных с гиперлипидемией, получавших статины (преимущественно симвастатин), фибраты или никотиновую кислоту, и лиц с гиперлипидемией, никогда не принимавших липидокорректирующей терапии. Были выявлены значительные впечатляющие различия относительно риска развития деменции в группах. У больных, получавших статины, риск развития деменции был самым низким (0,29) и достоверно ($p < 0,002$) отличался от показателей больных двух других групп (у лечившихся фибратами и никотиновой кислотой — 0,96, у нелечившихся гиполлипидемическими средствами — 0,72; $p > 0,05$).

Аналогичные данные о роли статинов получены В. Wolozin и соавт. (2000) в отношении болезни Альцгеймера. Поскольку больные с гиперлипидемией, леченные фибратами и никотиновой кислотой, имели риск развития деменции, равный риску у нелечившихся статинами больных, можно предположить, что феномен влияния статинов на деменцию обусловлен нелипидными факторами, то есть речь идет о плейотропном эффекте [1]. При анализе данных, полученных в Cardiovascular Health Study (2005), была установлена легкая связь между приемом статинов и уменьшением риска когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста [28].

Обсуждается нейропротективный потенциал ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В недавнем экспериментальном исследовании была показана меньшая выраженность неврологических симптомов, если мозговой инсульт происходил на фоне лечения статинами [10].

В зависимости от происхождения статины можно разделить на природные, полученные в процессе ферментации грибковых производных (ловастатин, симвастатин, правастатин), и синтетические [12, 49].

Гипохолестеринемический эффект отмечается уже через 3 дня после начала лечения, когда устанавливается стабильная концентрация препарата в крови. Максимальный эффект достигается через 4—6 недель. Уровень общего ХС плазмы крови возвращается к исходному через 1 месяц после отмены максимальной дозы симвастатина 80 мг [15].

Не следует забывать, что анализ липидного спектра крови проводится в данном случае не только с целью контроля динамики снижения уровня атерогенных липопротеидов, но и во избежание чрезмерного снижения уровня общего ХС, поскольку это ассоциируется с увеличением риска геморрагического инсульта.

Статины назначают однократно с вечерним приемом пищи или в два приема (утром и вечером). В последнем случае эффективность лечения несколько повышается. В связи с тем, что биосинтез ХС осуществляется главным образом во время

сна, вечерний прием препарата более эффективен, чем утренний. Рекомендуется принимать статины непосредственно перед приемом пищи, что способствует лучшему всасыванию препарата в кровоток. Начальная доза для симвастатина составляет 10 мг и увеличивается на 10—20 мг через каждые 4 недели, если не достигнуто целевого уровня общего ХС плазмы крови (менее 5,2 ммоль/л) при удовлетворительной переносимости предшествующей дозы. Доза статина должна быть уменьшена при снижении концентрации общего ХС ниже 3,0 ммоль/л (130 мг/дл). Поддерживающее лечение статинами необходимо проводить длительно (годами), если врач намерен замедлить прогрессирование атеросклероза или вызвать его обратное развитие [13, 15].

Противопоказанием к назначению большинства статинов являются активные патологические процессы в печени, исходно повышенный уровень печеночных ферментов (более чем на 50 % выше нормальных значений), индивидуальная непереносимость препарата, беременность и кормление грудью [10, 15].

На примере симвастатина, как наиболее изученного препарата из группы статинов, можно проследить возможные варианты взаимодействия статинов и других препаратов. Симвастатин не влияет на фармакокинетику блокаторов β -адренергических рецепторов, антагонистов кальция, диуретиков, дигоксина, холестирамина, нестероидных противовоспалительных средств. Имеются данные об увеличении протромбинового времени и риска кровотечения у больных, принимающих антикоагулянты непосредственного действия на фоне лечения симвастатином. В таких случаях рекомендуется более частый контроль показателей свертываемости крови [15, 30, 35].

К наиболее важным побочным эффектам статинов относятся повышение уровня печеночных ферментов, реже — гепатит, миопатия и миозит, крайне редко рабдомиолиз, катаракта, периферические нейропатии и психические расстройства [38]. Кроме этого, препараты могут в некоторых случаях вызывать головную боль, боль в животе, метеоризм, запоры, диарею, тошноту и рвоту. Появление сыпи и аллергических реакций (включая ангионевротический отек и анафилаксию) отмечается нечасто [13].

Для обеспечения безопасности лечения необходим биохимический контроль до назначения статина, а также ежемесячно в период подбора дозы (первые 2—3 мес лечения), в последующий период поддерживающей терапии биохимические анализы можно делать 1 раз в квартал. Более тщательный контроль необходим у больных, употребляющих значительное количество алкоголя. Все побочные эффекты проходят при уменьшении дозы или отмене препарата [15].

Логичным подходом является медленное наращивание дозы статина у тех пациентов, у которых имеется риск повышения уровня трансаминаз. Ру-

тинный мониторинг функции печени после начала терапии статинами больше не рекомендуется при применении симвастатина, правастатина и ловастатина в дозе не более 40 мг/сут (на основании данных многочисленных рандомизированных исследований о безопасности этих доз) [26].

Механизм токсического влияния на мышцы до сих пор не совсем ясен. Есть данные о существенных изменениях метаболизма ХС и активности ферментов дыхательной цепи в миоцитах пациентов, принимающих высокие дозы статинов [13, 45]. Рабдомиолиз — это сочетание мышечных симптомов (боль, слабость), более чем 10-кратного повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) и повышения уровня креатина (с изменением цвета мочи и миоглобулинурией). Миопатия — это мышечные симптомы (боль, слабость), повышение уровня КФК в 3—10 раз по сравнению с таковым до лечения.

Ряд факторов могут повышать риск развития миопатии при приеме статинов. К ним относятся гипотиреоз, нарушения функции печени, сахарный диабет, инфекции, алкоголь и тяжелая физическая нагрузка, а также семейный анамнез миопатии (впрочем, не только статининдуцированной) [34]. Кроме того, вероятность повреждения мышц повышается при совместном применении статинов и других лекарственных средств, взаимодействующих с ними на уровне изоферментов цитохрома P450 (и прежде всего — CYP3A4) и транспортеров (OATP-C и гликопротеина-P) — этот список включает свыше 90 препаратов [40]. Наибольшее значение среди последних имеют фибраты, никотиновая кислота, нефазодон, циклоспорин, телитромицин, эритромицин, кларитромицин, азоловые антимикотики (итраконазол, кетоконазол и миконазол), верапамил, амиодарон и грейпфрутовый сок.

Имея достаточную доказательную базу относительно способности статинов положительно влиять на процесс атерогенеза, а также учитывая другие плейотропные эффекты препаратов, назначение статинов в комплексе вторичной профилактики ишемического инсульта атеросклеротической природы может принести дополнительную пользу. Способность статинов замедлять атеросклеротическое поражение магистральных сосудов головного мозга дает основания для более глубокого изучения возможности применения данной группы препаратов в рамках первичной профилактики ишемического инсульта. Поскольку в основе цереброваскулярной патологии лежит недостаточность кровоснабжения головного мозга, на базе нашей кафедры было проведено исследование, в котором оценивали эффективность курсового применения симвастатина у пациентов с начальными проявлениями атеросклеротического поражения сосудов головного мозга (с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) 2-й стадии без гемодинамически значимого (стеноз менее 70 %) поражения сосудов головного мозга).

Нами було обстежено 39 пацієнтів (28 жінок і 11 чоловіків) в віці від 51 до 75 років з ознаками ДЗП 2-ї стадії і середнім рівнем загального ХС крові ($6,58 \pm 0,88$) ммоль/л. У обстежених пацієнтів на момент початку дослідження не визначалися гемодинамічно значимі стенози (більше 70 % внутрішнього діаметра суду) магістральних судів голови, значиме утолщення комплексу інтима-медіа (КИМ) на 1,0—1,5 см проксимальніше біфуркації загальної сонної артерії по її задній стінці ($0,82 \pm 0,04$) і ($0,84 \pm 0,02$) мм) і не було інсультів в анамнезі. Всі пацієнти шляхом простої рандомізації були розподілені на дві групи — хворі 1-ї групи ($n = 30$), крім корекції факторів ризику (гіпотензивна терапія, рекомендації по зміні образу життя і дієти і др.) отримували Симватин («Мегаком») в дозі 20 мг 1 раз в сутки ввечері впродовж 3 місяців. Пацієнтам 2-ї групи ($n = 9$) проводилася тільки гіпотензивна терапія (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту) і були дані рекомендації по зміні образу життя і дієти з метою корекції факторів ризику атеросклерозу в цілому і інсульту в частині.

Спустя 12 тижнів в групі Симватина спостерігали статистично значимі динаміку — рівень ХС знизився на 11,1 % (до $5,84 \pm 0,11$) ммоль/л; $p < 0,0001$). В групі контролю рівень ХС залишався таким же ($6,61 \pm 0,3$) ммоль/л; $p = 0,66$).

Об умовності атеросклеротичного процесу свідчувало відсутність значимого збільшення товщини КИМ до лікування, як у пацієнтів основної групи, так і у хворих контрольної групи — ($0,82 \pm 0,04$) і ($0,84 \pm 0,02$) мм відповідно. Дослідження товщини КИМ через 12 тижнів показало відсутність статистично значимих змін в обох групах ($0,816 \pm 0,039$) і ($0,85 \pm 0,003$) мм відповідно; $p > 0,05$).

Дослідження кровотоку в внутрічерепних судів показало статистично значиме ($p < 0,05$) збільшення лінійної швидкості кровотоку в середній мозговій артерії з двох сторін (с $71,43 \pm 2,76$) до ($77,0 \pm 2,55$) і с ($68,37 \pm 3,01$) до ($79,26 \pm 2,79$) см/с), а також в передній (с $55,1 \pm 4,42$) до ($67,87 \pm 4,17$) см/с) і задній (с $48,13 \pm 2,97$) до ($59,13 \pm 3,17$) см/с) мозгових артеріях на стороні змінених магістральних судів головного мозку. Слід зазначити, що вели-

чина лінійної швидкості по внутримозговим судам після 3 місяців терапії Симватином наблизилася до вікової норми, в порівнянні з контрольною групою, в якій реєстрували сповільнення лінійного кровотоку, як в основній групі до лікування.

Аналіз результатів дослідження показав, що під впливом терапії Симватином відбувається статистично значиме зниження периферического опору кровотоку в змінених магістральних судів головного мозку (загальної і внутрішньої сонних артеріях) — с $0,67 \pm 0,01$ до $0,49 \pm 0,04$ і с $0,6 \pm 0,01$ до $0,52 \pm 0,01$ відповідно. Саме ці суди частіше і більш значимо уражаються атеросклеротичним процесом, а той факт, що в них відбулися зміни під впливом симвастатину, ймовірно, свідчить про вибірковість дії препарату в найбільш «уязвимих» місцях, передположително за рахунок неліпідних властивостей статинів.

Той факт, що мінімальна доза Симватина (20 мг) викликала статистично значиме зниження рівня загального ХС за 3 місяці, дозволяє говорити про високу активність препарату. Слід зазначити, що всіма пацієнтами Симватин добре переносився, рівень трансаміназ крові впродовж лікування не досягав навіть двохкратного збільшення. Це підтверджує перспективність застосування Симватина в дозі 20 мг в якості ліпідокоригуючого препарату з мінімальними побічними ефектами і великим арсеналом плейотропних ефектів.

Ураховуючи незначительні (відсутність збільшення товщини КИМ і гемодинамічно значимих атеросклеротических змін стінки суду) початкові зміни в судів головного мозку у пацієнтів основної групи (приймавших Симватин), статистично достовірне покращення кровотоку в ряду судів (передня, середня і задня мозгові артерії), кровоснабжуючих головний мозок, зменшення периферического опору кровотоку (в басейні змінених загальної і внутрішньої сонних артерій), можна зробити висновок, що застосування симвастатину у пацієнтів з початковими проявами атеросклеротического ураження судів головного мозку є перспективним патогенетичним напрямком терапії даного виду патології.

Литература

1. Аронов Д.М. Лікування і профілактика атеросклерозу. — М.: Триада-Х, 2000. — 411 с.
2. Арутюнов Г.П. Статини і гострий коронарний синдром. Ми на порозі нового стандарту лікування // Серце. — 2002. — № 1. — С. 44—47.
3. Варакин Ю.Я. Гіполіпідемічна терапія в профілактиці ішемічного інсульту // Атмосфера. Неврн. болізни. — 2006. — № 3. — С. 2—6.
4. Варакин Ю.Я. Аторвастатин в профілактиці інсульту // Атмосфера. Неврн. болізни. — 2007. — № 1. — С. 26—30.
5. Варакин Ю.Я., Ощепкова Е.В. Кардіоневрологія і профілактика інсульту // Атмосфера. Кардіологія. — 2004. — № 4. — С. 1—5.
6. Готто А.М. Розвиток концепції дисліпідемії, атеросклерозу і серцево-судинних захворювань // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 17. — С. 18—23.
7. Дзяк Г.В., Ханюков А.А. Сторвас (аторвастатин) в лікуванні хворих з ішемічною болізню серця // Мистецтво лікування. — 2005. — № 8.
8. Довгалевський П.Я., Фурмає Н.В. Стабілізація атеросклеротическої бляшки — основа лікування гострого коронарного синдрому // Атмосфера. Кардіологія. — 2004. — № 3. — С. 6—10.

9. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Профилактика инсульта — новая область применения статинов // РМЖ.— 1997.— Т. 7, № 11.
10. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Мозговые инсульты: статины эффективны для вторичной профилактики // РМЖ.— 2007.— Т. 14, № 20.
11. Климов А.Н. Атеросклероз // Превентивная кардиология / Под ред. Г.И. Косицкого.— М., 1987.— С. 450—512.
12. Коваль Е.А. Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Therapia.— 2007.— № 3.— С. 36—40.
13. Кулес В.Г., Семенов А.В., Сычев Д.А. Клиническая фармакология atorvastatina // РМЖ.— 2007.— № 3.
14. Лагода О.В. Особенности структуры атеросклеротических бляшек сонных артерий и риск развития ишемического инсульта // Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта / Под ред. Д.Н. Джибладзе.— М., 2002.— С. 80—109.
15. Лякишев А.А. Применение статинов для лечения больных атеросклерозом // РМЖ.— 2000.— Т. 1.— № 1.— С. 8—15.
16. Мареев В.Ю. Сердечный гамбит: нужен ли компромисс для победы? // Здоров'я України.— 2006.— № 11—12.
17. Маршалл В.Д. Клиническая биохимия.— СПб., 2002.
18. Робинс С.Д. Коррекция липидных нарушений.— М., 2001.
19. Рудык Ю.С. Статины и сахарный диабет: данные доказательной медицины // Практична ангіологія.— 2007.— № 4 (09)— С. 17—26.
20. Руководство по профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой (AHA, ASA, AAN) // Практична ангіологія.— 2006.— № 2—3.
21. Смирнов А.А. По материалам XI Международного симпозиума по проблемам атеросклероза, проходившего в Париже с 5 по 9 октября 1997 г. // Лечащий врач.— 1998.— № 3.— С. 10—11.
22. Чазов Е.И. и др. // Клини. мед.— 1991.— № 3.— С. 7.
23. Чугунова Л.А. Инсульт и сахарный диабет 2 типа: место статинов в профилактике инсульта // Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета.— 2006.— Т. 2, № 2.
24. Amarenco P., Labreuche J., Lavallée P., Touboul P.J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. Systematic review and update meta-analysis // Stroke.— 2004.— Vol. 35.— P. 2902—2909.
25. Ambrose J.A., Martinez E.E. A new paradigm for plaque stabilization // Circulation.— 2002.— Vol. 105.— P. 2000—2004.
26. Armitage J. The safety of statins in clinical practice // Lancet.— 2007.
27. Badia X.B., Russo P., Attanasio E. A comparative economic analysis of simvastatin versus atorvastatin: results of the Surrogate Marker Cost-Efficacy (SMaC) study // Clin. Therap.— 1999.— Vol. 21 (10)— P. 1788—1796.
28. Bernick C., Katz R., Smith N.L. et al. for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group Statins and cognitive function in the elderly // Neurology.— 2005.— Vol. 5.— P. 1388—1394.
29. Bonetti P.O., Lerman L.O., Napoli C., Lerman A. Statins affects beyond lipid lowering — are they clinically relevant? // Eur. Heart J.— Vol. 24.— P. 225—248.
30. Clarke Waskell. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin // Drug Metab. Dispos.— 2003.— Vol. 31, N 1.— P. 53—59.
31. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial // Lancet.— 2004.— Vol. 364.— P. 684—696.
32. Crouse J.R. et al. Effects of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trail // JAMA.— 2007.— 297 (12)— P. 1344—1353.
33. Ebrahim S., Sung Y.-M., Ferrer R. et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study // BMJ.— 2006.— 333.— P. 22—25.
34. Laaksonen R. On the mechanisms of statin-induced myopathy // Clin Pharmacol Ther.— 2006.
35. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation a new drug-drug interaction // Circulation.— 2003.— 107 (1)— P. 32—37.
36. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke; systematic review and meta-analysis // BMJ.— 2003.— 326.— P. 1423—1429.
37. Lindenstrom E., Boysen G., Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study // BMJ.— 1994.— 309.— P. 11—15.
38. Mabuchi H. et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinol-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients // J. Atheroscler. Thromb.— 2005.— Vol. 12, N 2.— P. 111—119.
39. Martin G., Duez H., Blanquart C. et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I // J. Clin. Invest. 2001.— 107 (11)— P. 1423—1432.
40. Mukhtar R.Y., Reckless J.P. Statin-induced myositis: a commonly encountered or rare side effect // Curr. Opin. Lipidol.— 2005.— 16.— P. 640—647.
41. Neuhaus O., Strasser-Fuchs S., Fazekas F. et al. Statins as immunomodulators // Neurology.— 2002.— 59.— P. 990—997.
42. Notarbartolo A., Davi G., Averna M. et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 1995.— 15.— P. 247—251.
43. Ovbiagele B., Jeffrey L. Saver intensive statin therapy after stroke or transient ischemic attack. A Sparcling success? // Stroke.— 2007.— Vol. 38.— P. 1110—1112.
44. Paciaroni M., Hennerici M., Agnelli G., Bogousslavsky J. Statins and stroke prevention // Cerebrovasc. Dis.— 2007.— 24.— P. 170—182.
45. Paiva H., Thelen K.M., van Coster R. et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized controlled trial // Clin. Pharmacol. Ther.— 2005.— 78.— P. 60—68.
46. Prospective Studies Collaboration: Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke // Lancet.— 1995.— 346.— P. 1647—1653.
47. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease // N. Engl. J. Med.— 1999.— 340.— P. 115—126.
48. Sanossian N. et al. High-density lipoprotein cholesterol. An emerging target for stroke treatment // Stroke.— 2007.— Vol. 38.— P. 1104—1109.
49. Saw J., Steinhilb S.R., Berger P.B. et al. Clopidogrel for the reduction of events during observation investigators. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial // Circulation.— 2003.— 108 (8)— P. 921—924.
50. Sever P.S., Dahlof B., Poulter A. et al. ASCOT-LLA // Lancet.— 2003.— Vol. 361.— P. 1149—1158.
51. SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // N. Engl. J. Med.— 2006.— 355.— P. 549—559.

М.А. ТРИЩИНСЬКА, Ю.І. ГОЛОВЧЕНКО

Цереброваскулярна патологія і статини

На підставі даних вітчизняної та зарубіжної літератури, а також власних клінічних спостережень узагальнено відомості про перспективи застосування статинів при цереброваскулярній патології.

Ключові слова: цереброваскулярна патологія, ліпопротеїди крові, статини.

М.А. TRESHCHYNSKAJA, Yu.I. GOLOVCHENKO

Cerebrovascular pathology and statins

The information about the statins therapy and perspective of its application in cerebrovascular diseases was generalized on the background of analysis of the native and foreign literature and own clinical observations.

Key words: cerebrovascular diseases, lipoproteins of blood, statins.



В.В. ПОНОМАРЁВ, А.В. БОЙКО

5-я клиническая больница, Минск,
Республика Беларусь

Современный взгляд на диагностику и лечение вторичного паркинсонизма

Представлены результаты неврологического, нейропсихологического, нейрофизиологического (акселерометрия, Р-300) обследования и магнитно-резонансной томографии головного мозга 52 больных с вторичным паркинсонизмом (сосудистым, лекарственным, гидроцефальным и токсическим). Установлены особенности клинических проявлений и подходы к лечению каждой нозологической формы. С целью диагностики когнитивных нарушений целесообразно использовать тест батареи лобной дисфункции. Показаны преимущества акселерометрии для определения типа тремора. Установлено, что проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга является обязательным этапом диагностики вторичного паркинсонизма. В случае выявления нормотензивной гидроцефалии целесообразно как можно более раннее выполнение шунтирующих операций.

Ключевые слова: вторичный паркинсонизм, диагностика, лечение.

В настоящее время наблюдается бурный прогресс в области нейронаук. За последние 15 лет сделан ряд крупнейших открытий, связанных с оценкой изменений структуры и функции головного мозга, обусловленных развитием паркинсонизма. За эти достижения Арвиду Карлсону (Швеция), Полу Грингарду (США) и Эрику Канделу (США) в 2000 г. была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины. Именно эти открытия, а также накопленный клинический опыт позволили установить, что паркинсонизм представляет собой полиэтиологический клинический синдром, который проявляется сочетанием акинезии, ригидности, тремора и постуральной неустойчивости [2, 3].

За последние годы изменились представления о структуре паркинсонизма, выделены его новые нозологические формы, разработаны их диагностические критерии и современные подходы к лечению. Однако несмотря на то, что паркинсонизм относится к числу болезней, которые могут быть диагностированы на расстоянии, диагностические ошибки в распознавании паркинсонизма встречаются в 50—75 % случаев [6]. В настоящее время установлено, что наиболее частым проявлением

паркинсонизма является болезнь Паркинсона (БП); на ее долю приходится до 80 % всех случаев заболевания. У остальных больных имеют место вторичный, или симптоматический, паркинсонизм (10 %), и нейродегенеративные заболевания центральной нервной системы (10 %), при которых симптомы паркинсонизма являются лишь частью клинической картины [5].

Вторичный паркинсонизм (ВП) объединяет группу болезней, проявлением или осложнением которых является синдром паркинсонизма. Выделяют сосудистый, лекарственный, токсический, посттравматический, постэнцефалитический, опухолевый и гидроцефальный ВП [3]. Их причиной является воздействие на клетки черной субстанции различных внешних патогенных факторов (травмы, инфекции, интоксикации, гипоксии и др.). Хотя клинические проявления ВП схожи, врачебная тактика при лечении его отдельных форм существенно различается. Ошибочная диагностика приводит к запоздалому назначению дифференцированного лечения и неверному решению экспертных вопросов. При некоторых клинических формах ВП (опухолевая, гидроцефальная) задача невролога заклю-

чается в своевременном выявлении этой патологии и передаче таких пациентов нейрохирургу для проведения оперативных вмешательств.

Цель исследования — определение спектра клинических проявлений и анализ результатов параклинических обследований больных с вторичным паркинсонизмом.

Задачами исследования были: 1) клиническое и нейропсихологическое обследование больных с различными формами ВП; 2) проведение электрофизиологических исследований (когнитивных вызванных потенциалов и акселерометрии) для объективизации основных симптомов заболевания; 3) нейровизуализация (магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга) с целью определения очагового поражения и состояния желудочковой системы; 4) анализ динамики течения заболевания при проведении медикаментозной терапии и шунтирующих операций при гидроцефальном паркинсонизме (синоним: нормотензивная гидроцефалия (НТГ)).

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 52 пациента с ВП (38 мужчин и 14 женщин в возрасте от 19 до 79 лет). Распределение больных с ВП по нозологическим формам было следующим: сосудистый паркинсонизм — 33 пациента, лекарственный паркинсонизм — 9, гидроцефальный паркинсонизм — 8 и токсический паркинсонизм — 2.

Клиническое обследование пациентов осуществляли традиционно. При анализе неврологического статуса, помимо общепринятых показателей оценивали постуральную неустойчивость и апраксию ходьбы с помощью проб Тавенарда и «имитации езды на велосипеде». Когнитивные нарушения исследовали с применением нейропсихологических методик: краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) и батареи лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB). Когнитивные вызванные потенциалы изучали с помощью диагностического комплекса фирмы «НейроСофт» (Россия). При исследовании волны (P-300) пациентам предъявляли серийные случайные невербальные зрительные стимулы. Выбор целевого стимула осуществлялся нажатием кнопки. Регистрировали сигналы, производимые стимулами длительностью до 550 мс, при помощи накожных отводящих электродов, частота подачи стимула 1 раз в 1 с. За волну P-300 принимали максимальный позитивный компонент с латентностью меньше 300 с.

Объективизация тремора проведена при помощи акселерометров типа ADXL103. Для перевода электрических сигналов, получаемых при движении датчиков, в цифровые и их ввода в компьютер применен внешний аналогово-цифровой преобразователь ADCS5K-12—8, подключенный к COM-порту компьютера. С целью обработки цифровых

данных и получения Фурье спектра использовали программу «OriginPro7.0». Датчики прикрепляли к проксимальной фаланге большого пальца кисти. При регистрации тремора покоя пациент сидел на стуле, кисти свободно лежали на коленях. Постуральный тремор фиксировали при вытянутых вперед руках. Каждый вид тремора регистрировали в течение 32 с. Все больные осматривались окулистом с оценкой состояния глазного дна. Выполняли МРТ головного мозга на аппарате «Vista Polaris» (США) с напряжением магнитного поля 1 Тл. По показаниям проводили люмбальную пункцию, оценивали давление цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), определяли белок и клеточный состав, выполняли диагностическую пробу с выведением 20—50 мл ЦСЖ («tap» тест).

Результаты и обсуждение

Сосудистый паркинсонизм с одинаковой частотой встречался у мужчин и женщин. Средний возраст начала болезни составил $(65,2 \pm 3,4)$ года. У всех обследованных больных имелся один или несколько факторов риска цереброваскулярной патологии: артериальная гипертензия, атеросклероз брахиоцефальных и (или) мозговых сосудов, сахарный диабет и ожирение. В 13 случаях в анамнезе был инфаркт мозга с обратимой либо резидуальной неврологической симптоматикой.

Развитие сосудистого паркинсонизма наблюдали в трех вариантах: 1) после перенесенного инсульта (10 пациентов); 2) подострый или хронический прогресс (17); 3) рецидив (6). Клинические проявления сосудистого паркинсонизма характеризовались акинезией, чаще симметричным повышением мышечного тонуса с его преобладанием в ногах, нерезким дрожанием рук в покое, шаркающей походкой, ранним развитием постуральной неустойчивости, положительной пробой Тавенарда. Проба «имитации езды на велосипеде» была отрицательной.

Кроме паркинсонизма, в неврологическом статусе отмечали псевдобульбарный и (или) стволово-вестибулярный синдром, пирамидные знаки. Когнитивные нарушения были умеренно выражены и характеризовались снижением показателей при выполнении тестов MMSE (9—20 баллов) и FAB (8—12 баллов). На глазном дне у всех больных отмечали явления ангиопатии. При акселерометрии регистрировали симметричный ритмичный тремор конечностей в состоянии покоя, преимущественно кистей рук, низкой амплитуды (80—240 Ед) и частоты (3,8—5,4 Гц).

При МРТ головного мозга регистрировали умеренное симметричное расширение желудочковой системы и субарахноидальных пространств на конвексе с явлениями лейкоареоза (рис. 1) и/или очагами пониженной плотности с локализацией в области базальных ганглиев, таламусе, лобных долях. Результаты «tap» теста были сомнительные либо отрицательные.



Рис. 1. МРТ головного мозгу хворого С., 69 лет, с диагнозом сосудистый паркинсонизм: перивентрикулярно отмечаются зоны лейкоараоза

После установления диагноза всем обследованным пациентам проведена комплексная терапия с включением антиоксидантов (Актовегин, Эмоксипин), ноотропов (Луцетам, пирацетам), вазоактивных средств, нейропротекторов. Среди противопаркинсонических средств наиболее предпочтительным оказалось назначение дофаминовых агонистов (Мирапекс, Проноран). Эффективность препаратов леводопы была не высока.

Лекарственный паркинсонизм чаще встречается у женщин. Средний возраст начала болезни составил $42,3 \pm 10,2$ года. Все пациенты ранее наблюдались психиатром с назначением различных нейролептиков. Симптомы лекарственного паркинсонизма развивались в течение нескольких дней или месяцев, носили двусторонний характер с выраженной акинезией при нормальном или повышенном мышечном тоне. У 6 больных наблюдался кинетический тремор конечностей. В 5 случаях отмечена комбинация этих симптомов со своеобразными вариантами психомоторного возбуждения: акатизией или непроизвольными движениями (миоклониями, дисторзией языка, цервикальными дистониями).

Диагностическим признаком лекарственного паркинсонизма был регресс симптомов после отмены нейролептика в течение нескольких недель или месяцев (при применении препаратов пролонгированного действия). Когнитивные нарушения у этих пациентов не были выражены, тест MMSE они выполняли успешно (26—30 баллов). В 3 случаях были сниженными показатели теста FAB (9—11 баллов). При акселерометрии выявлен асимметричный среднеамплитудный поструральный и кинетический тремор конечностей с частотой 4,6—5,8 Гц и амплитудой 180—420 Ед. Изменений на

глазном дне не отмечено. При МРТ головного мозга наблюдали нерезкую симметричную сообщающую гидроцефалию без признаков очагового поражения мозга.

Лечение лекарственного паркинсонизма начинали с отмены вызвавшего его препарата, назначения Циклодола или амантадина с одновременным введением антиоксидантов (Эмоксипин, Актовегин) и нейропротекторов (Глиатилин). Препараты леводопы были неэффективны. Согласно нашему опыту, в тяжелых случаях позитивный результат получали при назначении инфузионного раствора препарата ПК-Мерц в дозе 500 мл внутривенно капельно в течение нескольких дней.

НТГ чаще встречалась у мужчин. Средний возраст начала заболевания составил $55,7 \pm 13,4$ года, а его длительность — $(2,37 \pm 1,2)$ года. У 7 больных имела место идиопатическая, у одного — врожденная форма НТГ. Неврологические нарушения у всех больных характеризовались классической триадой Хакима—Адамса.

Основным клиническим проявлением заболевания было изменение походки типа «прилипания стоп к полу», затруднение при отрывании ног, укорачивание шага, замедление темпа движений и инициации ходьбы, наблюдались частые падения и приставной шаг при поворотах, повышался тонус в ногах по пластическому типу. Характерными особенностями НТГ были быстрое развитие поструральной неустойчивости, отсутствие других проявлений паркинсонизма верхней части тела (амимия лица, акинезия, повышение мышечного тонуса, тремор покоя рук) и свободная имитация ходьбы либо езды на велосипеде в положении лежа. Когнитивные нарушения у 5 больных характеризовались выраженным снижением памяти преимущественно на текущие события, затруднением и обеднением мышления, апатией, низкими показателями при выполнении тестов MMSE (10—19 баллов) и FAB (8—10 баллов), что указывало на тотальную деменцию. У 3 пациентов клинически когнитивные нарушения не были выражены, тест MMSE они выполняли успешно (28—30 баллов), однако у них были снижены показатели выполнения теста FAB (10—14 баллов), что характерно для лобной деменции. Тазовые расстройства выявлялись только при целенаправленном расспросе у больных или их родственников и характеризовались частыми императивными позывами на мочеиспускание. В исследуемой группе больные не предъявляли жалоб на головную боль гипертензионного характера.

При использовании методики когнитивных вызванных потенциалов отмечали значительное удлинение латентного периода P-300 и изменение величины и формы волны, что подтверждало имеющиеся когнитивные нарушения. При акселерометрии спектр тремора не был зарегистрирован. При осмотре окулистом острота зрения не была снижена и признаков застоя дисков зрительных

нервов не отмечено. В 4 случаях на глазном дне выявлено расширение вен, расцененное как проявление гипертензивной ангиопатии (больные страдали артериальной гипертензией). При МРТ головного мозга у всех больных отмечено резкое расширение желудочковой системы, особенно боковых желудочков (вентрикуломегалия), с характерным изображением в виде «бабочки», в то же



Рис. 2. МРТ головного мозга больного Г., 66 лет, с диагнозом НТГ: выраженное расширение желудочковой системы, минимальное расширение корковых борозд, в просвете бокового желудочка — действующий вентрикулоюгулярный шунт



Рис. 3. МРТ головного мозга больного А., 19 лет, с диагнозом токсический (героиновый) паркинсонизм: в проекции бледного шара выявляются массивные симметричные очаги сниженной плотности

время корковые борозды оставались в пределах нормы или были незначительно расширены (рис. 2). При выполнении люмбальной пункции ликворное давление, как правило, не изменялось или было незначительно повышенным. Состав ЦСЖ чаще был в норме, только в двух случаях отмечен незначительный лимфоцитарный плеоцитоз.

Характерными для НТГ были результаты «тар» теста. У всех больных после выведения 20—50 мл ЦСЖ наблюдали умеренный либо значительный регресс всех клинических проявлений НТГ на срок до 24 ч. После установления диагноза в нейрохирургическом отделении выполнены операции по наложению вентрикулоюгулярного шунта (3 случая) и эндоскопическому проколу III желудочка (1). Остальным больным проведена комплексная консервативная терапия с назначением мочегонных, противопаркинсонических средств (Мидантан, Проноран), Акатинола мемантина, антиоксидантов, гипербарической оксигенации, транскраниальной магнитной стимуляции.

Токсический паркинсонизм отмечен у мужчины 19 лет после наркотического отравления героином и женщины 38 лет после отравления угарным газом. В обоих случаях в неврологическом статусе преобладали повышение мышечного тонуса в конечностях и выраженная гипокинезия, отмечены хореоатетодные и дистонические гиперкинезы конечностей и головы. Клиническая картина у больного с отравлением героином дополнялась симптомами полиорганной недостаточности (поражением печени, поджелудочковой железы, легких), развитием пролежней. При проведении МРТ головного мозга у этого больного выявлено массивное симметричное поражение базальных ганглиев, преимущественно бледного шара (рис. 3).

Другие формы ВП (постэнцефалитический, посттравматический, опухолевый) в наших наблюдениях не встретились.

Полученные нами результаты совпадают с мнением большинства исследователей о том, что сосудистый паркинсонизм преобладает среди проявлений ВП. Многолетняя дискуссия, посвященная его диагностике, привела к отказу от крайних точек зрения в виде полного отрицания сосудистого паркинсонизма с одной стороны, и к избыточной диагностике — с другой [3]. Признано, что наличие у больных с паркинсонизмом артериальной гипертензии или атеросклероза мозговых сосудов является важным, но недостаточным условием для диагностики сосудистого паркинсонизма [6]. К настоящему времени разработаны диагностические критерии сосудистого паркинсонизма [14]:

- взаимосвязь между течением цереброваскулярной недостаточности и динамикой паркинсонизма;
- дебют заболевания с нарушением походки и постуральных расстройств (затруднение инициации движения, про-, ретро- и латеропульсии);

- наличие симптомов, свидетельствующих о диффузной сосудистой патологии головного мозга (поражение других структур мозга, чаще пирамидной или мозжечковой системы);
- преобладание акинетической и ригидной форм заболевания, преимущественное поражение нижней половины тела;
- более быстрое прогрессирование или ступенчатое развитие симптомов паркинсонизма;
- наличие ишемических очагов при нейровизуализации (инфаркты в стратегически важных для паркинсонизма зонах (базальные ганглии, лобные доли, таламус, ствол мозга));
- низкий эффект от применения препаратов леводопы.

Эпидемиологические исследования с использованием строгих диагностических критериев выявили, что частота сосудистого паркинсонизма составляет только 3—6 % от общего количества случаев паркинсонизма [5]. В лечении этой патологии нет четко прописанных схем терапии. Используют весь спектр медикаментозной терапии с целью предупреждения дальнейшего сосудистого повреждения мозга, коррекции основных факторов риска цереброваскулярной патологии. Эффективность основных противопаркинсонических средств при сосудистом паркинсонизме невысока [2].

Первые описания лекарственного паркинсонизма после приема фенотиазина, бутирофенона и резерпина (*drug-induced parkinsonism*) появились в 1952 г. [3]. В последующем, в связи с широким использованием в клинической практике антипсихотических средств, количество таких пациентов возросло. По данным Э.И. Богданова и З.И. Заляловой [1], лекарственный паркинсонизм развивается у 15—60 % лиц, принимающих нейролептики. Его причиной является блокада дофаминовых рецепторов преимущественно в nigrostriарной системе, вызванная избирательным действием данных препаратов. Подобный эффект может также вызывать длительный прием блокаторов кальциевых каналов, Церукала, Прозака и др. [3]. Установлено, что клинические проявления лекарственного паркинсонизма напоминают БП, особенно в случаях развития гемипаркинсонизма. При проведении дифференциальной диагностики с БП следует учитывать анамнестические сведения о предшествующем (за 2—4 недели) лечении нейролептиками; более высокую скорость нарастания симптомов; молодой возраст; кинетический тип тремора; распределение симптомов по оси тела; другие нейролептические признаки; обратное развитие симптомов после отмены препарата [2]. Диагностическая значимость последнего признака дискутируется. По мнению В.Л. Голубева и соавт. [3], регресс всех симптомов после отмены препарата наблюдается не во всех случаях. Следует также учитывать случаи, когда нейролептики способствуют более раннему проявлению БП, протекаю-

щей до этого на субклиническом уровне, что встретилось и в наших наблюдениях.

Среди больных с НТГ преобладали лица с идиопатической формой, и лишь у одной больной заболевание носило вторичный (врожденный) характер. Клинические проявления у обследованных пациентов с НТГ были аналогичны ранее описанным в литературе [7, 8, 13]. Как и большинством исследователей, нами отмечено, что своеобразное нарушение походки преобладает в клинической картине заболевания, являясь на первых этапах единственным проявлением НТГ. Наличие «шаркающей» походки и изолированное повышение мышечного тонуса в ногах по пластическому типу стали причиной названия НТГ и сосудистого паркинсонизма «паркинсонизмом нижней части тела». Преобладание неврологической симптоматики в ногах при этой патологии объясняют тем, что пирамидные пути, связывающие кору головного мозга с нижними конечностями, располагаются медиально около стенок боковых желудочков, а пути к верхним конечностям — латерально [4]. Когнитивные нарушения на ранних стадиях НТГ не выражены, поэтому MMSE как наиболее распространенная скрининговая нейропсихологическая методика для диагностики деменции может дать отрицательные результаты. Для диагностики когнитивных нарушений при НТГ, по нашему опыту, целесообразно использовать FAB, позволяющую выявить деменцию подкоркового типа.

Вызывает интерес механизм расширения желудочковой системы при НТГ. По мнению большинства авторов, развитие вентрикуломегалии обусловлено внутрижелудочковым давлением ЦСЖ, объемом желудочков, снижением упругости стенок желудочков, повышением амплитуды пульсации ЦСЖ или нарушением ее всасывания [9, 11, 12]. Воздействие расширенных желудочков на паренхиму мозга вызывает сдавление сосудов в перивентрикулярных областях, что ведет к возникновению вторичных ишемических очагов и лейкоареозису [13]. В случае врожденной гидроцефалии вследствие перинатальной патологии головного мозга и мозговых оболочек эта патология может длительно не проявляться клинически, манифестируя под влиянием комплекса внешних факторов [4].

В качестве консервативной терапии НТГ с дегидратирующей целью назначают Диакарб или фуросемид, однако их эффективность невысока. Для коррекции когнитивных нарушений, по нашему опыту, обосновано назначение Акатинола мемантина, являющегося селективным антагонистом NMDA-рецепторов. В отличие от БП при НТГ мы не наблюдали значимого эффекта от применения амантадина и дофаминовых агонистов. Основным методом лечения НТГ является выполнение операций с наложением вентрикулоюгулярного или вентрикулоперитонеального шунта. По мнению

большинства авторов, успех операции тем выше, чем раньше установлен диагноз [11, 12]. Значительное улучшение после операции отмечено у 20—30 % больных, у остальных результаты незначительны либо отсутствуют. Частота осложнений таких операций составляет 10 % [12]. В наших наблюдениях лучшие результаты после шунтирования отмечены у больных с длительностью заболевания менее 1 года. Методом выбора нейрохирургического вмешательства при НТГ может быть эндоскопический прокол III желудочка. По данным М. Gangemi и соавт. [10], частота хороших результатов подобных операций достигает 72 %, а риска послеоперационных осложнений — 4 %.

Токсический паркинсонизм нам встретился в единичных наблюдениях после отравления героином и угарным газом. В России с конца 80-х годов увеличивается количество подобных больных после употребления высокотоксичных марганецсодержащих суррогатных наркотиков. Н.В. Федорова и соавт. в 2005 г. сообщили о результатах клинического обследования 29 больных [7]. Кроме того, токсический паркинсонизм может возникнуть на производстве (у шахтеров, работников горно-обогатительной или химической промышленности), при отравлении в быту либо вследствие криминальных целей (попытка убийства или самоубийства), после экзогенных интоксикаций марганцем, углеродом, серой, таллием, метанолом [7]. Наличие марганца в составе героина обуславливает сходство клинической картины токсического паркинсонизма с хронической марганцевой интоксикацией. Причинами избирательного накопления ионов марганца в базальных ганглиях являются

высокое содержание окислительных ферментов, которое способствует образованию ионов токсичного Mn^{3+} , повышенная выработка и разрушение дофамина.

Клиническая картина токсического паркинсонизма отличается от БП наличием гипокинезии и ригидности, преобладающих в аксиальных и проксимальных отделах, а также крупноамплитудного постурального дрожания конечностей и быстрым нарастанием постуральной неустойчивости. После прекращения введения препарата неврологические нарушения могут продолжать прогрессировать, затем наступает стабилизация и частичный или полный регресс симптомов. Прогноз зависит от стажа наркомании.

Лечение токсического паркинсонизма проводят в трех направлениях: прекращение контакта с ядовитым веществом, активная дезинтоксикация (форсированный диурез), введение комплексонов (унитиол, тетацин кальция) [7].

Выводы

Таким образом, ВП объединяет гетерогенную группу болезней, различающихся по этиологии и патогенезу. Синдром паркинсонизма при каждом из этих заболеваний имеет свои клинические особенности. Для диагностики когнитивных нарушений целесообразно применять методику FAB. Существенную помощь в диагностике типа тремора оказывает акселерометрия. Проведение МРТ головного мозга является обязательным условием диагностики отдельных клинических форм ВП. В случае выявления НТГ целесообразно как можно более раннее выполнение шунтирующих операций.

Литература

1. Богданов Э.И., Залялова З.И. Клинические проявления и МРТ особенности лекарственного паркинсонизма // IX Всероссийский съезд неврологов.— Ярославль, 2006.— 128 с.
2. Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно.— М., 2005.— Т. 1.— С. 137—139; Т. 2.— 153 с.
3. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма.— М., 2000.— С. 92—97.
4. Дамулин И.В., Орышич Н.А., Иванова Е.А. Нормотензивная гидроцефалия // Неврол. журн.— 1999.— № 6.— С. 51—56.
5. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма // Журн. невропат. и психиатр.— 2003.— № 2.— С. 54—60.
6. Пономарёв В.В., Фурсова Л.А. Вторичный паркинсонизм: Метод. рекомендации.— Мн., 2005.— 28 с.
7. Фёдорова Н.В., Исмаилова Т.Ф., Амосова Н.А. и др. Токсическая энцефалопатия, вызванная употреблением суррогатных наркотиков, содержащих марганец: особенности клинической картины и диагностики // Неврол. журн.— 2005.— № 3.— С. 17—21.
8. Fraser J.J., Fraser C. Gait disorder is the cardinal sign of normal pressure hydrocephalus: a case study // J. Neurosci. Nurs.— 2007.— Vol. 39, N 3.— P. 132—134.
9. Gallia G.L., Rigamonti D., Williams M.A. The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus // Nat. Clin. Pract. Neurol.— 2006.— Vol. 2, N 7.— P. 375—381.
10. Gangemi M., Maiuri F., Buonamassa S. et al. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus // Neurosurgery.— 2004.— Vol. 55, N 1.— P. 129—134.
11. Philippon J. Normal pressure hydrocephalus // Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.— 2005.— Vol. 3, N 1.— P. 53—61.
12. Tsakanis D., Relkin N. Normal pressure hydrocephalus // Semin. Neurol.— 2007.— Vol. 27, N 1.— P. 58—65.
13. Vacca V. The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus // J. Neurosci. Nurs.— 2007.— Vol. 39, N 2.— P. 107—111.
14. Zilmans J.C., Daniel S.E., Hughes A.J. et al. Clinicopathological investigations of vascular parkinsonism including clinical criteria for diagnosis // Mov. Disord.— 2004.— N 19.— P. 630—640.

В.В. ПОНОМАРЬОВ, А.В. БОЙКО

Сучасний погляд на діагностику і лікування вторинного паркінсонізму

Представлено результати неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного (акселерометрія, Р-300) обстеження і магнітно-резонансної томографії головного мозку 52 хворих із вторинним паркінсонізмом (судинним, лікарським, гідроцефальним і токсичним). Встановлено особливості клінічних виявів і підходи до лікування кожної нозологічної форми. З метою діагностики когнітивних порушень доцільно використовувати тест батареї лобової дисфункції. Показано переваги акселерометрії для визначення типу тремору. Встановлено, що проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку є обов'язковим етапом діагностики вторинного паркінсонізму. У випадку виявлення нормотензивної гідроцефалії доцільно якомога більш раннє виконання шунтуючих операцій.

Ключові слова: вторинний паркінсонізм, діагностика, лікування.

V.V. PONOMARJOV, A.V. BOJKO

The up-to date notion of the secondary parkinsonism diagnosing and treatment

The results of neurological, neuropsychological, neurophysiological examinations and cerebral magnetic resonance tomography of 52 patients with the secondary parkinsonism are presented. The peculiarities of clinical manifestations and ways of treatment of each nosological form have been determined. In order to diagnose the cognitive impairments it is rationally to use the frontal assessment battery test. The advantage of accelometry usage in the tremor type determination is described. It has been found out that the magnetic resonance tomography is obligatory for the secondary parkinsonism diagnosing. It is rationally to use shunt operations earlier in case of normotensive hydrocephaly.

Key words: secondary parkinsonism, diagnostics, treatment.



В.І. ЦИМБАЛЮК, В.М. ЖДАНОВА,
М.В. СПИРИДОНОВА, О.В. ТРИБЕЛЬ

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова»
АМН України, Київ

Лікування хворих з нейропатією лицьового нерва, ускладненою нервово-м'язовою контрактурою

Мета — вивчити ефективність ультрафонофорезу Мідокалму в комплексному лікуванні хворих з нейропатією лицьового нерва, ускладненою нервово-м'язовою контрактурою.

Матеріали і методи. Комплексне лікування із застосуванням ультрафонофорезу Мідокалму проводили 42 хворим (27 жінкам, 15 чоловікам) віком від 7 до 63 років. Контрольну групу становили 29 пацієнтів, порівнянних за рівнем ураження, віком, тривалістю нейропатії лицьового нерва, яких лікували без застосування запропонованого методу.

Результати. Повне відновлення функції лицьового нерва в основній групі відзначено у 31 (81,6 %) хворого, в контрольній — у 11 (64,7 %).

Висновки. Застосування ультрафонофорезу Мідокалму сприяє повнішому відновленню функції лицьового нерва у разі нейропатій, ускладнених розвитком нервово-м'язової контрактури. Результати об'єктивного обстеження підтверджують позитивну динаміку відновлення функції лицьового нерва. Запропонований спосіб лікування слід застосовувати в неврологічній, фізіотерапевтичній практиці при реабілітації хворих з нейропатіями лицьового нерва, ускладненими розвитком нервово-м'язової контрактури.

Ключові слова: лицьовий нерв, нейропатія, відновне лікування, ультразвукова терапія, Мідокалм.

Нейропатія лицьового нерва лишається однією з актуальних проблем неврології, фізіотерапії та реабілітації хворих, а також важливою соціальною проблемою. Вона зустрічається у 25 осіб на 100 000 населення [8, 10, 14]. Незважаючи на широкий арсенал застосовуваних медикаментозних та фізіотерапевтичних засобів, а також мікрохірургічних втручань, результати лікування хворих з цією патологією залишаються незадовільними [1—3, 9, 13, 18]. Повне відновлення функції лицьового нерва при використанні традиційних способів лікування спостерігається у 40—60 % хворих, у решти пацієнтів відновлення неповне. У 20,8—32,2 % (за даними різних авторів) хворих виникає постневрیتیчна контрактура м'язів [7, 12, 16].

У разі неускладнених парезів м'язів успішно застосовують низку лікувальних фізичних факторів [5, 11, 18]. У ранній період прояву нейропатії та на стадії формування контрактури призна-

чення деяких фізичних факторів, а також використання неадекватних методик та дозувань може спровокувати появу або прискорити розвиток контрактури, посилити ступінь її вираженості. При лікуванні контрактур застосування їх дуже обмежене. На сьогодні відсутні ефективні методики лікування нервово-м'язових контрактур. Із фізіотерапевтичних методів застосовують ультрафонофорез трилону Б, теплові процедури (парафін-озокеритові аплікації, грязелікування), лазеротерапію, масаж та кріомасаж тощо [4, 6, 12, 17].

Мета дослідження — вивчення ефективності ультрафонофорезу Мідокалму в комплексному лікуванні хворих з нейропатією та розроблення нової методики лікування нейропатії лицьового нерва, ускладненої наявністю синкінезій, та хронічних форм порушень функції лицьового нерва, ускладнених нервово-м'язовою контрактурою м'язів, що сприятиме скороченню термінів лікування та відновленню функції лицьового нерва.

Матеріали і методи

Під нашим наглядом перебував 71 хворий з нейропатією лицьового нерва віком 7—63 років. Чоловіків було 28 (39,4 %), жінок — 43 (60,6 %). У всіх хворих спостерігали однобічне ураження лицьового нерва: правобічна локалізація — у 26, лівобічна — у 45. Давність захворювання становила від 1,5 місяця до 2 років.

Пацієнтів було розподілено на дві групи: основну та контрольну. До основної групи ввійшли 42 хворих, яких лікували згідно з розробленою нами методикою. В контрольній групі (29 пацієнтів) лікування проводили з використанням базового курсу. За тривалістю захворювання, вираженістю клінічних проявів, співвідношенням чоловіків та жінок, віком групи були порівнянними. Всі хворі скаржилися на відчуття стягування м'язів, замружування ока під час їди, підтягування куточка рота при спробі заплющити очі.

Пацієнтам проводили базовий курс лікування, що передбачав призначення медикаментозної терапії та фізіотерапевтичних процедур, а також лікувальної фізкультури. Основу медикаментозної терапії становили судинні препарати, препаратів, що поліпшують метаболічні процеси, вітамінотерапія, міорелаксанти (Мідокалм). Комплекс фізіотерапевтичних процедур включав: ультразвукову терапію на уражену половину обличчя та завушну ділянку, магнітолазеротерапію, парафін-озокеритові аплікації, масаж та самомасаж. Пацієнтів навчали методики самомасажу обличчя, що включала самомасаж щічного м'яза шляхом введення великого пальця пацієнта в порожнину рота та виконання розминання і розтягування щічного м'яза. Лікувальну фізкультуру проводили за індивідуальними програмами, з виконанням вправ на розслаблення, вимову окремих звуків та слів, мимічних рухів. Після засвоєння методики хворим рекомендували виконувати вправи самостійно декілька разів на день протягом 20—30 хв перед дзеркалом з метою моделювання конкретних рухів, необхідних для повноцінної миміки.

В основній групі хворим проводили ультрафонофорез Мідокалму: на шкіру ураженої половини обличчя та завушну ділянку наносили суміш, що складалася з Мідокалму та вазеліну в рівних частинах. Процедури виконували хворим у положенні лежачи, за лабільною методикою, легко притискаючи голівку ультразвукового випромінювача до шкіри обличчя та завушної ділянки і здійснюючи кругові та повздовжні плавні рухи. Потужність ультразвукового випромінювання становила 0,2—0,4 Вт/см² у постійному режимі. Тривалість процедури — 8—10 хв. Курс лікування проводили протягом 10—15 днів з перервою на вихідні.

Результати та обговорення

Позитивні результати лікування спостерігали в усіх хворих основної та контрольної груп. Однак пози-

тивної динаміки в основній групі досягли у 31 (81,6 %) хворого, тоді як у контрольній групі — у 11 (64,7 %).

Хронічний період дисфункції лицьового нерва з наявністю нервово-м'язової контрактури у нейрохірургічних та неврологічних хворих є найбільш показовим при оцінці ефективності лікування із застосуванням ультрафонофорезу Мідокалму, оскільки в цьому випадку не може бути мови про самовилікування, тим більше що методи, які раніше застосовували для лікування, були зазвичай мало- чи взагалі неефективними.

Порушення іннервації мимічної мускулатури спричиняє вазомоторні та обмінно-дистрофічні зміни у м'язах, які зумовлюють появу патологічних синкінезій, що можуть ускладнитися розвитком нервово-м'язових контрактур. У хронічний період переважають дегенеративно-дистрофічні явища, що супроводжуються якісними змінами у нервово-м'язовому апараті та утворенням зрощень з елементів сполучної тканини. Це стало підставою для призначення Мідокалму.

Мідокалм — толперизону гідрохлорид — міорелаксант, що використовується при захворюваннях нервової системи дегенеративного та запального генезу. Відповідно до хімічної структури толперизону гідрохлорид виявляє мембраностабілізуючу дію щодо нейронів, експериментально доведена на ізольованих нервах. Важливою характеристикою Мідокалму є відсутність седативної дії, звикання та синдрому відміни. Препарат селективно діє на підвищений м'язовий тонус, не впливаючи на нормальні сенсорні та рухові функції центральної нервової системи, зокрема на довільні рухи та координацію рухів. М'язовий спазм супроводжує дегенеративні та запальні захворювання і характеризується мимовільним скороченням м'язів. М'язовий спазм є показанням для призначення міотонолітиків — препаратів, що знижують м'язовий тонус. Мідокалм також поліпшує кровопостачання в ішемізованих ділянках за рахунок зниження підвищеного м'язового тону та прямої вазодилатації [15, 19, 20].

Ефект лікування клінічно виявлявся у зменшенні, а в подальшому — у зникненні підтягування куточка рота при заплющенні очей та замружування ока під час їди, збільшенні ширини очної щілини, появі симетрії обличчя. Результати об'єктивного обстеження підтвердили позитивну динаміку відновлення функції лицьового нерва. Першими ознаками поліпшення вважали зменшення гіпертону щічного м'яза та зниження його пальпаторної щільності. Після курсів лікування термографічне дослідження виявило відновлення симетричності розподілу температури на шкірі обличчя. Електронейроміографічне обстеження свідчило про зменшення, а в подальшому — про зникнення постстимуляційної активності при отриманні М-відповіді в m. zygomaticus, m. orbicularis oris. Наявна на початок лікування у хворих спонтанна активність

м'язових волокон у вигляді потенціалів фібриляцій та фасцикуляції регресувала у 31 (81,6 %) пацієнта основної групи та в 11 (64,7 %) — контрольної, що свідчило про відновлення функції лицьового нерва. Таким чином, позитивна клінічна динаміка і результати об'єктивного обстеження підтверджують ефективність застосування ультрафонофорезу Мідокалму.

Запропонований спосіб лікування слід використовувати в неврологічній та фізіотерапевтичній практиці при лікуванні хворих з порушенням функції лицьового нерва, ускладненим розвитком нерво-м'язової контрактури.

Для ультразвуку та ультрафонофорезу лікарських засобів характерний виражений ефект післядії, тому результати лікування через 1,0—1,5 місяця є кращими, ніж безпосередньо після закінчення курсу терапії. Повторні курси можна призначати через 1,5—2,0 місяці.

Приклад 1. Хворий А., 26 років, звернувся зі скаргами на асиметрію обличчя, відчуття стягування та посмикування м'язів правої половини обличчя при замружуванні правого ока, особливо під час їди та розмови. Хворіє два роки, коли після переохолодження з'явився парез мимічних м'язів правої половини обличчя. Проведені в стаціонарі та амбулаторно курси лікування виявилися малоефективними, з'явилися синкінезії. Об'єктивно: обличчя асиметричне, згладжена права носо-губна складка, неможливо активно замружити праве око, одночасно із закриттям ока підтягується верхня губа, спостерігаються спонтанні м'язові скорочення. Результати електронейроміографії: наявність постстимуляційної активності при отриманні М-відповіді переважно в *m. zygomaticus*, *m. orbicularis oris*, наявність спонтанної активності м'язових волокон у вигляді потенціалів фібриляцій та фасцикуляції. Хворому було проведено комплекс відновного лікування із застосуванням ультрафонофорезу Мідокалму. В ході лікування стан хворого поліпшився, зменшилися синкінезії, з'явилися зморшки на правій половині лоба при наморщуванні, зникла асиметрія правої носо-губної складки, зменшилося відчуття стягування м'язів правої половини обличчя. Хворого оглянуто через 6 тижнів після курсу лікування. Динаміка відновлення функції лицьового нерва позитивна. Збільшився об'єм активних рухів мимічної муску-

латури, зник лагофталм, з'явилися рухи при посмішці, оскалі зубів.

Приклад 2. Хвора Г., 39 років, звернулася з приводу наслідків перенесеного гострого порушення мозкового кровотоку за геморагічним типом, операції видалення внутрішньомозкової гематоми та кавернозної ангиоми правої половини мосту, нейропатії відвідного та лицьового нервів. Скарги на асиметрію обличчя, відчуття стягування та посмикування м'язів правої половини обличчя при замружуванні очей, лагофталм 12 мм, скривлення обличчя, двоїння перед очима при погляді прямо та вправо, глухоту на праве вухо. Об'єктивно: обличчя асиметричне, згладжуваність правої носо-губної складки, неможливість закрити праве око, синкінезії при заплющенні очей, праве очне яблуко не доводить назовні, відсутній правий надбрівний та мигальний рефлекс, крупнорозмашистий ністагм при погляді вправо. Проведено 2 курси відновного лікування із застосуванням ультрафонофорезу Мідокалму. В результаті лікування об'єм рухів правого очного яблука став повним, обличчя симетричне, збільшився обсяг активних рухів мимічної мускулатури, зник лагофталм, з'явилися рухи при наморщуванні лоба, посмішці, синкінезії відсутні. Хвору оглянуто через 8 тижнів після останнього курсу лікування. Динаміка відновлення функції правого лицьового нерва позитивна. Збільшився об'єм активних рухів мимічної мускулатури: повністю закриває праве очне яблуко при заплющенні очей, краще посміхається, з'явилися рухи при оскалі зубів, синкінезії відсутні.

Висновки

Ультрафонофорез Мідокалму сприяє відновленню функції лицьового нерва за наявності початкових симптомів розвитку нерво-м'язової контрактури.

Ультрафонофорез Мідокалму є ефективним способом лікування хронічних форм нейропатії лицьового нерва, ускладненої нерво-м'язовою контрактурою.

Результати об'єктивного обстеження підтвердили позитивну динаміку відновлення функції лицьового нерва, що дає підстави рекомендувати використання запропонованого способу лікування нейропатії лицьового нерва, ускладненої нерво-м'язовою контрактурою, в неврологічній та фізіотерапевтичній практиці.

Література

1. Борисенко О.Н., Сушко Ю.А., Сребняк І.А., Гудков В.В. Хирургическое восстановление лицевого нерва // Пластична реконструктивна хірургія.— 2004.— № 2.— С. 32—33.
2. Гайворонский А.В., Тепышева Н.В., Кришталь Е.С. Парез лицевого нерва при герпетической инфекции (синдром Ханта) // Журн. вушних, носових і горлових хвороб.— 2005.— № 4.— С. 84—85.
3. Гайворонский А.В., Тепышева Н.В. Результаты лечения пациентов с синдромом лицевого нерва отогенной этиологии // Журн. вушних, носових і горлових хвороб.— 2006.— № 3.— С. 57—60.

4. Глушенко Л. Д. Материалы исследования фонофореза лекарственных средств через кожу: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Сочи, 1980.— 16 с.
5. Гринштейн А.Б. Неврит лицевого нерва.— Новосибирск, 1980.— 144 с.
6. Гринштейн А.Б. Ультразвуковая терапия в неврологии.— Красноярск, 1984.— 158 с.
7. Гусева В.И., Горелова Ю.В., Зайцев А.А. и др. Восстановительное лечение больных с периферическими невропатиями лицевого нерва // Вестн. новых мед. технологий.— 2004.— № 4.— С. 64—66.

8. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия.— М.: Медицина, 2000.— С. 536—538.
9. Древаль О.Н., Лихтерман Л.Б., Горожанини А.В., Ширшов И.А. Травма лицевого нерва: принципы хирургического лечения // Нейрохирургия.— 2005.— № 4.— С. 13—18.
10. Зеликович Е.И. Фаллопиев канал и КТ-диагностика периферических парезов лицевого нерва // Вестн. оториноларингол.— 2003.— № 5.— С. 32—40.
11. Курортология и физиотерапия / Под ред. В.М. Боголюбова.— М.: Медицина, 1985.— Т.2.— С. 316—317.
12. Масловская С.Г., Гусарова С.А., Горбунов Ф.Е., Стрельцова Е.Н. Лазеротерапия и криомассаж в восстановительном лечении больных с невралгией лицевого нерва.— 2003.— № 5.— С. 28—30.
13. Матюшко М.Г., Прокопів М.М. Місцеве лікування невралгії лицевого нерва // Міжнар. неврол. журн.— 2005.— № 3.— С. 88—89.
14. Мироненко Т.В., Коротнев В.Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения невралгии лицевого нерва // Лікарська справа.— 2002.— № 5—6.— С. 49—53.
15. Мусин Р.С. Эффективность и безопасность толперизона гидрохлорида в лечении синдрома болезненного мышечного спазма // Боль в спине. Современные аспекты эффективной терапии.— К., 2003.— С. 32—38.
16. Нервові хвороби / За ред. С.М. Вінничука.— К.: Здоров'я, 2001.— С. 322—324.
17. Улащик В.С., Чиркин А.А. Ультразвуковая терапия.— Минск: Беларусь.— 1983.— С. 211—218.
18. Цимбалюк В.І., Жданова В.М., Богомаз Г.І. Фонофорез препаратів Біотоф у комплексному лікуванні хворих з ураженнями лицевого нерва різної етіології // Нова медицина.— 2005.— № 2.— С. 72—73.
19. Ono H., Furuda H., Kudo Y. Mechanism of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action // J. Pharmacobio. Dynam.— 1984.— N 7.— P. 171—176.
20. Pratzel Y.G., Alken R.-G., Ramm S. Efficacy tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in treatment of painful reflex muscle spasms: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial // Pain.— 1997.— N 7.— P. 416—425.

В.І. ЦЫМБАЛЮК, В.Н. ЖДАНОВА, М.В. СПИРИДОНОВА, О.В. ТРИБЕЛЬ

Лечение больных с нейропатией лицевого нерва, осложненной нервно-мышечной контрактурой

Цель — изучить эффективность ультрафонофореза Мидокалма в комплексном лечении больных с нейропатией лицевого нерва, осложненной нервно-мышечной контрактурой.

Материалы и методы. Комплексное лечение с применением ультрафонофореза Мидокалма проводили 42 больным (27 женщинам, 15 мужчинам) в возрасте от 7 до 63 лет. Контрольную группу составили 29 пациентов, сопоставимых по уровню поражения, возрасту, длительности нейропатии лицевого нерва, леченных без применения предложенного метода.

Результаты. Полное восстановление функции лицевого нерва в основной группе отмечено у 32 (81,6 %) больных, в контрольной — у 11 (64,7 %).

Выводы. Применение ультрафонофореза Мидокалма способствует более полному восстановлению функции лицевого нерва при нейропатиях, осложненных развитием нервно-мышечной контрактуры. Результаты объективного обследования подтверждают позитивную динамику восстановления функции лицевого нерва. Предложенный способ лечения следует применять в неврологической, физиотерапевтической практике при реабилитации больных с нейропатией лицевого нерва, осложненной нервно-мышечной контрактурой.

Ключевые слова: лицевой нерв, нейропатия, восстановительное лечение, ультразвуковая терапия, Мидокалм.

V.I. TSIMBALYUK, V.M. ZHDANOVA, M.V. SPIRIDONOVA, O.V. TRIBEL

Treatment of patients with facial neuropathies complicated by neuromuscular contractura

Purpose – the study of the effectiveness of Mydocalm phonophoresis in the complex treatment of patients with neuropathies complicated by neuromuscular contractura.

Methods and subjects. 42 patients underwent complex treatment with usage of ultrasound therapy with Mydocalm (27 females and 15 males), at the age of 7–63 years. The control group contained 29 patients with complete correlation of the damage level, age, duration of the neuropathy. These patients underwent standard conservative treatment without usage of the proposed method.

Results. In 32 (81,6 %) patients of the main group had complete recovery of the function of the damaged nerves, in control group – in 11 (64,7 %) patients.

Conclusions. The usage of Mydocalm phonophoresis facilitates the recovery of the damaged facial nerves under the neuropathies. The clinical neurological observation shows objectively positive dynamic in the recovery of the damaged facial nerves. The proposed method of treatment should be applied in neurological and physiotherapeutic practice for the rehabilitation program for patients with facial neuropathies.

Key words: facial nerve, neuropathies, rehabilitation treatment, ultrasound therapy, Mydocalm.



Н.В. КАРАСЕВИЧ¹, Е.П. ЛУХАНИНА²,
В.В. ГАРКАВЕНКО², С.Н. НОВИКОВА¹,
Н.В. КАРАБАНЬ¹, О.В. СТЕПАНОВА¹,
Н.А. МЕЛЬНИК¹, М.А. ЧИВЛИКЛИЙ¹,
И.Ю. КОНОПЛЁВА¹, Н.М. БЕРЕЗЕЦКАЯ³,
И.Н. КАРАБАНЬ¹

¹ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», Киев

²Институт физиологии им. А.А. Богомольца
НАН Украины, Киев

³Институт физики НАН Украины, Киев

Нейрометаболические препараты (Гилоба с фитосомами) в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона

Применение препарата Гилоба с фитосомами в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона (БП) способствует улучшению функциональной активности головного мозга, церебральной гемодинамики за счет нейрометаболического, вазопротекторного и антиоксидантного действия. Оценка эффективности Гилоба с фитосомами проведена у 29 больных БП в возрасте 45—74 года со стадией заболевания 1,5—3,0 до и после 3-месячного курса лечения при суточной дозе препарата 120 мг. Положительная динамика клинической симптоматики на фоне лечения, улучшение общей моторики, нормализация биоэлектрической активности головного мозга, мозгового кровотока, состояния липогенеза и активности оксида азота позволяют рекомендовать применение Гилоба с фитосомами в комплексной патогенетической терапии при БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, Гинго билоба, функциональная активность головного мозга.

Согласно современным данным, болезнь Паркинсона (БП) рассматривают как болезнь нейромедиаторного обмена. Специфической биохимической особенностью заболевания является дефицит дофамина в базальных ганглиях [4, 9, 14, 23]. Одним из ключевых механизмов в патогенезе БП является оксидантный стресс, способствующий токсической дегенерации дофаминэргических нейронов черной субстанции за счет усиления процессов свободнорадикального окисления в мозге [19, 26, 27]. В нейрохимических механизмах повреждения дофаминэргических нейронов при БП участвуют также токсические метаболиты оксида азота (NO), угнетающие активность комплекса I дыхательной цепи митохондрий нейрона [9, 26, 30].

Полимедиаторная концепция возникновения БП является основанием для применения лекарственных средств патогенетического действия, а также профилактики побочных эффектов длитель-

ного приема леводопасодержащих препаратов, составляющих основу базисной терапии заболевания [14, 19].

Поскольку БП является возрастзависимым заболеванием, неизбежно возникает вопрос о роли сосудистого фактора в патогенезе заболевания. Данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований подтверждают нарушение функции гематоэнцефалического барьера при болезни Паркинсона, в значительной степени определяющееся состоянием эндотелия сосудов, в функциональной деятельности которого важную роль играет NO [1]. Можно предположить, что весьма перспективно в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона применение препаратов с нейрометаболическим и вазопротекторным эффектом, улучшающих функцию эндотелия сосудов, церебральную гемодинамику и функциональную активность мозга.

Одним из таких лекарственных средств может быть Гинкго билоба, лечебные свойства которого давно известны врачам разных специальностей. Стандартизованная форма экстракта гинкго Egb 761 нашла широкое применение в неврологии и нейрогериатрии и является «золотым стандартом» в этой группе лекарственных препаратов. Egb 761 оказывает разностороннее и неспецифическое положительное действие на функциональное состояние головного мозга, благоприятно влияет на мозговую кровоток, увеличивает нейрональный метаболизм, воздействует на нейротрансмиттерную передачу, проявляет нейропротекторное действие в условиях гипоксии [28].

В настоящее время среди препаратов, содержащих экстракт гинкго, появилась новая лекарственная форма под названием «Гилоба с фитосомами» («Мега продактс»). Фитосомы — уникальные растительно-липосомные комплексы. Они состоят из растительного лецитина и экстракта Гинкго билоба и представляют собой мельчайшую капельку экстракта, покрытую двухслойной оболочкой фосфолипидов (растительного лецитина), подобно поверхностной мембране клеток. Фитосомы обеспечивают проникновение питательных, витаминизирующих, стимулирующих и антиоксидантных компонентов через мембрану клеток эндотелия сосудов, повышают их активность в клетках иммунной системы, пролонгируют действие препаратов, избавляя от необходимости частого их применения в течение дня.

Препарат Гилоба с фитосомами оказывает положительное влияние на процессы свободнорадикального окисления, играющие существенную роль в патогенезе нейрогериатрических заболеваний. В эксперименте показано нейропротекторное действие Гилоба с фитосомами, в основе которого лежит процесс выживаемости нейронов в условиях ишемии. Показано также благоприятное влияние на мозговую кровоток за счет улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови [5]. Многочисленные экспериментальные исследования посвящены изучению антиоксидантных свойств Гилоба с фитосомами и его влиянию на процессы перекисного окисления липидов [15, 23]. В экспериментальных и клинических условиях показано, что экстракт Гинкго билоба повышает высвобождение дофамина из пресинаптических терминалей и ингибирует его обратный захват, проявляя ноотропный эффект [7, 21, 31]. Эти исследования расширили возможности применения препарата при нейродегенеративных заболеваниях ЦНС и позволили предположить, что Гилоба с фитосомами может оказывать нейропротекторное действие.

Цель исследования — оценить эффективность применения препарата Гилоба с фитосомами как патогенетически значимого регулятора функциональной активности головного мозга у больных БП на фоне базисной терапии заболевания.

В задачи исследования входило: количественная оценка влияния Гилоба с фитосомами на степень выраженности двигательных нарушений у больных БП с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений паркинсонизма — Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), исследование состояния мозгового кровообращения, функциональной активности головного мозга по данным биоэлектрической активности (ЭЭГ), корковых, связанных с событием, вызванных потенциалов (P300), условной негативной волны (УНВ) и когнитивных функций, изучение влияния Гилоба с фитосомами на состояние системы NO, липидов крови и продуктов липопероксидации.

Материалы и методы

Обследовано 29 больных БП в возрасте 45—74 года (средний возраст — $(59,5 \pm 2,1)$ года) со стадией заболевания 1,5—3,0 (Hoehn, Yahr), средней длительностью болезни — $(5,2 \pm 2,1)$ года. Базисная терапия противопаркинсоническими препаратами оставалась неизменной в течение одного месяца до начала курса приема Гилоба с фитосомами и на протяжении всего приема препарата. Курсовое лечение препаратом было проведено в условиях стационара Центра паркинсонизма Института геронтологии АМН Украины в режиме дозирования 1 капсула (40 мг) 3 раза в день в течение трех месяцев. Комплексное клинико-нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование больных БП проводили до и после курсового приема Гилоба с фитосомами.

Для объективного исследования степени выраженности основных клинических проявлений БП использовали UPDRS [18].

Регистрацию электрофизиологических показателей у больных осуществляли в утреннее время, не ранее чем через 2 ч после приема противопаркинсонических препаратов. Исследование интегральной ЭЭГ проводили с помощью системы «МБ-Нейрокартограф» (Москва). Запись ЭЭГ осуществляли от обоих полушарий мозга монополярным методом по Международной системе 10—20 с объединенным референтным электродом на мочках ушей. Спектральный анализ ЭЭГ проводили в следующих отведениях: фронтальные (F3, F4), центральные (C3, C4), теменные (P3, P4) и затылочные (O1, O2). Определяли параметры волн в следующих диапазонах: δ (1—4 Гц), θ_1 (4,0—6,0 Гц), θ_2 (6,0—8,0 Гц), α (8,1—13,0 Гц), β (13,0, 1—20,0 Гц). Использовали показатели мощности δ -, θ_1 -, θ_2 -, α -, β -ритмов.

Потенциал P300, являющийся нейрофизиологическим компонентом когнитивных функций, а также УНВ (в иностранной литературе — contingent negative variation, CNV), отражающую готовность нейрональных структур к осуществлению действия, записывали монополярно от центрального срединного отведения (Cz). Определяли продолжи-

тельность УНВ, площадь негативности, среднюю амплитуду УНВ.

Мнестические функции оценивали с помощью I раздела шкалы UPDRS (нарушения мышления, настроения) и шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE). Для определения объема кратковременной и отсроченной памяти использовали тест запоминания 10 слов по А.Р. Лурии [10]. Использовали также тест батареи лобной дисфункции (FAB) [17] как более чувствительный тест в отношении отдельных когнитивных нарушений, таких как концептуализация, беглость речи, динамический праксис. Психозмоциональное состояние оценивали с помощью шкалы Спилбергера, позволяющей анализировать личностную и ситуационную тревожность.

Мозговую динамику исследовали на аппарате «Сономед» (Москва). Определяли кровоток по магистральным сосудам головы: общей сонной артерии, средней мозговой артерии (СМА), сифону внутренней сонной артерии (ВСА) и внутренним яремным венам.

Уровень стабильных метаболитов азота (нитрит- и нитрат-анионов) определяли в безбелковых аликвотах плазмы крови спектрофотометрическим методом: уровень нитрит-аниона — по методу Грин с использованием реактива Гриса [22]; нитрат-анионов — после их восстановления до нитратов с помощью восстановителя [11]. Содержание первичных продуктов липопероксидации в плазме крови устанавливали методом спектрофотометрии [2].

Уровни липидов крови (общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов) измеряли с помощью стандартных наборов фирмы «Sentinel CH» (Италия) и «Elitech» на фотометре «5010 Boehringer» с использованием контрольной сыворотки для определения липидных компонентов.

Результаты и обсуждение

После курсового приема Гилоба с фитосомами наблюдали положительную динамику ряда показателей, отражающих выраженность нарушений когнитивных функций у больных БП (табл. 1). Лечение препаратом Гилоба с фитосомами способствовало достоверному улучшению мнестических функций, определяемых по шкале MMSE, преимущественно речи и суммарного балла. У больных БП отмечалось улучшение качества выполнения психологических заданий в тесте батареи лобной дисфункции, что выражалось в облегчении выполнения пробы на концентрацию, улучшении беглости речи, динамического праксиса, простой и усложненной реакции выбора. Следует отметить, что степень выраженности когнитивных нарушений, измеряемую по шкале FAB, трактовали как легкую ($16,65 \pm 0,31$), а после курса лечения Гилоба с фитосомами все показатели лобной дисфункции приблизились к норме ($17,58 \pm 0,16$), $p < 0,01$.

На фоне лечения наблюдали значительное улучшение выполнения теста Лурии. Отмечена положительная динамика показателя кратковременной памяти (с $33,58 \pm 1,37$) до ($39,42 \pm 1,22$) балла, $p < 0,002$) и особенно долговременной (с $7,46 \pm 0,24$) до ($9,00 \pm 0,24$) балла, $p < 0,001$).

Курсовое лечение препаратом Гилоба с фитосомами оказывало благоприятное влияние на эмоциональный статус больных БП. Так, наблюдали значительное уменьшение выраженности тревожности по данным шкалы Спилбергера. Достоверно снизилась ситуационная (с $45,5,0 \pm 1,85$) до ($40,5 \pm 1,80$) балла) и личностная тревожность (с $50,5,0 \pm 1,47$) до ($47,90 \pm 1,48$) балла), $p < 0,05$.

На фоне приема Гилоба с фитосомами не отмечено изменения показателей, отражающих степень двигательных нарушений, определяемых по шкале UPDRS (табл. 2).

Т а б л и ц а 1

Динамика психоэмоциональных функций у больных БП на фоне лечения Гилоба с фитосомами (M ± m)

Показатель	До лечения	После лечения	Сдвиг	p
Шкала MMSE, баллы				
ориентировка	$9,80 \pm 0,12$	$9,90 \pm 0,06$		0,37
внимание	$4,73 \pm 0,10$	$4,53 \pm 0,17$		0,28
повторение	$2,46 \pm 0,15$	$2,50 \pm 0,16$		0,7
речь	$7,96 \pm 0,21$	$8,79 \pm 0,12$	0,53 (6,6 %)	0,014
суммарный балл	$26,65 \pm 1,41$	$28,26 \pm 1,25$	1,00 (3,8 %)	0,003
Тест батареи лобной дисфункции, баллы	$16,65 \pm 0,31$	$17,58 \pm 0,16$	0,63 (3,8 %)	0,01
Тест Лурии, количество слов				
кратковременная память	$33,58 \pm 1,37$	$39,42 \pm 1,22$	5,74 (17,1 %)	0,002
долговременная память	$7,46 \pm 0,24$	$9,00 \pm 0,24$	1,32 (17,6 %)	0,001
Шкала тревожности Спилбергера				
личностная тревожность	$50,5 \pm 1,47$	$47,9 \pm 1,48$		0,03
ситуационная тревожность	$45,5 \pm 1,85$	$40,5 \pm 1,80$		0,04

Т а б л и ц а 2

Динамика показателей двигательных нарушений у больных БП на фоне лечения Гилоба с фитосомами

Клинические показатели (шкала UPDRS)	До лечения	После лечения
I раздел (мышление, настроение)	1,5 ± 0,24	1,43 ± 0,23
II раздел (повседневная активность)	12,43 ± 0,77	12,20 ± 0,75
III раздел (двигательная активность в фазе «оп»)	34,70 ± 1,83	34,70 ± 1,85
Суммарный балл	53,7 ± 2,64	50,1 ± 2,92

Отсутствие динамики нарушений двигательной активности у пациентов, принимавших Гилоба с фитосомами, совпадает с результатами анализа изменений клинической симптоматики при БП на фоне терапии ноотропами, полученными в других исследованиях [6] и отражающими различия в нейромедиаторных основах формирования когнитивных и моторных нарушений у больных БП [29].

Объективным отражением указанных нарушений является ухудшение при БП электроэнцефалографических (ЭЭГ) показателей деятельности центральной нервной системы, наблюдаются изменения параметров, связанных с событиями эндогенных вызванных потенциалов, — P300 [8, 25] и УНВ [12, 16].

У больных БП латентный период потенциала P300 характеризовался большей продолжительностью по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Его средняя величина в целом в группе больных БП составляла (349,1 ± 11,2) мс, что превышало ($p < 0,05$) значение этого показателя в контрольной группе ((321,1 ± 9,6) мс). Курсовое лечение препаратом Гилоба с фитосомами приводило к достоверному ($p < 0,01$) уменьшению латентности P300 до средней величины (335,3 ± 10,9) мс. Более заметные изменения длительности латентного периода P300 отмечены у 50 % больных БП, у которых его величина изначально существенно отличалась от нормальных значений и составляла 350—450 мс. В этой группе больных средний латентный период P300 под влиянием препарата Гилоба с фитосомами уменьшился с (372,6 ± 10,6) до (349,4 ± 11,8) мс ($p < 0,01$).

У всех исследованных больных БП отмечено значительное снижение площади УНВ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Проведение курса Гилоба с фитосомами способствовало достоверному ($p < 0,01$) увеличению этого показателя с (3,3 ± 0,3) до (4,6 ± 0,5) мВ · мс.

Выявленное улучшение параметров P300 и УНВ после курсового применения Гилоба с фитосомами соответствует клиническим данным о положительном действии этого препарата на мозговую деятельность [13], что проявляется в улучшении познавательных функций, концентрации внимания, памяти.

При изучении изменений нейрофизиологических механизмов, определяющих состояние двигательной функции и психической сферы у больных БП, в последние годы широко и успешно используют методику анализа характеристик ЭЭГ. Так, показано, что для БП характерно повышение относительной мощности так называемых медленных колебаний: θ -, а также δ -диапазонов. Такие изменения ЭЭГ коррелируют с нарастанием выраженности основных двигательных симптомов, а также с изменениями в когнитивной и эмоционально-личностной сферах [3]. Достаточно информативным является использование методики анализа ЭЭГ-параметров при изучении нейрофизиологических механизмов влияния и эффективности применения антипаркинсонических фармакологических средств [32].

По данным усредненных ЭЭГ-показателей, у больных БП, лечившихся препаратом Гилоба с фи-

Т а б л и ц а 3

Изменение параметров потенциала P300 и условной негативной волны в центральном срединном отведении (Cz) у больных БП в результате курсового применения Гилоба с фитосомами

Группа	Латентный период P300, мс	Площадь УНВ, мВ × мс
Вся группа больных до лечения	(n = 18)	(n = 18)
	349,1 ± 11,2	3,3 ± 0,3
после лечения	335,3 ± 10,9 **	4,6 ± 0,5 **
Больные с наиболее выраженными отклонениями от нормы до лечения	(n = 9)	(n = 12)
	372,6 ± 10,6	2,6 ± 0,2
после лечения	349,4 ± 11,8 **	3,9 ± 0,5 *
Контрольная группа	(n = 18)	(n = 18)
	321,1 ± 9,6	6,3 ± 0,6

Группу больных с наиболее выраженными отклонениями от нормы составили пациенты, у которых латентный период потенциала P300 был равен или превышал 350 мс и площадь УНВ была менее 4 мВ × мс. Достоверность изменения показателей у больных после приема препарата:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (t-тест для попарно связанных вариантов).

Таблиця 4

Изменение параметров ЭЭГ на фоне курсового лечения Гилоба с фитосомами

Мощность и частота ритмов ЭЭГ	До лечения	После лечения	Достоверность сдвига (p)
δ , мкВ ²	38,68 ± 0,83	34,93 ± 0,63	0,048
θ_2 , мкВ ²	35,63 ± 1,85	42,7 ± 2,20	0,025
α , мкВ ²	76,17 ± 2,90	80,44 ± 3,05	
θ_1 — Fd, мкВ ²	18,07 ± 0,68	14,9 ± 0,34	0,038
α_{Od} , Гц	10,18 ± 0,03	10,07 ± 0,03	0,049
α_{Os} , Гц	10,23 ± 0,03	10,10 ± 0,03	0,039
α_{Ps} , Гц	10,33 ± 0,03	10,22 ± 0,03	0,054
α_{Cs} , Гц	10,23 ± 0,03	10,14 ± 0,02	0,052

тосомами, отмечена позитивная динамика в отдельных диапазонах и различных регионах мозга (табл. 4).

В то же время выявлена значительная индивидуальная вариабельность биоэлектрической активности мозга на фоне лечения. Так, позитивные изменения ЭЭГ-показателей, совпадающие с достоверной динамикой параметров когнитивных и психоэмоциональных нарушений, отмечены в наших исследованиях в 61,4 % случаев. В частности, преобладающими изменениями были выраженное снижение мощности в δ - и θ_1 -диапазонах (рис. 1, 2), увеличение индекса средневолнового диапазона (рис. 3, 4). Отмечена довольно выраженная тенденция к определенной направленности изменений ряда параметров ЭЭГ.

Преобладающим для исследуемой группы пациентов в состоянии покоя или выполнения прос-

тейшего психологического задания (счет в уме) было увеличение мощности α -ритма во всех либо преимущественно в теменных и затылочных отведениях. Наиболее выраженным этот эффект был у пациентов с исходно уплощенным типом ЭЭГ (или десинхронным вариантом). Увеличивалось также соотношение мощности α -ритма в теменно-затылочных отведениях к величине мощности во фронтально-центральных областях. Мощность в более низкочастотном диапазоне спектра ЭЭГ, прежде всего в δ - и θ_1 -диапазонах, а также в θ_2 -диапазоне снижалась. Преобладал эффект снижения мощности для соотношений θ_1/α и θ_2/α . Частота α -ритма в покое при увеличении мощности α -колебаний чаще снижалась, тогда как в случаях снижения мощности частота, как правило, увеличивалась.

При функциональных пробах, которые проводились на фоне ЭЭГ-исследования, частота α -ритма

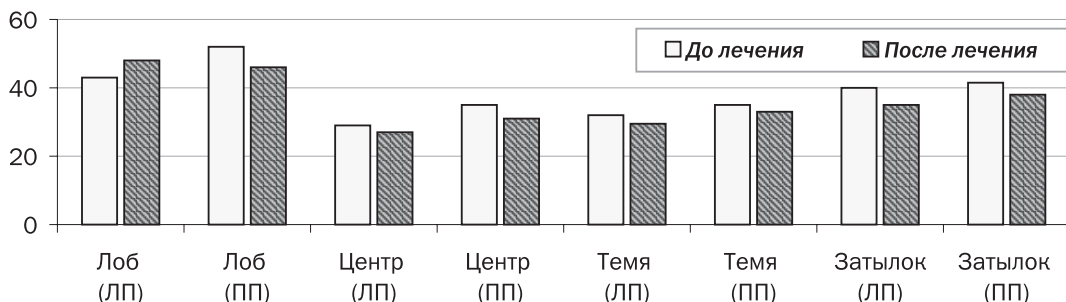


Рис. 1. Динамика показателя мощности δ -ритма под влиянием курсового лечения препаратом Гилоба с фитосомами: ЛП — левое полушарие; ПП — правое полушарие

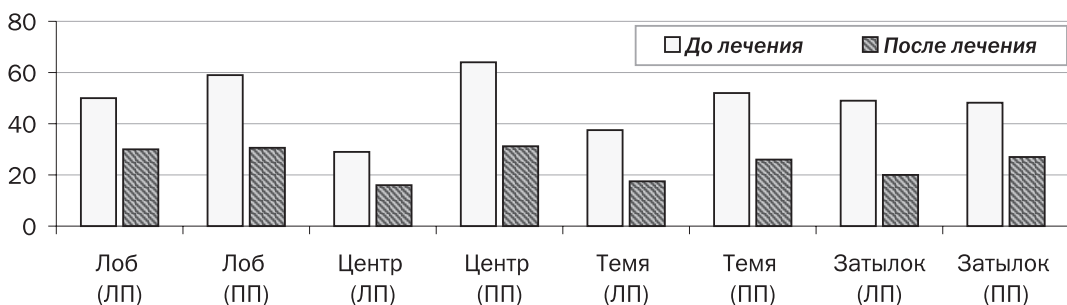


Рис. 2. Динамика показателя мощности θ_1 -ритма под влиянием курсового лечения препаратом Гилоба с фитосомами: ЛП — левое полушарие; ПП — правое полушарие

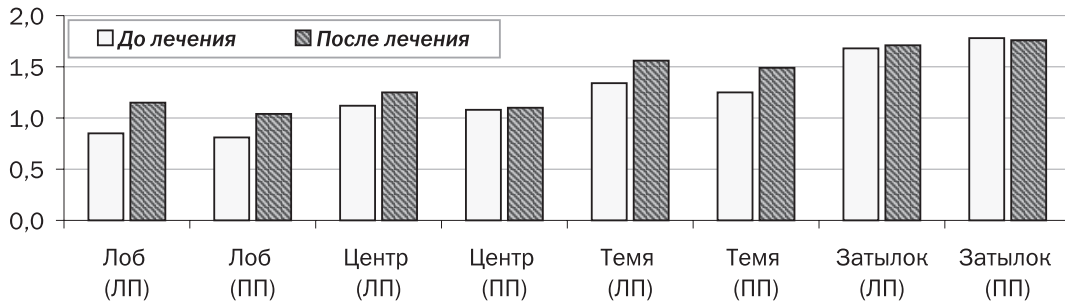


Рис. 3. Индекс средневолнового диапазона ритмов ЭЭГ у больных БП под влиянием курсового лечения препаратом Гилоба с фитосомами: ЛП — левое полушарие; ПП — правое полушарие

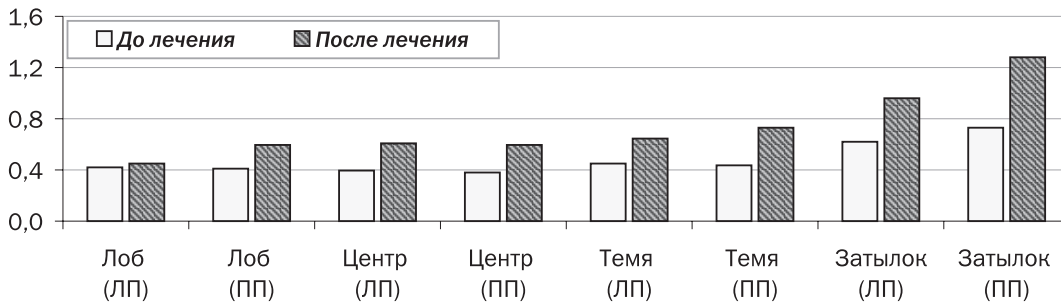


Рис. 4. Индекс средневолнового диапазона ритмов ЭЭГ у больной Л., 60 лет, стадия болезни Паркинсона — 3,0, длительность заболевания — 14 лет: ЛП — левое полушарие; ПП — правое полушарие

увеличивалась, причем наличие позитивных сдвигов у части пациентов сопровождалось увеличением диапазона изменений частоты.

Зарегистрировано изменение интегральных показателей мощности ЭЭГ-ритмов после курсового приема Гилоба с фитосомами, что выражалось в снижении мощности δ-ритма во всех ЭЭГ-отведениях и усредненной по всем отведениям ($p = 0,05$). Наблюдали достоверное ($p = 0,038$) снижение мощности θ_1 -ритма во фронтальном отведении правого полушария. Изменение мощности в диапазонах θ_2 - и α -ритма проявляло тенденцию к росту преимущественно в теменных и затылочных отведениях ($p = 0,025$). Частота α -ритма в большинстве отведений снижалась, при этом статистически достоверным было снижение частоты в обоих затылочных отведениях ($O_d, p = 0,05$ и $O_s, p = 0,039$).

По данным УЗДГ сосудов головного мозга, наиболее выраженные изменения мозгового кровообращения после курсового лечения препаратом Гилоба с фитосомами наблюдались в основном в бассейне СМА за счет уменьшения асимметрии скорости кровотока по интрацеребральным сосудам, что оказывало нормализующее влияние на скорость кровотока (табл. 5).

Проведенные исследования состояния системы NO, липидов крови и первичных продуктов липопероксидации под влиянием курсового лечения Гилоба с фитосомами показали, что препарат регулирует сосудистую систему за счет стимуляции синтеза NO. У пациентов после курса лечения указанным препаратом отмечалось увеличение суммарного

содержания стабильных метаболитов NO на 44 % (табл. 6). Такие изменения происходили за счет повышения содержания нитрат-анионов на 48 %. Эффективность лечения подтверждается данными о достоверном снижении первичных продуктов свободнорадикального окисления липидов на 42 %. Известно, что активация этого процесса является универсальным фактором повреждения клеточных мембран и развития патологических процессов.

Таким образом, применение препарата Гилоба с фитосомами в комплексном лечении пациентов с БП приводит к регулируемому эффекту кровенаполнения сосудов (увеличение синтеза NO), пре-

Таблица 5
Изменение показателя асимметрии скорости мозгового кровотока (K_{as}) на фоне лечения Гилоба с фитосомами

Артерия	До лечения	После лечения
Сифон ВСА		
V_{min}	4,17	3,46
V_{max}	1,49	1,42
СМА		
V_{min}	2,28	0,66
V_{max}	2,17	0,46

Кoeffициент асимметрии (K_{as}) рассчитывают по формуле

$$K_{as} = \frac{|V_d - V_s|}{0,5 \cdot (V_d + V_s)} \cdot 100,$$

где V_d, V_s — скорость кровотока в исследуемой артерии соответственно в правом и левом полушарии.

Таблиця 6

Влияние Гилоба с фитосомами на состояние системы оксида азота и первичных продуктов липопероксидации у больных БП (M ± m; n = 17)

Показатель	NO ₂ , мкмоль/л	NO ₃ , мкмоль/л	NO ₂ + NO ₃ , мкмоль/л	Диеновые конъюгаты, ΔD ₂₃₃ /мл
До лечения	2,33 ± 0,25	3,76 ± 0,27	6,09 ± 0,52	2,84 ± 0,41
После лечения	3,61 ± 0,35	7,22 ± 0,52*	10,83 ± 0,87*	1,65 ± 1,19

* p < 0,001 — статистические различия по сравнению с показателем до лечения.

Таблиця 7

Влияние Гилоба с фитосомами на содержание липидов крови у больных БП (M ± m; n = 17)

Показатель	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Кoeffициент атерогенности
До лечения	4,69 ± 0,20	1,52 ± 0,11	1,52 ± 0,17	2,23 ± 0,22
После лечения	4,45 ± 0,14	1,54 ± 0,07	1,58 ± 0,17	2,0 ± 0,22

пятствует образованию свободных радикалов, что способствует улучшению клинического состояния и предотвращает возникновение сопутствующих патологий.

Что касается содержания липидов в крови, то в целом по группе не отмечено достоверных изменений (табл. 7). Это связано с тем, что фоновые показатели находились в пределах нормы. В то же время, индивидуальный анализ показал, что применяемый препарат существенно снижает уровень атерогенности крови, тем самым снижая риск развития сосудистой патологии, которая является возможным коморбидным состоянием при болезни Паркинсона у больных пожилого возраста.

По данным УЗДГ, наиболее выраженные изменения мозгового кровотока отмечены в венозной системе в виде улучшения венозного оттока, снижения степени венозной дистонии, исчезновения ретроградных забросов и уменьшения участков с отсутствием кровотока. Улучшение венозного кровотока у 63,5 % больных сочеталось с положительной динамикой клинической симптоматики, уменьшением сопутствующих головных болей и головокружения, улучшением общей двигательной активности.

Выводы

Полученные клинико-нейрофизиологические данные о влиянии курсового лечения препаратом Гилоба с фитосомами на фоне патогенетической

терапии пациентов с болезнью Паркинсона позволяют предположить, что препарат оказывает положительное действие на функциональную активность головного мозга и церебральную гемодинамику, улучшает корковую нейродинамику, когнитивные функции и психоэмоциональный статус при этом заболевании. Это может быть обусловлено улучшением потребности мозга в кислороде и глюкозе и, возможно, активацией обмена катехоламинов за счет улучшения транспорта противопаркинсонических препаратов через гематоэнцефалический барьер. Реализация подобного механизма возможна вследствие антиоксидантного и эндотелиястабилизирующего действия Гилоба с фитосомами, что позволяет рекомендовать его для применения в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона.

Положительная динамика клинической симптоматики у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне лечения препаратом Гилоба с фитосомами (улучшение общей моторики, нормализация церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности головного мозга, функциональной активности NO и липогенеза) свидетельствует о нейрометаболической, вазопротекторной и антиоксидантной активности препарата, а также позволяет рекомендовать использовать курсовые приемы препарата Гилоба с фитосомами на фоне базисной антипаркинсонической терапии для профилактики прогрессивности течения заболевания.

Литература

1. Белопасов В.В., Баклушев В.П., Чехонин В.П. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при болезни Паркинсона // Неврология — Иммунология. — СПб., 2001. — С. 23—24.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. — 1983. — № 3. — С. 33—35.
3. Гаркавенко В.В., Бачинская Н.Ю., Карабань И.Н. Связь между параметрами ЭЭГ-активности и личностными особенностями при болезни Паркинсона // Нейрофизиология. — 2000. — Т. 32, № 6. — С. 456—462.
4. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. — М.: Медпресс, 1999. — 416 с.
5. Захаров В.В. Применение Танакана в нейрогерiatricческой практике // Неврол. журн. — 1997. — № 5. — С. 42—49.
6. Карабань Н.В., Луханина Е.П., Карасевич Н.В. и др. Роль ноотропных препаратов (энцефабол) в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона // Укр. вісн. психоневрол. — 2007. — Т. 15, вип. 1 (50). — С. 112—118.
7. Карасевич Н.В., Гаркавенко В.В., Карабань Н.В. и др. Вазопротекторы (Танакан) в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона // Проблемы старения и долголетия. — 2000. — Т. 9, № 2. — С. 141—148.

8. Коберская Н.Н., Зенков Л.Р., Яхно Н.Н. Когнитивный потенциал Р300 при болезни Паркинсона // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2003.— Т. 103, № 8.— С. 42—49.
9. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика).— М.: Медицина, 2002.— 335 с.
10. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии.— М.: МГУ, 1973.— С. 378.
11. Орлова Е.А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности // Укр. журн. експеримент. мед.— 2002.— Т. 3, № 1.— С. 79—82.
12. Садеков Р.А., Вендрова М.И. Моторная асимметрия и межполушарные взаимоотношения при болезни Паркинсона // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2004.— Т. 104, № 1.— С. 42—46.
13. Соколова Л.І., Мельник В.С., Ласкаржевська Н.М. та ін. Ефективність застосування препаратів Гінкго білоба порівняно з пірацетамом у комплексному лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію // Ліки України.— 2005.— № 3.— С. 113—115.
14. Шток В.Н., Фёдорова Н.В. Болезнь Паркинсона // Экстрапирамидные расстройства: Рук-во по диагностике и лечению/ Под ред. В.Н. Шток, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина.— М.: Медпресс-информ, 2002.— С. 87—124.
15. Boralle N., Braquet P., Gottlieb O.R. Ginkgolides — Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives / Ed. P. Braquet.— Barselona: J.R. Prous Science Publishers.— Vol. 1.— 1988.— P. 9—25.
16. Deecke L. Clinical neurophysiology of Parkinson's disease. Bereitschaftspotential and contingent negative variation // Adv. Neurol.— 2001.— Bd. 86.— S. 257—271.
17. Dubois V., Slachevsky A., Litvan I., Pilon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside // Neurology.— 2000.— Vol. 55, N 3.— P. 1621—1626.
18. Fahn S. Medical treatment of Parkinson's disease // J. Neurol.— 1998.— Vol. 245, suppl. 3.— P. 15—24.
19. Fahn S., Elton R.L. Members of the UPDRS Committee. Unified Parkinson's disease rating scale // Recent developments in Parkinson's disease / Eds. S. Fahn, C. Marsden, D. Calne, M. Goldstein.— New York: Macmillan Health Care Information, 1987.— Vol. 2.— P. 153—164.
20. Foley P., Riederer P. Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease // J. Neurol.— 2000.— Vol. 247, suppl. 2.— P. 82—94.
21. Ginkgoselected Phytosome from GBE: A new natural preventive targeted to the treatment of vascular disease // Fitoterapia.— 1998.— Vol. LXIX, N. 3
22. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15 N] nitrate in biological fluids // Analyt. Biochem.— 1982.— Vol. 126.— P. 131—138.
23. Hori T., Ridge R.W., Tulecke W., Del Tredici P. Ginkgo biloba — A global treasure. From biology to medicine.— Tokio: Springer, 1997.
24. Hornykiewicz O. Neurochemical pathology and the etiology of Parkinson's disease: basic facts and hypothetical possibilities // Mount Sinai J. Med.— 1988.— Vol. 55.— P. 11—20.
25. Iijima M., Osawa M., Iwata M. et al. Topographic mapping of P300 and frontal cognitive function in Parkinson's disease // Behavioral neurology.— 2000.— Vol. 12, N 3.— P. 143—148.
26. Jankovic J. Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs // Handbook of Parkinson's Disease. 3rd Edition / Eds. R. Pahwa, K. Lyons, W. Koller.— New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2003.— P. 71—108.
27. Jenner P., Olanow C.W. Oxidative stress and pathogenesis of Parkinson's disease // Neurology.— 1996.— Vol. 6, suppl.— P. 44—48.
28. Kleijnen J., Knipschild P. Ginkgo biloba // Lancet.— 1992.— Vol. 340, N 8828.— P. 1136—1138.
29. Lewis G.N., Byblow W.D. Altered sensorimotor integration in Parkinson's disease // Brain.— 2002.— Vol. 125.— P. 2089—2099.
30. Olanow C.W., Tatton W.G. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease // Ann. Rev. Neurosci.— 1999.— Vol. 22.— P. 123—144.
31. Rogue P., Malviya A.N. Advances in Ginkgo biloba Extract Research.— Y. Christen, M.-T. Droy-Lefaix, Amsterdam, 1996.— Vol. 5.— P. 1—6.
32. Soikkeli R., Partanen J., Soininen H., Paakkonen P. Sr. Slowing of EEG in Parkinson's disease // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.— 1991.— Vol. 79, N 3.— P. 159—165.

Н.В. КАРАСЕВИЧ, О.П. ЛУХАНИНА, В.В. ГАРКАВЕНКО, С.М. НОВІКОВА,
М.В. КАРАБАНЬ, О.В. СТЕПАНОВА, Н.О. МЕЛЬНИК, М.А. ЧІВЛІКЛІЙ,
І.Ю. КОНОПЛЬОВА, Н.М. БЕРЕЗЕЦЬКА, І.М. КАРАБАНЬ

Нейрометаболические препараты (Гилоба з фітосомами) у комплексній патогенетичній терапії хвороби Паркінсона

Застосування препарату Гилоба з фітосомами в комплексній патогенетичній терапії хвороби Паркінсона (ХП) сприяє поліпшенню функціональної активності головного мозку, церебральної гемодинаміки за рахунок нейрометаболическої, вазопротекторної та антиоксидантної дії. Оцінку ефективності Гилоба з фітосомами проведено в 29 хворих на ХП віком 45—74 роки із стадією хвороби 1,5—3,0 до і після 3-місячного курсу лікування при добовій дозі препарату 120 мг. Позитивна динаміка клінічної симптоматики на тлі лікування, поліпшення загальної моторики, нормалізація біоелектричної активності головного мозку, мозкового кровотоку, стану ліпогенезу і активності оксиду азоту дають підстави рекомендувати застосування Гилоба з фітосомами в комплексній патогенетичній терапії при ХП.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, Гінкго білоба, функціональна активність головного мозку.

N.V. KARASEVYCH, E.P. LUKHANINA, V.V. GARKAVENKO, S.N. NOVIKOVA,
N.V. KARABAN, O.V. STEPANOVA, N.A. MELNIK, M.A. CHIVLIKLIY,
I.Yu. KONOPLEVA, N.M. BEREZETSKAYA, I.N. KARABAN

Neurometabolic preparations (Giloba with phytosomes) in complex pathogenetic therapy of the Parkinson's disease

There is an improvement of the brain functional activity due to the usage of preparation Giloba with phytosomes in complex pathogenetic therapy of Parkinson's disease owing to its neurometabolic, vasoprotective and antioxidant action. The effectiveness of Giloba with phytosomes was evaluated in the group of 29 patients, aged 45 to 74 years, with Parkinson's disease (1.5—3.0 scores by the UPDRS) before and after 3-months course treatment with 120 mg daily dosage. The obtained results pointing to positive dynamics of clinical symptomatic, improved general motorics, and normalized brain bioelectric activity, cerebral blood flow, lipogenesis condition and nitrogen oxide activity allow us to recommend the preparation Giloba with phytosomes in complex pathogenetic therapy of the Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease, Ginkgo biloba, brain functional activity.



О.В. КОСТОВЕЦЬКИЙ¹, В.С. МЕЛЬНИК²,
Н.В. СКРИПКА¹, Л.І. СОКОЛОВА²

¹Київська міська клінічна лікарня № 4

²Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

Дослідження ефективності комплексного рослинного препарату Церебровітал у лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію

Мета — оцінити ефективність використання в лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію комплексного рослинного препарату Церебровітал.

Матеріали і методи. Обстежено 50 чоловіків, хворих на дисциркуляторну енцефалопатію. Вік обстежених становив у середньому ($63,2 \pm 3,4$) року. Пацієнти були розподілені на дві групи: 1-ша — 25 хворих на дисциркуляторну енцефалопатію I-II стадії, 2-га — 25 хворих на дисциркуляторну енцефалопатію III стадії. Хворі обох груп протягом місяця приймали Церебровітал.

Результати. Після проведеного лікування препаратом Церебровітал в обох групах зафіксовано істотне поліпшення стану, про що свідчило зменшення частоти скарг на головний біль, запаморочення, поліпшення процесів пам'яті, зменшення загальної слабкості. Застосування препарату сприяло також поліпшенню показників церебральної гемодинаміки за результатами ультразвукової доплерографії судин головного мозку.

Висновки. На тлі прийому Церебровіталу протягом місяця у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію відзначено позитивну динаміку клініко-неврологічних та доплерографічних характеристик, що свідчило про ефективність препарату.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, лікування, Церебровітал.

Дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) — прогресуюче багатовогнищеве або дифузне ураження головного мозку, що виявляється клінічно неврологічними, нейропсихічними та/або психічними порушеннями і зумовлене хронічною недостатністю мозкових судин та/або повторними епізодами гострих порушень мозкового кровообігу [1, 2].

Як відомо, в перебігу ДЕ розрізняють три стадії. У I стадії переважають суб'єктивні розлади у вигляді головного болю, відчуття тяжкості в голові, загальної слабкості, підвищеної стомлюваності, емоційної лабільності, зниження пам'яті й уваги, запаморочення (частіше несистемного характеру), нестійкості під час ходіння, порушень сну. Неврологічна симптоматика в цій стадії виявляється рефlekсами орального автоматизму, слабкістю конвергенції очних яблук, іноді анізорефлексією. II стадія відрізняється від I більш стійкими та вираженими

симптомами, появою ознак пірамідної й екстрапірамідної недостатності. Характерним є виділення домінуючого неврологічного синдрому — вестибуло-атактичного, пірамідного, екстрапірамідного та ін. У III стадії на тлі виражених вогнищевих неврологічних виявів клінічно значущими є інтелектуально-мнестичні порушення, які іноді сягають ступеня психоорганічного синдрому [3, 4].

На сучасному етапі в лікуванні хворих на ДЕ велику увагу приділяють препаратам рослинного походження, які поєднують вазоактивну та нейропротекторну дію, виконують роль профілактичних засобів та відрізняються меншою кількістю побічних явищ. Одним із таких є препарат комплексної рослинної дії Церебровітал, до складу якого входить сухий стандартизований екстракт Гінкго білоба.

Гінкго містить специфічні речовини, які підвищують еластичність стінок кровоносних судин, сприя-

ють їхньому розширенню та захищають стінки судин від ушкодження вільними радикалами [5, 7].

Дія препарату полягає в поліпшенні пам'яті, ясності думки й концентрації уваги, стимулюванні інтелектуальної діяльності, сповільненні процесів старіння мозку й розвитку старечого слабоумства, зменшенні головного болю, запаморочення та зниженні пам'яті, збільшенні працездатності і швидкості реакцій, поліпшенні загального настрою, поліпшенні гостроти зору й слуху [6, 8].

На відміну від інших препаратів на основі Гінкго білоба, препарат комплексної дії Церебровітал додатково містить лецитин, необхідний для нормального функціонування нервової системи й мозку, допомагає при нервових розладах, ефективний при порушеннях пам'яті, та Готу кола, необхідну для отримання тонізуючого ефекту. Через свою комплексність препарат Церебровітал має перевагу над монопрепаратами Гінкго білоби.

Мета роботи — оцінити ефективність використання в лікуванні хворих на ДЕ комплексного рослинного препарату Церебровітал.

Матеріали і методи

Обстежено 50 пацієнтів чоловічої статі, хворих на дисциркуляторну енцефалопатію. Вік обстежених становив у середньому ($63,2 \pm 3,4$) року. Хворих було розподілено на дві групи: 1-ша — 25 пацієнтів з ДЕ I та II стадії, 2-га — 25 хворих з ДЕ III стадії.

В лікуванні в обох групах використовували препарат Церебровітал, який призначали в дозі 1 капсула двічі на добу. Тривалість спостереження за хворими на ДЕ — 1 місяць.

Проведено порівняльну оцінку скарг хворих, їх неврологічного статусу, даних додаткових методів дослідження (ультразвукової доплерографії судин головного мозку (УЗДГ), стану очного дна) до та після проведеного лікування.

Для оцінки достовірності отриманих результатів проведено статистичну обробку даних із застосуванням методів непараметричної статистики для

незалежних та поєднаних виборок (точного метода Фішера — ТМФ і критерію знаків — КЗ).

Результати та обговорення

Із супутніх захворювань у 1-й групі у 20 хворих спостерігали поєднання церебрального атеросклерозу та гіпертонічної хвороби, у 3 — поєднання церебрального атеросклерозу, гіпертонічної хвороби та цукрового діабету, у 2 — ознаки церебрального атеросклерозу. В 2-й групі у 18 хворих відзначали поєднання церебрального атеросклерозу та гіпертонічної хвороби, у 2 — ознаки гіпертонічної хвороби, у 2 — поєднання церебрального атеросклерозу, гіпертонічної хвороби та цукрового діабету, у 2 — ознаки церебрального атеросклерозу.

Аналіз динаміки змін скарг пацієнтів обох груп до та після проведеного лікування довів ефективність препарату Церебровітал у терапії хворих на ДЕ I-II стадії (табл. 1). У хворих 1-ї групи, які приймали Церебровітал, спостерігали істотне поліпшення стану у вигляді зменшення частоти випадків головного болю, запаморочення, поліпшення процесів пам'яті, зменшення загальної слабкості. У хворих на ДЕ III стадії поліпшення стану полягало у зменшенні скарг на головний біль, без зміни вираженості інших скарг, що, можливо, зумовлено тривалістю існування патологічного процесу та коротким терміном спостереження за хворими. Проте очевидно, що препарат може бути рекомендований до застосування у комплексній терапії хворих на ДЕ III стадії.

Результати неврологічного обстеження наведено в табл. 2. Динаміка неврологічної симптоматики у хворих на ДЕ I-II стадії свідчить про істотне поліпшення стану, яке виявлялося більш чітким виконанням координаторних проб, зменшенням тремору повік, пальців рук, амплітуди горизонтального ністагму, збільшенням стійкості у позі Ромберга, зменшенням дизартрії, а у хворих на ДЕ III стадії — зменшенням амплітуди горизонтального ністагму, більш чітким виконанням координаторних проб.

Т а б л и ц я 1

Динаміка частоти виявлення скарг у хворих під впливом лікування

Скарга	1-ша група (n = 25)		2-га група (n = 25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Головний біль	22*	14*	21	18
Запаморочення	23*	13*	18	17
Зниження пам'яті	20	13	24	23
Хиткість ходи	14	11	4	3
Шум у вухах	10	6	1	—
Слабкість у кінцівках	—	—	16	16
Зниження чутливості	—	—	10	8
Загальна слабкість	23*	14*	14	12
Зниження працездатності	20	10	16	16
Змін не виявлено	—	1	—	4

* Статистично значуща ($p < 0,05$) різниця між показниками до та після лікування (КЗ).

Т а б л и ц я 2

Динаміка неврологічної симптоматики після проведеного курсу лікування

Показник	1-ша група хворих (n = 25)	2-га група хворих (n = 25)
Зменшення амплітуди горизонтального ністагму	13	9
Більш чітке виконання координаторних проб	22*	6
Збільшення стійкості у позі Ромберга	13	4
Зменшення тремору повік, пальців рук	18*	4
Зменшення дизартрії	7	5
Змін не виявлено	1	4

* Статистично значуща ($p < 0,05$) різниця між показниками до та після лікування (КЗ).

Таким чином, виявлено істотну позитивну динаміку при застосуванні препарату Церебровітал, переважно — у хворих на ДЕ I-II стадії.

Зміни на очному дні у хворих 1-ї групи полягали в гіпертонічній ангіопатії різного ступеня (у 23 хворих), окрім одного із зрілою сенільною катарактою, в якого очне дно не візуалізувалося, та одного — з ангіоспазмом, ангіодистонією.

У 2 хворих розширилися артерії та зменшився діаметр вен, ступінь симптому Салюс, у 16 — істотно зменшилося венозне повнокров'я та, відповідно, ступінь симптому Салюс, у 3 також зменшилися діабетичні перивазати, мікрогеморагії по ходу вен, у 3 хворих істотних змін не виявлено, у 1 пацієнта з ангіодистонією судин істотно зменшився ангіоспазм.

У 2-й групі у 10 хворих зменшилося венозне повнокров'я, у 7 — діаметр вен та ступінь розширення артерій, у 3 — тільки діаметр вен, у 1 — розширилися артерії, у 4 — змін не зафіксовано.

Аналіз даних транскраніальної доплерографії виявив поліпшення показників церебральної гемодинаміки в обох групах дослідження: зменшилася асиметрія кровотоку та поліпшилися показники еластичних властивостей судинних стінок (індекси Стюарта та Гослінга), зумовлені вазорегулюючими властивостями гінкгофлавоноглікозидів та терпенлактонів — основних діючих речовин Гінкго білоби (табл. 3). Зменшилася турбулентність кровотоку в ді-

лянках біфуркації ВСА, що можна пояснити позитивним впливом діючих речовин Гінкго білоби на гемореологічні властивості: зменшення в'язкості та підвищення еластичності крові, зменшення пристіночної агрегації тромбоцитів, яка зумовлює пошкодження ендотеліальних клітин. Позитивний вплив на венозний тонус підтверджувався зменшенням проявів венозної дисциркуляції в середній та задній черепних ямках.

Висновки

У результаті застосування комплексного рослинного препарату Церебровітал в лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію відзначено істотне поліпшення стану пацієнтів, яке виражалося зменшенням частоти скарг на головний біль, запаморочення, поліпшенням процесів пам'яті, зменшенням загальної слабкості. Препарат виявився більш ефективним у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію I-II стадії, а у разі дисциркуляторної енцефалопатії III стадії ДЕ його можна рекомендувати як складову комплексної терапії.

Виявлено істотну позитивну динаміку неврологічної симптоматики при застосуванні препарату Церебровітал, переважно — у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію I-II стадії, яка виявлялася більш чітким виконанням координаторних проб, зменшенням тремору повік, пальців рук, зменшенням амплітуди горизонтального ністагму, дизартрії.

Т а б л и ц я 3

Показники мозкової гемодинаміки за даними транскраніальної доплерографії ($M \pm m$), см/с

Група	Показник	Період обстеження	ВСА		СМА		ХА	
			праворуч	ліворуч	праворуч	ліворуч	праворуч	ліворуч
1-ша (n = 25)	МШК	До лікування	107,3 ± 2,4	106,5 ± 2,8	85,8 ± 2,4	87,6 ± 2,3	39,2 ± 1,8	40,2 ± 1,7
		Після лікування	108,1 ± 1,3	108,7 ± 1,3	92,8 ± 1,4	92,5 ± 1,1	45,6 ± 1,4	44,7 ± 1,4
	СШК	До лікування	54,1 ± 2,8	43,7 ± 2,3	49,2 ± 2,2	45,4 ± 2,2	22,2 ± 1,2	21,3 ± 1,1
		Після лікування	54,4 ± 1,3	44,8 ± 1,1	48,1 ± 1,5	46,5 ± 1,4	31,3 ± 0,9	30,6 ± 0,8
2-га (n = 25)	МШК	До лікування	106,4 ± 2,6	107,5 ± 2,5	87,8 ± 2,1	88,6 ± 2,1	41,2 ± 2,0	41,2 ± 1,7
		Після лікування	108,1 ± 1,5	106,7 ± 1,9	89,5 ± 1,6	90,5 ± 1,5	45,6 ± 1,4	44,7 ± 1,4
	СШК	До лікування	55,1 ± 2,2	54,7 ± 2,0	49,5 ± 1,7	47,4 ± 2,3	25,2 ± 1,7	23,3 ± 1,4
		Після лікування	54,4 ± 1,3	53,8 ± 1,4	46,1 ± 1,5	46,7 ± 1,4	28,3 ± 0,9	26,7 ± 0,8

МШК — максимальна швидкість кровотоку; СШК — середня швидкість кровотоку;

ВСА — внутрішня сонна артерія; СМА — середня мозкова артерія; ХА — хребетна артерія.

За даними огляду окулістом динаміка змін очного дна переважно полягала у зменшенні венозно-повнокров'я.

За результатами транскраніальної доплерографії виявлено поліпшення показників церебральної гемодинаміки в обох групах дослідження: зменшилася асиметрія кровотоку та поліпилися показники еластичних властивостей судинних стінок, відзначено

позитивний вплив на венозний тонус, зменшилася турбулентність кровотоку в ділянках біфуркації ВСА.

Рекомендований курс лікування Церебровіталом — 2-3 рази на добу протягом 2 міс, за потреби курс лікування можна повторити.

За результатами проведеного дослідження препарат може бути рекомендований до застосування в лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію.

Література

1. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В., Кабанов А.А. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) // *Consilium medicum, Media Medica.*— 2004.— Т. 6, № 8.— С. 10—13.
2. Бугрова С. Г., Новиков А.Е. Применение луцетама для коррекции когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // *Международ. неврол. журн.*— 2007.— № 4 (14).— С. 73—78.
3. Вінчук С. М., Ілляш Т. І. Дисциркуляторна енцефалопатія: клініка, діагностика, лікування // *Діагностика та лікування.*— 2003.— № 3.— С. 15—20.
4. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия // *Consilium medicum, Media Medica.*— 2002.— Т. 2, № 3.
5. Соколова Л.І., Мельник В.С., Ласкаржевська Н.М. Ефективність застосування препаратів Гінкго білоби порівняно з пі-

рацетамом у комплексному лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію // *Ліки України.*— 2006.— № 26.— С. 113—115.

6. Auguet M., Clostre F. Effects of an extract of Ginkgo biloba and diverse substances on the phasic and tonic components of the contraction of an isolated rabbit aorta // *Gen. Pharmacol.*— 1983.— Vol. 14.— P. 277—280.
7. Bauer U. L'extrait de Ginkgo biloba dans le traitement de l'arteriopathie des membres inferieurs // *Presse Med.*— 1986.— Vol. 15.— P. 1546—1549.
8. Braquet P., Braquet M., Deby C. Oxidative damages induced by cerebral ischemia: protective role of some radical scavengers and related drugs // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 1983.— Vol. 3, Suppl. 1.— P. 564—565.

А.В. КОСТОВЕЦКИЙ, В.С. МЕЛЬНИК, Н.В. СКРИПКА, Л.И. СОКОЛОВА

Исследование эффективности комплексного растительного препарата Церебровитал в лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией

Цель — оценить эффективность использования в лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией комплексного растительного препарата Церебровитал.

Материалы и методы. Обследовано 50 мужчин, больных дисциркуляторной энцефалопатией. Возраст обследованных составил в среднем (63,2 ± 3,4) года. Пациенты были распределены на две группы: 1-я — 25 больных дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии, 2-я — 25 больных дисциркуляторной энцефалопатией III стадии. Больные на протяжении месяца принимали Церебровитал.

Результаты. После проведенного лечения Церебровиталом в обеих группах зафиксировано существенное улучшение состояния, о чем свидетельствовало уменьшение частоты жалоб на головную боль, головокружение, улучшение процессов памяти, уменьшение общей слабости. Применение препарата способствовало также улучшению показателей церебральной гемодинамики по результатам ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга.

Выводы. На фоне приема Церебровитала на протяжении месяца у больных дисциркуляторной энцефалопатией отмечена положительная динамика клинико-неврологических и доплерографических характеристик, что свидетельствовало об эффективности препарата.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, лечение, Церебровитал.

O.V. KOSTOVETSKY, V.S. MELNYK, N.V. SKRYPKA, L.I. SOKOLOVA

Research of a complex vegetative medication Cerebrovital efficiency in treatment of the patients with the discirculatory encephalopathy

Purpose – to assess the efficiency of a complex vegetative preparation Cerebrovital use in treatment in the patients with the discirculatory encephalopathy of.

Methods and subjects. 50 men with the discirculatory encephalopathy were examined. The average age of the surveyed patients was 63,2 ± 3,4 years. The patients were distributed into two groups: 1st group – 25 patients with the discirculatory encephalopathy of I-II stage, 2nd group – 25 patients with the discirculatory encephalopathy of III stage. The patients have taken Cerebrovital during one month.

Results. After the treatment by the preparation Cerebrovital patients of the I and II group with discirculatory encephalopathy had marked essential improvement of a condition such as reduction of a headache, improvement of processes of memory, reduction of general weakness. The application of preparations assisted improvement of cerebral hemodinamic indexes by results of transcranial Doppler ultrasonography (TDU).

Conclusions. Against the background of Cerebrovital application during one month the patients with discirculatory encephalopathy deminstrated marked positive dynamics of clinical and TDU characteristics, that evidences the efficiency of Cerebrovital application.

Key words: discirculatory encephalopathia, treatment, Cerebrovital.

О.Л. БАДАЛЯН, С.Г. БУРД, А.А. САВЕНКОВ,
О.Ю. ТЕРТЫШНИК, Е.В. ЮЦКОВА

Российский государственный медицинский
университет, Москва

Возможности применения Пантогама в практике невролога

Рассматривается сфера применения ноотропных препаратов, в том числе Пантогама. Согласно современным представлениям, Пантогам относится к ноотропным средствам смешанного типа с широким спектром показаний к клиническому применению. Препарат обладает ноотропным и противосудорожным действием, сочетанием умеренного седативного и мягкого стимулирующего эффекта, повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, уменьшает моторную возбудимость, активизирует умственную и физическую работоспособность. Перспективным представляется применение Пантогама для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний у больных, перенесших инсульт и черепно-мозговую травму, при эпилепсии и ряде других показаний.

Ключевые слова: ноотропные препараты, заболевания центральной нервной системы, лечение.

Более четверти века в клинической медицине применяются так называемые ноотропные препараты — вещества, влияющие на основные нейромедиаторные системы, метаболизм нейронов головного мозга, улучшающие мнестические функции, обладающие нейропротективным действием, повышающие устойчивость центральной нервной системы (ЦНС) к повреждающим воздействиям. В последние годы возросло количество исследований, связанных с поиском и изучением механизма действия новых и уже имеющихся ноотропных лекарственных средств [3, 7, 13].

Термин «ноотропы» был предложен бельгийским фармакологом Giurgea (1972) для обозначения класса препаратов, положительно влияющих на высшие интегративные функции мозга. Наиболее известным лекарственным препаратом этой группы является пирацетам, который по химическому строению относится к пирролидонам, то есть его основу составляет замкнутая в цикл ГАМК (γ -аминомасляная кислота). Пирацетам использовали для медикаментозной коррекции мнестических нарушений и других когнитивных функций. В дальнейшем было установлено, что он, подобно психостимуляторам, повышает умственную работоспособность, однако лишен присущих последним

побочных эффектов, таких как развитие зависимости, толерантности, синдрома отмены и т. д.

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется более 10 оригинальных пирролидоновых препаратов, которые чаще называют рацетамами.

Благодаря широкому спектру терапевтической активности и чрезвычайно низкой токсичности ноотропы получили широкое распространение в различных областях медицины. Единой классификации ноотропов в настоящее время не существует, обычно выделяют две группы: ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом (собственно ноотропным действием) и так называемые нейропротекторы.

Первая группа включает рацетамамы (пирацетам, анирацетам, фенотропил и др.), препараты, усиливающие синтез ацетилхолина и его выброс (лецитин, производные аминопиридина и др.), агонисты холинергических рецепторов (оксотреморин), ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин, Амиридин, ипидакрин, Аксамон, галантамин, ривастигмин и др.), препараты со смешанным механизмом действия (Инстенон) и т. д.

Группа «нейропротекторов» объединяет активаторы метаболизма (Актовегин и др.), вазодилатато-

ры (винпоцетин, ницерголин и др.), антагонисты кальция (циннаризин и др.), антиоксиданты (Мексидол и др.) и вещества, влияющие на систему ГАМК, — Пантогам и др.

Наиболее значимые механизмы действия нейропротекторов, помимо собственно ноотропного эффекта, — это стимулирование обменных процессов, способствование восстановлению ткани мозга в случае повреждений различного генеза, повышение устойчивости нервных клеток к воздействию неблагоприятных факторов [13].

В ряде экспериментальных и клинических исследований были выявлены и другие механизмы действия нейропротекторов, в частности мембраностабилизирующий (регуляция синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках, стабилизация и нормализация структуры клеточных мембран), антиоксидантный (ингибирование образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран) и антигипоксический (снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии) эффекты. Большое значение имеет также улучшение микроциркуляции в головном мозге за счет оптимизации пассажа эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирования агрегации тромбоцитов.

Результатом комплексного воздействия ноотропных средств является улучшение биоэлектрической активности и интегративной деятельности мозга, что проявляется характерными изменениями электрофизиологических паттернов (облегчение прохождения информации между полушариями, повышение уровня бодрствования, усиление абсолютной и относительной мощности спектра ЭЭГ коры и гиппокампа, повышение доминирующего пика). Повышение кортико-субкортикального контроля, улучшение информационного обмена в мозге, положительное воздействие на формирование и воспроизведение памятного следа способствуют улучшению памяти, восприятия, внимания, мышления, возрастанию способности к обучению, активации интеллектуальных функций. За способность улучшать познавательные (когнитивные) функции препараты ноотропного ряда называют еще «стимуляторами познания». Стимулирующее влияние ноотропов на психическую деятельность не сопровождается речевым и двигательным возбуждением, истощением функциональных возможностей организма, развитием привыкания и пристрастия, хотя в некоторых случаях они могут вызывать беспокойство и расстройство сна. Положительным свойством ноотропов является их малая токсичность, хорошая сочетаемость с препаратами других фармакологических групп и практическое отсутствие побочных эффектов и осложнений. Однако фармакологическая активность большинства средств этой группы является невысокой, эффекты развиваются постепенно (как правило, после нескольких недель при-

ема), что обуславливает необходимость длительного приема их в больших дозах [2, 3, 13].

Первоначально ноотропы использовали в основном при лечении нарушений функций головного мозга у пожилых пациентов с органическим мозговым синдромом. В последние годы их стали широко применять в разных областях медицины, в т. ч. в гериатрической, акушерской и педиатрической практике, неврологии, психиатрии и наркологии [6, 7, 13, 17].

Ноотропные средства применяют при деменции различного генеза (сосудистой, сенильной, при болезни Альцгеймера), хронической цереброваскулярной недостаточности, психоорганическом синдроме, последствиях нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы (ЧМТ), интоксикации, нейроинфекции, при интеллектуально-мнестических расстройствах (нарушениях памяти, концентрации внимания, мышления), астеническом, астено-депрессивном и депрессивном синдромах, невротическом и неврозоподобном расстройствах, вегетососудистой дистонии, хроническом алкоголизме (энцефалопатии, психоорганическом синдроме, абстиненции), для улучшения умственной работоспособности [2, 5, 6, 10—12].

В детской практике показаниями к назначению ноотропов являются задержка психического и речевого развития, умственная отсталость, последствия перинатального поражения ЦНС, детский церебральный паралич, синдром дефицита внимания. При острых состояниях в неврологической клинике (острый ишемический инсульт, ЧМТ) показана эффективность пирacetama, глицина, церебролизина. Некоторые ноотропы используют для коррекции нейрорепроductive синдрома (Пантогам), заикания (Фенибут, Пантогам), гиперкинезов (Фенибут, Пантогам, мемантин), расстройств мочеиспускания (Пантогам), нарушений сна (глицин, Фенибут), головокружения (пирacetama, Фенибут, Гинкго билоба).

Препаратом, который в течение десятилетий с успехом широко применяется в детской психоневрологии, однако в настоящее время недостаточно распространен в практике неврологов стационаров и амбулаторной сети, является Пантогам.

Пантогам (гопантеновая кислота) — оригинальный отечественный препарат, разработанный в НПО «Витамины» (Москва), появился на нашем фармацевтическом рынке за несколько лет до пирacetama (протокол Фармкомитета Минздрава СССР № 24 от 11.11.77). В настоящее время Пантогам в форме таблеток и сиропа производит компания «Пик-фарма» (Россия).

По современным представлениям, Пантогам относится к ноотропным препаратам смешанного типа с широким спектром показаний к клиническому применению. По химической структуре Пантогам представляет собой кальциевую соль

D(+)-пантоил- γ -аминомасляной кислоты и является высшим гомологом D (+)-пантотеновой кислоты (витамина B₅), в которой β -аланин замещен на ГАМК. Этот гомолог, названный впоследствии гопантеновой кислотой, впервые был синтезирован японскими исследователями в начале 1950-х гг. Дальнейшее его изучение в Японии, а затем и в СССР, было обусловлено присутствием в его молекуле ГАМК — одного из главных медиаторов торможения ЦНС.

Гопантеновая кислота является естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани, но в отличие от ГАМК обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать выраженное воздействие на функциональную активность мозга благодаря наличию в молекуле пантоильного радикала.

Спектр действия Пантогама связан с наличием в его структуре ГАМК. Механизм действия препарата обусловлен прямым влиянием Пантогама на ГАМК-В-рецептор-канальный комплекс. Он также оказывает активирующее влияние на синтез ацетилхолина. Пантогам обладает ноотропным и противосудорожным действием, повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активирует умственную и физическую работоспособность.

Пантогам улучшает метаболизм ГАМК при хронической алкогольной интоксикации и после отмены этанола. Препарат способен ингибировать реакции ацетилирования, являющиеся частью механизма инактивации новокаина и сульфаниламидов, благодаря чему достигается пролонгирование действия последних. Вызывает торможение патологически повышенного пузырного рефлекса и тонуса детрузора [1, 10, 11, 16]. Пантогам быстро всасывается из пищеварительного канала, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, не метаболизируется и выводится в неизменном виде в течение 48 ч: почками экскретируется 67,5 % принятой дозы, с калом выводится 28,5 % [15].

В настоящее время показаниями к применению Пантогама являются:

- снижение мнестико-интеллектуальной продуктивности вследствие артериосклеротических изменений сосудов головного мозга, при начальных формах сенильной деменции, органических поражениях головного мозга травматического, токсического, нейроинфекционного генеза;
- шизофрения с церебральной органической недостаточностью (в комплексе с психотропными препаратами);
- экстрапирамидные нарушения при органических заболеваниях мозга (миоклонус-эпилепсия, хорей Гентингтона, гепатолентикулярная

дегенерация, болезнь Паркинсона и др.), а также экстрапирамидный синдром, вызванный приемом нейролептиков;

- эпилепсия с замедленностью психических процессов и снижением когнитивной продуктивности (совместно с антиконвульсантами);
- психоэмоциональные перегрузки, снижение умственной и физической работоспособности, необходимость улучшения концентрации внимания и запоминания;
- нейрогенные расстройства мочеиспускания (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи);
- перинатальная энцефалопатия (с первых дней жизни);
- различные формы детского церебрального паралича;
- умственная отсталость различной степени выраженности, в т. ч. с поведенческими нарушениями;
- нарушения психологического статуса у детей в виде общей задержки психического развития, специфических расстройств речи, двигательных функций и их сочетания; формирование школьных навыков (чтения, письма, счета и др.);
- гиперкинетические расстройства, в т. ч. синдром гиперактивности с дефицитом внимания;
- неврозоподобные состояния (при заикании, преимущественно клонической форме, тиках, неорганическом энкопрезе и энурезе).

Пантогам выпускается в виде таблеток по 0,25 г и 10 % сиропа. Препарат принимают внутрь через 15—30 мин после еды, предпочтительнее в утренние и дневные часы с учетом его ноотропного действия.

Тактика применения Пантогама может меняться в зависимости от терапевтических задач. Для стимуляции психического развития или восстановления утраченных вследствие органического поражения ЦНС функций необходимо наращивание дозы в течение 7—12 дней, прием в максимальной дозе на протяжении 1—2 месяцев с постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 7—8 дней. При этом разовая доза для взрослых составляет 0,25—1,00 г, максимальная суточная доза — 3 г. Для поддерживающей терапии используют небольшие средние дозы. Курс лечения — от 1 до 4 месяцев, в отдельных случаях — до 6 месяцев. Перерыв между курсовыми приемами составляет от 1 до 3—6 месяцев.

Необходимость более широкого применения ноотропов, в частности Пантогама, в лечении неврологических заболеваний обусловлена высокой частотой этих заболеваний и тяжестью последствий. Так, цереброваскулярная патология занимает второе место среди причин смертности в мире (после ишемической болезни сердца) и является ведущей причиной инвалидизации в экономически развитых странах, что делает ее одной из важнейших медико-социальных проблем современности.

менного общества. По данным Всемирной федерации неврологических обществ, ежегодно в мире регистрируют не менее 15 млн инсультов. В действительности же, частота возникновения инсультов намного выше, т. к. в ряде развивающихся стран многие случаи не регистрируют, а пациенты зачастую вообще не имеют доступа к профессиональной медицинской помощи. В России заболеваемость инсультом составляет 3,4 случая на 1000 человек в год. В абсолютных значениях это свыше 450 тыс. новых инсультов в год [4, 5, 14].

Среди пациентов, выживших после перенесенного инсульта, около 2/3 утрачивают трудоспособность, нуждаясь в посторонней помощи и уходе. Помимо стойких двигательных, речевых нарушений, ограничивающих возможности социальной адаптации, у большинства больных наблюдаются интеллектуально-мнестические и эмоциональные расстройства, выраженность которых может нарастать с течением времени. Имеющиеся когнитивные нарушения затрудняют, а зачастую полностью исключают, возможность проведения реабилитационных мероприятий, способствуя формированию стойкого неврологического дефицита.

Еще более широкую распространенность имеют хронические формы цереброваскулярной патологии, рассматриваемые в отечественной литературе как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), или хроническая ишемия мозга. С учетом того, что у большинства пациентов прогрессирующее течение ДЭ сопровождается эпизодами острой церебральной ишемии (инсульт, транзиторная ишемическая атака), далеко не всегда можно разграничить острые и хронические формы цереброваскулярной патологии. Следует иметь в виду, что у многих больных имеет место сочетанное развитие ДЭ и нейродегенеративных заболеваний в рамках болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и др. [4, 5].

К основным клиническим проявлениям ДЭ относятся когнитивные нарушения, эмоциональные расстройства и очаговый неврологический дефицит. Ранними симптомами являются ограничение способности к запоминанию и удержанию новой информации, снижение темпа и качества умственной деятельности, повышенная утомляемость.

Способность мозговой ткани переживать как острую, так и хроническую ишемию в значительной степени определяется адекватностью трофического обеспечения [4, 5].

Исходя из современных представлений о роли нарушений обмена нейротрансмиттеров в патогенезе хронических форм ишемии мозга, в частности токсических эффектов глутамата, о снижении активности некоторых систем, в т. ч. холинергической, перспективной представляется фармакологическая коррекция имеющихся нарушений. Поскольку при сосудистых заболеваниях головного мозга страдают, в первую очередь, высшие психические

функции, показано применение нейропротективных препаратов, улучшающих когнитивную сферу.

В последние годы для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний, особенно на начальных стадиях, широко применяются ноотропные средства, в частности Пантогам, сочетающий ноотропное, антигипоксическое, антиоксидантное и нейропротективное действие.

Другой широкой «нишей» применения ноотропов, в частности Пантогама, является ЧМТ, которую ежегодно регистрируют у 2—4 человек на 1000 жителей. Среди пациентов с ЧМТ преобладают дети и молодые люди. Особое значение в социальном и медицинском отношении имеют последствия ЧМТ, зачастую приобретающие хронический характер, приводя к стойкой инвалидизации [9, 17].

Важно правильно лечить ЧМТ как в острый период, так и с целью коррекции последствий травмы. Ведущая роль в лечении отведена терапии, направленной на предотвращение гипоксии мозга, улучшение обменных процессов, восстановление активной умственной деятельности, нормализацию эмоциональных и вегетативных проявлений.

Хорошо известно, что ЧМТ способствует как более быстрому развитию алкогольной зависимости, так и большей злокачественности ее течения, что еще больше усугубляет клиническую картину посттравматической энцефалопатии. В связи этим лечение больных с последствиями ЧМТ должно быть комплексным, влиять на все ведущие синдромы посттравматической энцефалопатии.

Достигнуты определенные успехи в изучении морфологических, биохимических и молекулярных нарушений в мозговой ткани при эпилепсии с помощью методов экспериментальной и клинической эпилептологии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости комплексной, патогенетически обоснованной терапии, направленной на ключевые звенья метаболических нарушений и обеспечивающей уменьшение гипоксии мозговой ткани, подавление активации процессов перекисного окисления липидов, нормализацию энергетического обмена.

Характерная особенность Пантогама, отличающая его от других ноотропов, — это наличие доказанного противозPILEПТИЧЕСКОГО действия, позволяющего широко применять его у пациентов с ЧМТ, не опасаясь развития эпилептических приступов.

Можно рекомендовать применение Пантогама в комплексной противозPILEПТИЧЕСКОЙ терапии в сочетании с базовыми противозPILEПТИЧЕСКИМИ препаратами. Кстати, «неблагоприятных» сочетаний Пантогама с какими-либо лекарственными средствами, несмотря на более чем 20-летний опыт применения этого препарата, до настоящего времени не выявлено.

Многочисленный опыт применения Пантогама при различных заболеваниях ЦНС позволяет рас-

смачивать данный препарат как весьма перспективный для дальнейшего использования в клинической неврологической практике. Представляется также актуальным проведение иссле-

дований Пантогама с учетом требований доказательной медицины, что позволит препарату занять достойное место в арсенале врача-невролога.

Статья предоставлена ЧП «Капитал»

Литература

1. Авакумов В.М., Ковлер М.А. Пантогам // Проспект ЦБНТИ.— М., 1980.— 20 с.
2. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма.— М., 1985.— 238 с.
3. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология.— 1998.— № 61 (4).— С. 3—9.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга.— М., 2001.— 328 с.
5. Камчатное П.Р., Чугунов А.В., Умарова Х.Я., Воловец С.А. Возможности применения фенотропила у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // РМЖ.— 2006.— 3 с.
6. Клинические рекомендации: Стандарты ведения больных.— М., 2005.— С. 439.
7. Ковалев Г.В. Ноотропные средства.— Волгоград, 1990.— 368 с.
8. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы.— М., 1997.— 352 с.
9. Лекомцев В.Т. и др. Ноотропы в комплексном лечении больных посттравматической эпилепсией.— М., 1998.— С. 40—58.
10. Маслова О.И., Студеникин В.М., Чибисов И. В. и др. Эффективность применения препарата Пантогам сироп 10 % (гопантеновая кислота) в коррекции когнитивных расстройств у детей // Вопросы современной педиатрии.— 2004.— Т. 3, № 4.— С. 52—57.
11. Маслова О.И. Тактика реабилитации детей с задержками нервно-психического развития // Рус. мед. журн.— 2000.— № 8 (18).— С. 746—748.
12. Маслова О.И., Шелковский В.И. Пантогам и детская психоневрология // Пантогам. Двадцатилетний опыт применения в психоневрологии.— М., 1998.— С. 50—53.
13. Мосолов С. Н. Современные тенденции развития психофармакологии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 1998.— № 5.— С. 12—19.
14. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология: Учебник: В 3 т.— 2002.— Т. 2.— С. 26—68.
15. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств».— М., 2004 — С. 675—676.
16. Сухотина Н.К. и др. Пантогам в клинике нервно-психических заболеваний детского возраста: Пособие для врачей.— М., 2003.— 28 с.
17. Чикина Е.С. и др. Черепно-мозговые травмы: применение современных ноотропных препаратов в острый период и при лечении посттравматической энцефалопатии // Врач.— 2005.— № 11.— С. 12—17.

О.Л. БАДАЛЯН, С.Г. БУРД, А.А. САВЕНКОВ, О.Ю. ТЕРТИШНИК, О.В. ЮЦКОВА

Можливості застосування Пантогаму в практиці невролога

Розглядається сфера застосування ноотропних препаратів, зокрема Пантогаму. Відповідно до сучасних уявлень, Пантогам належить до ноотропних засобів змішаного типу із широким спектром показань до клінічного застосування. Препарат має ноотропну і протисудомну дію, підвищує стійкість мозку до гіпоксії і впливу токсичних речовин, стимулює анаболічні процеси в нейронах, поєднує помірну седативну дію з м'яким стимулюючим ефектом, зменшує моторну збудливість, активує розумову і фізичну працездатність. Перспективним представляється застосування Пантогаму для профілактики і лікування цереброваскулярних захворювань, у хворих, які перенесли інсульт і черепно-мозкову травму, при епілепсії і ряді інших показань.

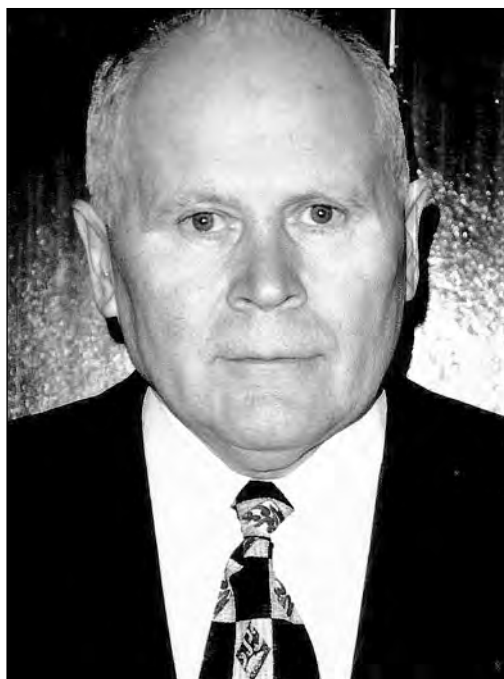
Ключові слова: ноотропні препарати, захворювання центральної нервової системи, лікування.

O.L. BADALJAN, S.G. BURD, A.A. SAVENKOV, O.Yu. TERTYSHNYK, E.V. YUTSKOVA

The possibilities of Pantogam application in neurologist clinical practice

The area of nootropic medication as well as Pantogam application is considered in this article. According to up-to-date notions Pantogam is in the group of nootropic medications of the mixed type with wide area of clinical indications. The medication has nootropic and anti convulsions affect, increases brain stability to hypoxia and toxic substances influence, stimulates anabolic processes in neurons, joins the mild sedative affect with the soft stimulatory effect, decreases motor excitement, activates cerebral and physical activity. The application if this medication is perspective for treatment as well as for prevention of cerebrovascular diseases in patients with stroke, cerebral injury, epilepsy and other indications.

Key words: nootropic medications, central nervous system diseases, treatment.



Пам'яті професора Михайла Михайловича Іщенка

4 січня 2008 року після тривалої виснажливої хвороби пішов із життя доктор медичних наук, професор, невролог Михайло Михайлович Іщенко.

Михайло Михайлович народився 25 січня 1930 р. у с. Гомзіно Борисівського району Белгородської області (Росія).

Свій шлях у медицину М.М. Іщенко розпочав із навчання у фельдшерсько-акушерській школі м. Харкова, яку він закінчив у 1951 р. Того ж року М.М. Іщенко вступив до Харківського медичного інституту, який з відзнакою закінчив у 1957 р. А в 1960 р. талановитий випускник вступив до аспірантури при кафедрі нервових хвороб того ж інституту. Після закінчення аспірантури Михайло Михайлович був направлений у Тернопільський медичний інститут, в якому з 1960 до 1968 р. працював асистентом, потім – доцентом кафедри нервових хвороб, а з 1969 до 1998 р. очолював кафедру нервових хвороб з курсом психіатрії. В 1966–1972 рр. він був заступником декана лікувального факультету, в 1973–1974 рр. – проректором з навчальної роботи. В 1962 р. успішно захистив кандидатську дисертацію, а в 1969 р. — докторську, присвячену неврологічним, патомор-

фологічним і нейрогуморальним порушенням у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки до і після резекції шлунка. У 1972 р. йому було присвоєно вчене звання професора. З 1995 року він був членом Нью-Йоркської академії наук.

Михайло Михайлович завжди приділяв велику увагу поліпшенню викладання свого улюбленого предмету. Саме з його ініціативи на кафедрі були створені і обладнані тематичні навчальні кімнати, анатомічний музей, біохімічна, гістологічна, електрофізіологічна лабораторії, видано методичні розробки до практичних занять та з обстеження неврологічного хворого, а також методичні вказівки для студентів і лікарів-інтернів з фармакотерапії невідкладних станів у клініці нервових хвороб (1996). У педагогічний процес було впроваджено тестовий контроль вихідного і кінцевого рівнів знань студентів (1990), а пізніше й інтернів-неврологів. Під керівництвом професора М.М. Іщенка на кафедрі було створено графі логічних структур та алгоритми встановлення топічного діагнозу, успішно впроваджено нові методики проведення навчального процесу на високому професійному рівні.

Михайло Михайлович Іщенко є автором і спів-автором 206 наукових праць, зокрема двох монографій, навчального посібника, розділу «Нервові хвороби» в довіднику фельдшера (1997), п'яти методичних рекомендацій з діагностики та лікування захворювань нервової системи, патенту на винахід, інформаційного листа, 18 раціоналізаторських пропозицій, 10 надрукованих лекцій з клінічної неврології. Під його керівництвом успішно захищено 1 докторську (С.І. Шкробот) та 12 кандидатських дисертацій (М.Т. Шевчук, В.В. Дегтяр, М.А. Макогончук, Н.Д. Лобанова, Н.С. Блінова, А.В. Гречух, С.І. Шкробот, А.В. Лобас, О.С. Островська, І.І. Гара, Л.О. Вакуленко, А.О. Голяченко), підвищили свою професійну майстерність 25 клінічних ординаторів.

Про широке коло наукових інтересів професора М.М. Іщенка свідчать його праці з таких актуальних проблем сучасної клінічної неврології, як неврологічні, патоморфологічні та нейрогуморальні порушення у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки до і після резекції шлунка, клініко-морфологічні та гістохімічні особливості оптико-мієліту і гострого розсіяного енцефаломієліту; діагностика і лікування неврологічних порушень при остеохондрозі шийного відділу хребта. Очолувавший М.М. Іщенком колектив кафедри активно вивчав вплив вазоактивних, кардіотонічних засобів на системну і церебральну гемодинаміку при стенозуючих та оклюзуючих ураженнях магістральних судин голови у хворих з гострими розладами мозкового кровообігу та ранніми формами цереброваскулярної недостатності. Було розроблено і втілено в практику охорони здоров'я 15 областей України метод гемодинамічного контролю і лікування ішемічних розладів мозкового кровообігу при стенозуючих ураженнях магістральних артерій голови (1992), а в практику неврологічних закладів Тернопільської області – спосіб лікування ішемічних порушень мозкового кровообігу антагоніс-

тами кальцію та антиагрегантними засобами (1993–1998). Під його керівництвом колектив кафедри і Тернопільської обласної клінічної психоневрологічної лікарні вивчали також проблему патогенезу, клінічних особливостей та лікування хворих на розсіяний склероз. Михайло Михайлович неодноразово виступав із цікавими доповідями на наукових форумах.

Педагогічну, наукову і лікувальну роботу М.М. Іщенко поєднував з активною громадською діяльністю. Понад 35 років професор Іщенко очолював правління Тернопільського обласного наукового медичного товариства невропатологів, був членом правління Республіканського наукового медичного товариства невропатологів і психіатрів. За свою діяльність М.М. Іщенко був нагороджений медаллю «Ветеран праці», значком «Відмінник охорони здоров'я».

Михайло Михайлович Іщенко заслужено користувався повагою колег, студентів та пацієнтів. Працелюбність, принциповість, доброзичливість, постійний творчий пошук, щира захопленість своєю професією завжди вирізняли Михайла Михайловича з-поміж його колег по роботі.

Колеги, ректорат Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, співробітники кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, колектив Тернопільської обласної клінічної психоневрологічної лікарні, неврологи Тернопільської області висловлюють щире співчуття рідним та близьким Михайла Михайловича Іщенка з приводу тяжкої втрати.

Колектив кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, колектив Тернопільської обласної клінічної психоневрологічної лікарні, лікарі Тернопільського обласного науково-практичного товариства неврологів



Пам'яті Володимира Дмитровича Малого

11 березня 2008 року пішов із життя співробітник кафедри неврології № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика доцент, кандидат медичних наук Володимир Дмитрович Малий.

Народився Володимир Дмитрович 1964 року в м. Хмельницький. З 1989 року, після закінчення Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця, працював у базовому неврологічному відділенні лікарні № 12 м. Києва. З 1993 року, після закінчення клінічної ординатури та заочної аспірантури, працював на кафедрі неврології НМАПО ім. П.Л. Шупика до 2002 року – асистентом, а з 2002 року – доцентом. У 1994 році В.Д. Малий захистив кандидатську дисертацію на тему «Застосування транскраніального електров-

пливу при лікуванні ранніх форм цереброваскулярної патології». Він є автором близько 50 наукових праць та одного винаходу, співавтором тестів з неврології для лікарів-неврологів України. До кола наукових інтересів В.Д. Малого входили актуальні питання судинної патології головного мозку та периферійної нервової системи. Володимир Дмитрович активно працював над докторською дисертацією.

Своїм уважним ставленням до хворих, високим професіоналізмом, щирістю в спілкуванні, чудовими людськими якостями Володимир Дмитрович заслужив повагу і любов від колег, пацієнтів і курсантів академії.

Пам'ять про чудового педагога, науковця, чуйну людину назавжди збережеться в серцях усіх, кому довелося спілкуватися з ним.

*Колектив кафедри неврології № 2
НМАПО ім. П.Л. Шупика,
редколегія «Українського неврологічного журналу»*

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 персоніфікувати позначками 1, 2, 3.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, у тому числі дисертаційні, складаються з таких розділів: «Вступ, актуальність теми», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Згідно з Постановою 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 і 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.

Статтю підписують всі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії або електронною поштою. Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою «Times New Roman», 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Усі спеціальні знаки набирають 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) позначають як «рис.» та нумерують 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, ЕХОГРАМІ подають 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 подають 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 ризиками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та нарядкові літери та цифри.

СПИСКІ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті додають за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюють 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, оформляють 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 відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають 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.