

ISSN 1998-4235

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ  
O.O. Bogomolets National Medical University

# Український неврологічний журнал

№ 1 (18)  
2011

Науково-практичне видання

Ukrainian neurological journal

Scientific and practical publication

Заснований у червні 2006 року  
Виходить 4 рази на рік

Журнал внесено до переліку  
наукових фахових видань України

Додаток до постанови президії ВАК України  
від 26 травня 2010 р. № 1-05/4

Київ  
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»  
2011

[www.ukrneuroj.com.ua](http://www.ukrneuroj.com.ua)

[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

# Український Неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

---

## Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

П. Г. Костюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

---

## Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

В. І. Боброва (Київ)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

І. З. Самосюк (Київ)

І. А. Григорова (Харків)

В. В. Кузнєцов (Київ)

Г. Г. Скибо (Київ)

О. М. Дзюба (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. М. Єфіменко (Краснодар, РФ)

Є. Л. Мачерет (Київ)

В. І. Цимбалюк (Київ)

С. К. Євтушенко (Донецьк)

С. П. Московко (Вінниця)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Б. В. Западнюк (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

---

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 13471-2355ПР від 09.11.2007 р.

## Засновники

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця  
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою НМУ  
імені О. О. Богомольця, Київ  
Протокол № 5-ВР від 12.03.2011 р.

## Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

## Відповідальний секретар

О. М. Берник

## Літературний редактор

О. Г. Молдованова

## Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»  
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 1480 від 26.08.2003 р.  
Ум. друк. арк. 12,79  
Замовлення № 0111N  
Наклад – 2000 прим.  
Папір крейдований, друк офсетний  
Підписано до друку 12.03.2011 р.

## Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а

## Телефони редакції

Тел.: (44) 465-30-83,

278-46-69, 406-29-13

E-mail vitapol@i.com.ua

---

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.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами

---

© Український неврологічний журнал, 2011    © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2011

Передплатний індекс 96474

[www.ukrneuroj.com.ua](http://www.ukrneuroj.com.ua)    [www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

### 5 Механізми ендogenous ангиогенезу при ішемічному інсульті

В.І. ЦИМБАЛЮК, Є.С. ЯРМОЛЮК

*Endogenous angiogenesis mechanisms under ischemic stroke*

V.I. TSYMBALYUK, Ye.S. YARMOLYUK

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 15 Комплексная терапия больных с острыми гипертензивными супратенториальными внутримозговыми кровоизлияниями

С.М. ВИНІЧУК, С.В. РОГОЗА

*Complex treatment of patients with acute hypertensive supratentorial intracerebral hemorrhage*

S.M. VINYCHUK, S.V. ROGOZA

### 24 Однорічна виживаність після гострого ішемічного інсульту: прогностичні чинники відновлення функціонального стану та повсякденної життєвої активності

В.С. МЕЛЬНИК, О.В. ТКАЧЕНКО, А.О. ІВАНЧУК

*One-year survival rate following acute ischemic stroke: prognosis of functional and every day activity remission*

V.S. MELNYK, O.V. TKACHENKO, A.O. IVANCHUK

### 29 Оцінка змін церебральної гемодинаміки за показниками ультразвукового транскраніального дуплексного сканування у хворих з артеріовенозними мальформаціями головного мозку

М.В. ГЛОБА, Л.Л. ЧЕБОТАРЬОВА, В.В. ВАЩЕНКО

*The evaluation change of cerebral haemodynamics with the help of ultrasound transcranial duplex scanning criteria in patients with brain arteriovenous malformations*

M.V. GLOBA, L.L. CHEBOTARIOVA, V.V. VASHCHENKO

### 35 Особенности variability сердечного ритма у пациентов с болезнью Паркинсона

І.Н. КАРАБАНЬ, Е.П. ЛУХАНИНА, Н.А. МЕЛЬНИК, Н.М. БЕРЕЗЕЦКАЯ

*Cardiac rhythm variability in the Parkinson's disease patients*

I.N. KARABAN, Ye.P. LUKHANINA, N.A. MELNIK, N.M. BEREZETSKAYA

### 42 Ключевая роль приверженности к терапии спастичности в эффективности реабилитации двигательных функций у больных детским церебральным параличом

С.В. ВЛАСЕНКО, Г.М. КУШНИР

*Key role of adherence therapy of spasticity in efficiency of rehabilitation of motor functions at patients with infantile cerebral palsy*

S.V. VLASENKO, G.M. KUSHNIR

### 47 Влияние депрессии и тревожности на качество жизни больных рассеянным склерозом

Л.І. СОКОЛОВА, А.В. ГУДЗЕНКО

*The impact of depression and anxiety on quality of life in patients with multiple sclerosis*

L.I. SOKOLOVA, A.V. GUDZENKO

### 52 Комбинированная терапия тревожно-депрессивных расстройств у больных хроническим панкреатитом

Є.С. КОЧКАРЕВА, Е.А. СТАТИНОВА, С.В. СЕЛЕЗНЕВА, В.С. СОХИНА

*Combination therapy of anxiety and depressive disorders in patients with chronic pancreatitis*

Ye.S. KOCHKAREVA, Ye.A. STATINOVA, S.V. SELEZNEVA, V.S. SOKHINA

## ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- 56 Особливості клінічного перебігу оперізувального герпесу та післягерпетичної невралгії у хворих різного віку**  
 М.Г. МАТЮШКО, О.А. МЯЛОВИЦЬКА, В.С. МЕЛЬНИК,  
 Л.О. ВОЛЕВАЧ, Н.М. ЛАСКАРЖЕВСЬКА, В.С. ТРЕЙТЯК  
*Shingles clinical course peculiarities and post herpes neuralgia in patients of different age*  
 M.G. MATYUSHKO, O.A. MYALOVYTSKA, V.S. MELNYK,  
 L.O. VOLEVACH, N.M. LASKARZHEVSKA, V.S. TRETYAK
- 61 Клініко-параклінічні зіставлення у дітей раннього віку з генералізованими епілептичними нападами**  
 І.С. ЗОЗУЛЯ, А.Ф. НЕЧАЙ  
*Clinical and paraclinical comparisons in infants with generalized epileptic seizures*  
 I.S. ZOZULYA, A.F. NECHAY
- 66 Оцінка емоційно-особистісних характеристик у хворих на множинний склероз**  
 Н.Г. СТАРИНЕЦЬ  
*Evaluation of emotional and personal characteristics in multiple sclerosis patients*  
 N.G. STARYNETS
- 70 Дуральные артериовенозные фистулы спинного мозга — разновидность сосудистой спинальной миелопатии. Хирургическое лечение**  
 Е.И. СЛЫНЬКО, В.А. ХОНДА  
*Spinal dural arteriovenous fistulas – a type of vascular spinal myelopathy. Surgical treatment*  
 Ye.I. SLYNKO, V.A. KHONDA

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

- 76 Нейропротекторы нового поколения в современной неврологии: от фармакологии к фармакотерапии**  
 С.Г. БУРЧИНСКИЙ  
*Neuroprotectors of new generation in modern neurology: from pharmacology to pharmacotherapy*  
 S.G. BURCHINSKY
- 83 Ноотропный препарат нового поколения Энтроп в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона**  
 И.Н. КАРАБАНЬ, Е.П. ЛУХАНИНА, Н.В. КАРАБАНЬ, Н.В. КАРАСЕВИЧ, В.В. ГАРКАВЕНКО,  
 М.А. ЧИВЛИКЛИЙ, Н.А. МЕЛЬНИК, Т.А. ХНЫКИНА, Н.М. БЕРЕЗЕЦКАЯ  
*The new nootrop generation Entrop in complex pathogenetic therapy of the Parkinson's disease*  
 I.N. KARABAN, Ye.P. LUKHANINA, N.V. KARABAN, N.V. KARASEVYCH, V.V. GARKAVENKO,  
 M.A. CHIVLIKLIY, N.A. MELNYK, T.A. KHNYKINA, N.M. BEREZETSKAYA
- 90 Лікування поперекового синдрому. Аналіз відношення прибутків до витрат на ліки для лікування неврологічних ускладнень**  
 T. HEINEN-KAMMERER, K. MOTZKAT, R. RYCHLIK  
*Treatment of lumbar syndrome. Analysis of the cost/benefit ratio of a drug for treating neuropathic complaints*  
 T. HEINEN-KAMMERER, K. MOTZKAT, R. RYCHLIK
- 92 Всемирная кампания по борьбе с инсультом**  
*International anti-stroke campaign*

## ІСТОРИЧНІ ПОСТАТІ

- 93 Видатний український невролог М.М. Лапінський і його роль у заснуванні Київської неврологічної школи**  
 С.М. ВІНИЧУК  
*Outstanding ukrainian neurologist M.M. Lapynsky and his contribution to Kyiv neurologic school foundation*  
 S.M. VINYCHUK
- 99 До уваги передплатників**
- 100 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



В.І. ЦИМБАЛЮК, Є.С. ЯРМОЛЮК

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

## Механізми ендогенного ангіогенезу при ішемічному інсульті

Ішемічний інсульт є важливою медико-соціальною проблемою з огляду на високу частоту інвалідизації пацієнтів. Сучасні уявлення про ріст, формування та адаптивну перебудову судинного русла у фізіологічних і патологічних умовах є ключем до розуміння складних механізмів регенерації мозку після ішемічного ушкодження. У статті наведено відомості про основні етапи ангіогенезу та чинники його регуляції. Розглянуто роль факторів росту та різних клітинних типів у функціонуванні комплексної морфофункціональної одиниці — нейросудинної ніші, в якій запускаються процеси тканинної репарації після інсульту. Проаналізовано результати експериментальних досліджень з вивчення неоваскуляризації на моделях церебральної ішемії. Узагальнені дані про функціональне значення новоутворених судин мозку свідчать про можливість терапевтичної модуляції церебрального ангіогенезу. Викладені концепції нейросудинної ніші та ендогенного ангіогенезу є основою для розвитку нових підходів до відновного лікування ішемічного інсульту та його наслідків.

**Ключові слова:** ангіогенез, ішемічний інсульт, нейросудинна ніша, судинний ендотеліальний фактор росту.

Цереброваскулярна патологія посідає одне з перших місць у структурі смертності і є найчастішою причиною інвалідизації дорослого населення у розвинених країнах [7, 14]. Останніми роками завдяки детальному вивченню патогенезу порушень мозкового кровообігу, вдосконаленню інструментальних методів діагностики, використанню заходів первинної та вторинної профілактики, зміні стратегії і тактики ведення, розробці та впровадженню сучасних фармакологічних і хірургічних методик лікування хворих із інсультом вдалося дещо знизити летальність у ранні терміни захворювання та зменшити ризик інвалідизації, а також забезпечити повернення до активного способу життя значної кількості пацієнтів. Водночас велика кількість хворих, які перенесли ішемічний інсульт, мають істотний неврологічний дефіцит, який ускладнює їхню соціально-психологічну реадaptaцію. Вивчення клітинних і молекулярних механізмів, які лежать в основі репаративних процесів у мозковій тканині при її ішемічному ушкодженні, є необхідною передумовою створення нових ефективних засобів і методів відновного лікування хворих з інсультом [9]. У зв'язку з цим дослідження ролі це-

ребрального ангіогенезу у відновленні цито- та ангіоархітектоники мозку при його ішемічному ушкодженні є окремим важливим напрямом фундаментальних досліджень з точки зору можливості спрямованого терапевтичного впливу на формування судин і кровопостачання ділянки мозку, що постраждала внаслідок ішемічного ураження.

### Ангіогенез: визначення поняття, основні етапи ангіогенезу в ембріональний та постнатальний період

Ріст і розвиток судин відбувається шляхом трьох різних процесів: васкулогенезу, ангіогенезу та артеріогенезу [26]. Васкулогенез — це первинний процес утворення судинного русла під час ембріонального розвитку, який характеризується диференціацією плюрипотентних ендотеліальних попередників (ангіобластів) в ендотеліоцити. До першого скорочення серцевого м'яза плода утворюється первинна судинна мережа. На ранніх стадіях ембріогенезу ангіобласти мігрують краніально, утворюючи периневральне судинне сплетення, яке згодом покриває всю нервову трубку. В цей час у межах судинної сітки головного мозку внаслідок

васкулогенезу формується екстрацеребральне судинне сплетення. Роль васкулогенезу у функціонуванні тканин дорослого організму досі не встановлена [16].

**Ангіогенез** — процес формування нових судин з недостатньо розвиненим середнім м'язовим шаром. Судинна мережа головного мозку утворюється переважно за рахунок ангиогенезу. Після утворення первинного судинного сплетення мозку преформовані судини дихотомічно діляться, формуючи більш складну мережу судин. Водночас судинні відгалуження з м'якої мозкової оболонки занурюються вглиб мозку та поширюються до шлуночків. У подальшому судини головного мозку проходять етапи формування, стабілізації, розгалуження, інволюції колатералей та спеціалізації [14].

**Артеріогенез** — поява нових артерій з розвиненим середнім шаром. Цей термін означає як дозрівання вже існуючих колатералей, так і формування зрілих судин *de novo*. У цьому процесі беруть участь всі клітинні типи, включаючи гладенькі міоцити та перичити (табл. 1).

Нативні судинні сітки формуються шляхом васкулогенезу та ангиогенезу і стабілізуються за допомогою індукції пристінкових клітин і продукції позаклітинного матриксу. Згодом у відповідь на сигнали з мікрооточення відбувається тонке налаштування новоутворених судинних мереж. Зрештою останні набувають специфічних властивостей відповідно до функцій кожного органа. Дозрівання церебральних судин включає формування гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) — бар'єрогенез.

### Регуляція ангиогенезу

Ангіогенез — складний процес, який регулюється за допомогою низки молекулярних чинників і сигналів. У процесі ембріогенезу внаслідок стрімкого росту та розвитку органів і структур зародка наростає тканинний гіпоксичний градієнт, який слугує сигналом до формування нових судин. Фактор, індукований гіпоксією, регулює транскрипцію різних ангиогенних чинників, наприклад, судинного ен-

дотеліального фактора росту (VEGF, vascular endothelial growth factor) та еритропоетину, і відіграє важливу роль у розвитку судин [18]. Перехід від ангиогенезу до бар'єрогенезу відбувається за участю білка SSeCKS (Src-suppressed C kinase substrate), експресія якого підвищується в умовах реоксигенації після епізоду гіпоксії [16]. У культивованих первинних астроцитах гіперекспресія SSeCKS зменшує рівень експресії VEGF та активує ангиопоетин-1 (Ang-1), запускаючи експресію білків щільних з'єднань та зміцнюючи зв'язки між ендотеліоцитами [8]. Водночас формування первинного судинного сплетення залежить переважно від сигнального шляху VEGF [33]. У людини відомі дві ізоформи цього фактора росту: VEGF-A і VEGF-B. VEGF-A відіграє найважливішу роль у васкулогенезі та ангиогенезі як в ембріональний, так і постнатальний період, стимулює ангиогенез і спричиняє підвищення проникності судин. VEGF-A функціонує за допомогою зв'язування з двома тирозинкіназними рецепторами, VEGFR-1 і VEGFR-2, і нейропіліном-1 [28]. VEGF-A стимулює ендотеліальну проліферацію безпосередньо шляхом активації VEGFR-2-тирозинкінази. Вважається, що взаємодія між VEGF і його рецептором VEGFR сприяє диференціації ангиобластів в ендотеліальні клітини, а також міграції судин з *pia mater* до перивентрикулярної зони. У дорослих, особливо за патологічних умов, VEGFR-1 робить свій внесок у ангиогенез непрямым шляхом завдяки активації клітин моноцитарно/макрофагального ряду, які секретують різні ангиогенні чинники. Крім того, VEGFR-1, експресований в ендотеліоцитах, генерує мітотичні сигнали та фактори виживання, хоча й менш інтенсивно, ніж VEGFR-2. За нормальних умов експресія VEGF у мозку знижена. Таким чином підтримується баланс між про- та антиангіогенними чинниками. Однак за патологічних умов (ішемія, онкогенез) VEGF бере участь у порушенні цілісності ГЕБ і зумовлює підвищення проникності ендотелію та розгалуження судин [26].

Ангіопоетин вважається потенційним ангиогенним фактором під час ембріогенезу. У дослідях на

Т а б л и ц я 1

### Три типи неоваскуляризації [26]

Показник	Васкулогенез	Артеріогенез	Ангіогенез
Задіяні клітинні типи	Ендотеліальні стовбурові клітини	Ендотеліоцити; гладеньком'язові клітини; перичити; інші	Ендотеліоцити
Первинний стимул	Розвиток	Невідомий (запалення?)	Запалення та ішемія
Кінцевий результат	Повністю сформовані судини	Артеріоли	Капіляри
Наявність у зрілих тканинах	Не з'ясовано (мінімальна?)	Так	Так
Внесок в ефективну перфузію	Не з'ясовано (мінімальний?)	Суттєвий	Незначний
Задіяні фактори росту	VEGF, Ang-1, Ang-2	PDGF, Ang-1, Ang-2, FGFs (?)	FGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-5, VEGF-A, VEGF-B

Ang — ангиопоетин; PDGF — фактор росту тромбоцитарного походження.

трансгенних експериментальних тваринах було встановлено, що система ангіопоетину та доменів, подібних до епідермального фактора росту (Tie-1 і -2), функціонує переважно під час дозрівання та стабілізації судин, меншою мірою — під час їхнього розгалуження [8]. Ангіопоетин також відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу в зоні ГЕБ.

Припускають, що трансформуючий фактор росту  $\beta$  разом з Ang-1 впливає на проникність ГЕБ як медіатор міжклітинної взаємодії між ендотелієм і перицитами або астроцитами [11].

Поряд з класичними регуляторами ангіогенезу, нещодавно було відкрите значення родини факторів росту Wnt як ключових молекул ангіогенезу та бар'єрогенезу у центральній нервовій системі (ЦНС).  $\beta$ -Катенін, ефекторна молекула сигнального шляху Wnt, експресується у дозріваючій судинній мережі ЦНС і відіграє важливу роль у розвитку ембріональних судин [21].

Величезний вплив на формування судинного русла і ГЕБ у ЦНС має взаємодія нервових клітин та судинних елементів, яка визначає формування сигнальних шляхів, ріст, міграцію і диференціацію нейронів та ангіобластів (табл. 2, 3).

Група білків, які відповідають за напрямок росту аксонів (*ephrins, semaphorins, slits i netrins*), впливають також на розвиток і диференціацію судин. *Ephrin B2* бере участь у артеріовенозній спеціалізації, активує пристінкові клітини [21]. Різні класи *semaphorins* можуть як пригнічувати, так і стимулювати ангіогенез. Нейротрофіни — добре відомі трофічні чинники, які регулюють нейрональну проліферацію, виживання та формування міжнейронних шляхів. Фактор росту нервів (NGF) запускає також проліферацію та міграцію ендотеліоцитів *in vitro* та стимулює ангіогенез *in vivo* в нормальних і патологічних умовах (на моделі ішемії нижньої кін-

цівки) [16]. Припускають, що механізм впливу NGF на ангіогенез опосередкований взаємодією з VEGF. Ще один фактор росту, нейротрофічний фактор мозкового походження, відіграє важливу роль у формуванні судинної системи серця та сприяє ре-васкуляризації в ішемізованих тканинах [24].

Вищенаведене свідчить про те, що ангіогенез і утворення ГЕБ відбуваються в умовах інтегрованої взаємодії різних молекул. Молекулярна динаміка цього процесу охоплює декілька різних типів клітин, які оточують судини головного мозку. Ці клітини формують судинне оточення, при цьому кожний тип відіграє унікальну роль у розвитку та функціонуванні церебральних судин.

**Перицити** — пристінкові судинні клітини, які належать до лінії судинних гладеньком'язових клітин і не лише забезпечують механічну підтримку ендотеліоцитів, а й беруть основну участь у фізіологічних і патологічних процесах у судинній стінці. У період ембріонального ангіогенезу активація перицитів є першим етапом у стабілізації первинного судинного сплетення [21]. Важливу роль у цьому процесі відіграє взаємодія тромбоцитарного фактора росту В (PDGF-B) і його рецептора (PDGFR-B). Цей процес також має місце й при ішемічному ушкодженні головного мозку [10]. Також цілком вірогідно, що перицити індукують та спрямовують розгалуження судин. У мозку людського ембріона мігруючі перицити ідентифіковані в комплексі з судинами, які ростуть, а перицит-індукований ангіогенез бере участь в організації росту судин [2]. Перицити також підтримують цілісність ГЕБ. Окрім цього, доведена скоротлива властивість перицитів, які здатні регулювати діаметр судин і швидкість кровоплину. В експериментальних умовах показано, що перицити володіють макрофагоподібною активністю і можуть виступати потенційними учасни-

Т а б л и ц я 2

**Нейрогенні фактори, які впливають на судинну систему [16]**

Молекули	Рецептори	Ефекти
<b>Молекули, які спрямовують аксональний ріст</b>		
Ephrin-B2	EphB4	Артеріовенозна диференціація, активація клітин судинної стінки, розвиток лімфатичних судин, пухлинний ангіогенез
SEMA3A	Neurophilin 1 (NP1)	Інгібітор ангіогенезу
SEMA3F	Neurophilin 2 (NP2)	Інгібітор ангіогенезу
SEMA4D	Plexin B1 (PLEXB1)	Індуктор пухлинного ангіогенезу
Slit-2	Robo-4, Robo-1	Репульсія або атракція ендотеліальної міграції, пухлинний ангіогенез
Netrin-1	UNC5B, NeogeninA2b	Детекція напрямку росту судин, інгібітор або індуктор ангіогенезу
<b>Нейротрофіни</b>		
NGF	TrkA	Посилення проліферації та міграції ендотеліальних клітин, індуктор ангіогенезу
BDNF	TrkB	Розвиток судин серця, хемоатрактант для прекурсорів гемопоезу
NT-3	TrkC	Інгібітор проліферації мозкових ендотеліоцитів

*BDNF* — нейротрофічний фактор мозкового походження; *NGF* — фактор росту нервів; *NT* — нейротрофіни; *SEMA* — семафорини.

Т а б л и ц я 3

**Фактори регуляції ангиогенезу, які впливають на нервову систему [16]**

Молекули	Рецептори	Ефекти
VEGF	Flk-1, Nrp1	Ріст аксонів, виживання нейронів, нейрогенез
FGF-2	FGFR-1, FGFR-2	Нейрогенез, нейропротекція, проліферація нейрогенних стовбурових клітин
IGF-1	IGF-1R	Нейрогенез
Ang-1	Tie-2	Нейропротекція
TSP-1/2	CD47/IAP?, LRP1?	Синаптогенез

*Ang-1 — ангиопоетин-1; FGF — фактор росту фібробластів; IGF — інсуліноподібний фактор росту; VEGF — судинний ендотеліальний фактор росту.*

ками імунних процесів у ЦНС [13]. Дозрівання ендотеліоцитів та стабілізація судин відбуваються за участю продукції ангиопоетину-1 перицитами та рецептора тирозинкінази tie-2. Нещодавні дослідження свідчать про те, що перицити під час свого дозрівання можуть експресувати VEGF і таким чином брати участь у стабілізації судин, заміщуючи при цьому VEGF з прилеглих тканин і запобігаючи апоптозу ендотеліоцитів [33].

**Астроцити** — найчисленніша популяція клітин у головному мозку, які виконують різноманітні функції, зокрема такі, як формування та стабілізація ГЕБ, регуляція судинного тонуусу у відповідь на сигнали нейронів, підтримка водно-йонного гомеостазу у головному мозку.

**Гладенькі міоцити** — ефекторні клітини, які виступають медіаторами вазоконстрикції та вазодилатації.

**Нейрони** — основні учасники фізіологічних процесів у головному мозку. Як уже згадувалося, функція нейронів і судин координується чинниками нейро- та ангиогенезу так само, як і функціональна гіперемія, яка розвивається за участю астроцитів. Хоча більшість зрілих нейронів і кровоносних судин розташовані на значній відстані один від одного, нейрогенні стовбурові клітини (НСК) тісно прилягають до судин і навіть формують прямі контакти у межах спеціалізованих ділянок [2]. Морфологічні дослідження ніші НСК свідчать про те, що мікрооточення НСК, особливо судини, є необхідним для їхньої підтримки та диференціації. Цікаво, що ніша НСК має великий ангиогенний потенціал, при цьому частина проліферуючої клітинної популяції представлена попередниками ендотеліальних клітин [21]. Ці факти свідчать про те, що нейрогенез і ангиогенез пов'язані спільними сигнальними шляхами, а кровоносні судини певною мірою визначають «поведінку» НСК за допомогою «постачання» сигналів з мікрооточення [2, 16, 19].

Отже, всі типи клітин у мозку відіграють унікальну роль і взаємодіють один з одним для підтримки гомеостазу та адекватного реагування на стимули з мікросередовища. Концепція «нейросудинної ніші», яка містить нейрони, судини та інші ти-

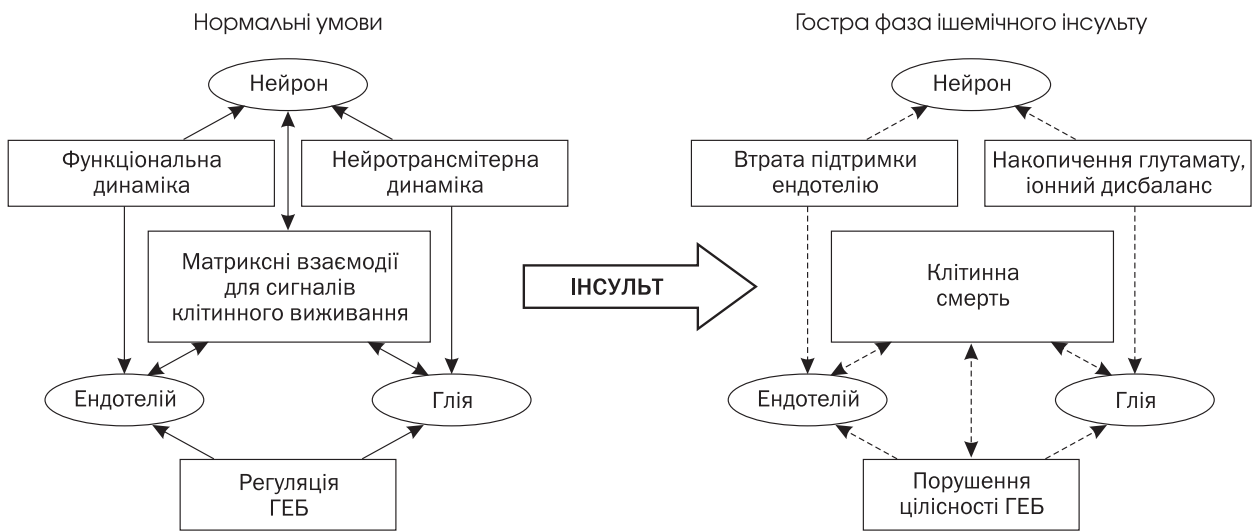
пи клітин, розташовані на їхній поверхні, є фундаментальною для пояснення більшості фізіологічних і патологічних процесів у ЦНС [16]. Ця концепція визначається на міжклітинному рівні, який охоплює динамічні взаємодії між церебральними ендотеліальними клітинами, глією, нейронами та позаклітинним матриксом [7, 16, 21]. За певних умов клітини нейросудинної ніші виконують протекторну функцію, а також активують патофізіологічні механізми за наявності пухлин, судинних і нейродегенеративних захворювань.

З викладеного вище випливає, що ангиогенез є складним процесом, який забезпечується координованою взаємодією клітин і молекулярних чинників, що реалізується у формуванні високоорганізованої судинної мережі зі спеціалізованими функціями. Подальше вивчення цих факторів і механізмів дасть змогу з'ясувати роль судинного чинника в патологічних процесах у ЦНС і цілеспрямовано впливати на них шляхом активації або інгібування ангиогенезу.

**Ангиогенез і нейросудинна репарація**

У центрі зони ішемічного ураження первинна судинна альтерація швидко призводить до істотного виснаження енергетичних ресурсів клітини, і тому загибель нейронів може настати занадто швидко для проведення ефективного лікування. Однак у зоні ішемічної напівтіні (пенумбри) з помірним енергетичним дефіцитом нейрональна загибель відбувається за допомогою активних механізмів клітинної смерті. Їхнє розуміння є необхідною передумовою розробки ефективних методів запобігання клітинній загибелі при інсульті. Однак дослідження лише нейронних механізмів недостатньо для формування цілісної картини комплексного нейросудинного ушкодження (рис. 1).

Під час гострої фази інсульту ішемічна пенумбра зазнає меншого ушкодження порівняно з центральною зоною завдяки колатеральному кровопостачанню [19]. Встановлено, що в рамках гострого нейросудинного ушкодження еволюція зони ішемічної напівтіні може потенціювати структурно-функціональне відновлення [27]. Пенумбра з часом не

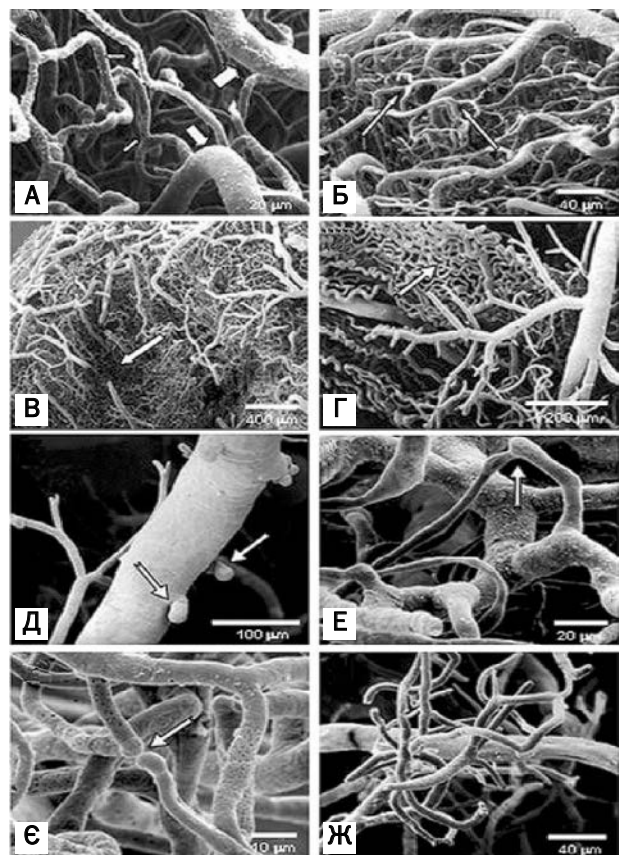


**Рис. 1.** Схематичне узагальнення взаємодій між різними елементами всередині нейросудинної ніші за нормального функціонування та в патологічних умовах при ішемічному інсульті [16]

тільки відмирає, а й може бути активатором ендогенних механізмів пластичності та ремоделювання протягом днів і тижнів від початку інсульту [17].

Ангіогенез і нейрогенез є первинними нейросудинними репаративними процесами при інсульті. За матеріалами патоморфологічних досліджень у пацієнтів з інсультом, померлих від інших причин, виявлено підвищену щільність судин у ділянці ішемічної пенумбри [14, 24]. Активація ангіогенних сигналів під час транзиторних ішемічних атак частково пояснює факт менш вираженого за обсягом ішемічного uszkodження мозкової паренхіми у пацієнтів з ішемічним інсультом порівняно з пацієнтами, в яких в анамнезі подібних епізодів не спостерігали. В одному дослідженні було встановлено, що кількість новоутворених судин корелює з тривалішим часом виживання пацієнтів з ішемічним інсультом, що може свідчити про позитивний ефект постішемічного ангіогенезу [14]. Натомість у хворих старшого віку з гіршими функціональними наслідками після інсульту спостерігається зменшення кількості новоутворених судин. Більш того, пацієнти з післяінсультною деменцією можуть страждати від зменшення мозкового кровоплину у суміжних ділянках кори мозку [25].

Групою дослідників в експерименті описано ре-васкуляризаційний процес після оклюзії середньої мозкової артерії у щурів (рис. 2). Було показано, що нові кровоносні судини, утворені із судинних зачатків, формують постійні зв'язки з інтактними мікросудинами протягом 1 тижня після ішемії [15]. Доведено, що апоптоз ендотеліальних прогеніторних клітин (ЕПК) є необхідним для регуляції цього процесу, а ріст артеріальних колатералей і нових капілярів сприяє відновленню перфузії в зоні пенумбри та пограничній ділянці кори мозку після мікро- та фототромботичного інсульту у щурів [20].



**Рис. 2.** Судинні комплекси головного мозку інтактних щурів до та після оклюзії середньої мозкової артерії (ОСМА) на моделі ішемічного інсульту в щурів (сканувальна електронна мікроскопія): А і Б — лептоменінгеальні (великі стрілки) та дрібні пенетруючі артеріоли (малі стрілки) інтактного мозку; В — ділянки інфаркту, в яких судини не візуалізуються (стрілки); Г — ушкоджені мікросудини через 24 год після ОСМА; Д і Е — помітні судинні бруньки через 3 дні після ОСМА (стрілки); Є і Ж — зв'язки або «гнізда» дрібних мікросудин, асоційованих з прилеглими судинами [15]

Важливим є той факт, що ангиогенез у ділянці ішемічної напівтіні є природною відповіддю на церебральну ішемію у людей і тварин, а тому перинфарктна тканина, так само, як і більші ділянки мозкової речовини, є чутливою до ішемії, і там, де запускається апоптоз, може спостерігатися позитивний ефект від ангиогенезу, який розвивається протягом днів, тижнів і навіть місяців після інсульту [6]. Це обґрунтовує можливість використання ангиогенезу як додаткового методу лікування ішемічного інсульту з метою впливу на нейрональну реорганізацію та диференціацію стовбурових клітин, мозкову перфузію та функціональне відновлення як складову частину комплексного регенеративного процесу.

Просторово-часова динаміка постінсультного ангиогенезу є складною і залишається недостатньо вивченою. Незважаючи на це, багатьма дослідженнями було підтверджено проліферацію мозкових ендотеліоцитів після ішемічного інсульту [6, 7, 30]. У мишей ендотеліальна проліферація починається з першого дня після інсульту і триває декілька тижнів. Детально вивчено також патерн генної експресії на моделях експериментального інсульту. Наприклад, фокальна церебральна ішемія призводить до появи ендогенних сигналів для VEGF в нейронах і астроцитах [15, 28]. У трансгенних мишей з підвищеною експресією людського VEGF165 щільність мікросудин виявилася значно вищою порівняно з дикими мишами перед ішемією, цей феномен спостерігали через 3 дні після моделювання ішемії [9]. Ці дані вказують на посилення ревазуляризації за рахунок дії VEGF.

Як у пацієнтів, так і на тваринних моделях ішемічного інсульту накопичено достатню кількість доказів того, що ангиогенез виникає у ділянках ішемічної пенумбри зі зниженими регенеративними можливостями [22, 27]. Однак залишається остаточно не з'ясованим функціональне значення цих новоутворених судин. Групою дослідників було запропоновано «очисну гіпотезу», згідно з якою новоутворені судини сприяють посиленню макрофагальної інфільтрації, очищенню та видаленню клітинного детриту із зони тканинного некрозу [32]. Згідно з цією альтернативною гіпотезою, післяінсультний ангиогенез у головному мозку є транзитним процесом, який не бере участі у нейрональній регенерації. Тим не менше, сумарні дані свідчать на користь важливої ролі ангиогенезу у нейросудинній регенерації поряд з тісною взаємодією між ангио- та нейрогенезом.

### Роль факторів росту

Як вже зазначалося вище, основним медіатором нейросудинної відповіді при інсульті є VEGF. Останній характеризується біфазною дією: у гострій фазі інсульту VEGF підвищує проникність ГЕБ, а у віддалений період — посилює ангиогенну та нейрогенну активність [8, 21]. Експресія VEGF почина-

ється протягом годин після інсульту та має значний вплив на ріст судин після ішемічного ушкодження [24]. Так, введення VEGF у бічні шлуночки щурів стимулює ангиогенез у пенумбрі і знижує розмір ділянки ішемічного ушкодження, що виявляється швидким регресом неврологічного дефіциту [8]. Подібним чином діє і внутрішньовенне введення цього фактора через 2 дні після моделювання фокальної церебральної ішемії. У дослідях з використанням вектора, який експресує ізоформу VEGF-A164 при введенні його в смугасте тіло інтактних щурів, встановлено, що астроцити захоплюють цей вектор і продукують VEGF з подальшим підвищенням судинної проникності та збільшенням «материнських судин», у яких проліферують ендотеліоцити та перицити і формують клубочкоподібні структури [8]. Зі зменшенням експресії VEGF останні інволюціонують до кластерів нових дрібних судин, які зберігають свій просвіт упродовж 16 міс. Доведено також, що інкапсульовані клітинні трансплантати з гіперекспресією VEGF, які були імплантовані у смугасте тіло щурів перед моделюванням оклюзії середньої мозкової артерії (ОСМА), стимулюють ангиогенез протягом 24 год після пересадки, що супроводжується зменшенням розмірів зони інфаркту [31]. При цьому збільшення мозкового кровоплину не відзначається.

У процесі альтерації та репарації після інсульту також беруть участь протеолітичні ферменти — матриксні металопротеїнази (MMP), які реципрокно взаємодіють з VEGF, розщеплюючи проформи матриксв'язаного VEGF на біологічно активні вільні розчинні форми [7, 25]. Спільна дія MMP і VEGF формує субстрат для післяінсультного ангиогенезу. Таким чином, MMP, як і VEGF, на ранній стадії інсульту сприяють прогресуванню ішемічного ушкодження шляхом порушення цілісності ГЕБ і набряку мозку, проте можуть відігравати позитивну роль у репаративних процесах на пізніх стадіях [2, 21]. Окрім MMP і VEGF, концепція біфазної відповіді може стосуватися широкого спектра інших медіаторів, зокрема N-метил-D-аспартату (NMDA) та стрес-індукованих c-Jun, N-термінальних кіназ (JNK) [21]. Після ушкодження ці сигнали можуть робити свій внесок у розгалуження дендритів і розростання аксонів. Нещодавно було показано, що JNK можуть виступати медіаторами ангиогенезу завдяки регуляції активності як VEGF, так і MMP.

Під час альтеративної фази ішемічного ушкодження ангиогенез може бути активований шляхом вивільнення поліпептидних факторів росту і цитокінів з макрофагів, лейкоцитів і пошкоджених тромбоцитів. Окрім VEGF, специфічними регуляторами ангиогенезу за патологічних умов є трансформуючий фактор росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), тромбоцитарний фактор росту (PDGF) і основний фактор росту фіброblastів (bFGF), а також ціла низка (близько 20) дрібних молекул і пептидних факторів росту [9, 25].

Генетичні дослідження TGF- $\beta$  у мишей і людей свідчать про його ключову роль у модуляції ангіогенезу. За різних умов TGF- $\beta$  може стимулювати ріст ендотеліальних клітин шляхом активації рецептора ALK1 або інгібувати ангіогенез, впливаючи на рецептор ALK5 [32]. Роль ендогенної продукції TGF- $\beta$  після інсульту залишається до кінця не з'ясованою. Однак підвищена експресія TGF- $\beta$  виявлена у клітинах мікросудин мозку на автопсії після інсульту та була асоційована із синтазою оксиду азоту-1 (NOS-1) у сироватці крові та тканинах пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт. Це дає змогу припустити, що ця взаємодія є частиною проангіогенної стимуляції [14]. Втім, ефекти цього фактора є багатограничними та неоднозначними. TGF- $\beta$  діє щонайменше біфункціонально; при цьому стимуляція чи пригнічення росту залежать від певних умов: стимуляція — за наявності PDGF, пригнічення — за наявності епідермального фактора росту (EGF) [2, 16]. Здатність трансформуючого фактора росту посилювати фіброз і ангіогенез *in vitro* та *in vivo* визначає цей чинник як важливий медіатор тканинної регенерації. Проте нейропротекторна та ангіогенна дія TGF- $\beta$  може бути нівельована активацією запалення та поширенням фіброзом або імуносупресією, що знижує антимікробну резистентність тканин мозку. Існує також припущення, що TGF- $\beta$  відіграє роль молекулярного «перемикача», «вмикаючи» одні та «вимикаючи» інші сигнальні чинники [7]. У досліджах на тваринах та при дослідженні автопсійного матеріалу померлих від ішемічного інсульту було продемонстровано підвищену експресію TGF- $\beta$  у головному мозку, яка була тісно пов'язана з ангіогенезом. Нейропротекторний ефект TGF- $\beta$  був показаний шляхом ін'єкції цього фактора щуром перед моделюванням фокальної церебральної ішемії [2]. Однак не було доведено його позитивного впливу при введенні після ішемічного ушкодження. В іншому експерименті введення селективного антагоніста TGF- $\beta$  (TR $\beta$ II-Fc, рецептор TGF- $\beta$  II типу, з'єднаний з ділянкою Fc людського імуноглобуліну) призводило до збільшення розміру ділянки інфаркту мозку в щурів після емболізації правої сонної артерії аутологічним тромбом [19]. Наведені дані свідчать про потенційну терапевтичну роль TGF- $\beta$  у лікуванні інсульту, що переважно пов'язано з нейропротекцією та, меншою мірою, — з ангіогенезом.

Ендотеліальну проліферативну активність також було показано у досліджах *in vitro* з використанням основного фактора росту фібробластів FGF (FGF-2) [10]. Згодом було продемонстровано його ангіогенний ефект *in vivo* та нейропротекторну дію *in vitro*, яка полягає у підвищенні виживаності нейронів і стимуляції аксонального росту [17]. Але нейропротекторний вплив FGF-2 може ускладнити інтерпретацію будь-якого позитивного впливу на наслідки інсульту, пов'язані з ангіогенезом. Як і

багато інших пептидних факторів росту, FGF-2 посилює дію інших ростових чинників. Так, він модулює дію PDGF на олігодендроцитальні (O-2A) прогеніторні клітини мозку шляхом стимулювання проліферації та пригнічення диференціації в олігодендроцити завдяки утриманню рецептора PDGF (PDGFR- $\alpha$ ) на поверхні клітин [1]. Помірну імунореактивність до FGF-2 виявлено в ендотеліоцитах проліферуючих капілярів через 2 дні після моделювання ОСМА у щурів [29]. мРНК FGF-2 і сам білок були ідентифіковані у підвищеній концентрації у мозку пацієнтів, померлих від гострого ішемічного інсульту, а також в їхній сироватці крові та лікворі у терміни 1—14 днів після інсульту [14]. Імунореактивність FGF-2 була істотно підвищена в ендотеліоцитах та базальній мембрані мікросудин перинфарктної зони в пацієнтів, які вижили протягом 2—43 днів після інсульту, що підтверджує важливе значення цього фактора у людей, так само, як на тваринних моделях.

У численних дослідженнях вивчали ефект FGF-2 на еволюцію зони інфаркту та функціональне відновлення на моделях ішемічного інсульту *in vivo*. Наприклад, введення FGF-2 через 2 год після моделювання мозкового інсульту у тварин сприяло зменшенню розміру зони інфаркту [17]. Пізніше застосування не впливало на розмір ділянки інфаркту, але спричиняло підвищення експресії GAP-43, необхідного для нейронального спраутингу та збільшення виживаності нейронів. Крім того, FGF-2 може діяти як мітоген і фактор диференціювання ендогенних нейрональних прогеніторних клітин *in vivo* [29]. Незважаючи на це, ангіогенний ефект FGF-2 залишається остаточно не вивченим.

Фактор росту тромбоцитарного походження (PDGF) виявляє пряму дію на міграцію та диференціацію ендотеліальних клітин. Ішемія запускає експресію ланцюгів PDGF-B у нейронах, макрофагах і мозку щурів, тоді як вміст мРНК PDGF і зазначеного білка підвищується у тканинах мозку пацієнтів, померлих від гострого ішемічного інсульту [14]. Було показано, що PDGF стимулює формування мозкових неокapілярів у мишей, а також покращує мікроциркуляцію [7]. Новоутворені судини складаються з двох типів клітин: ендотеліоцитів і перицитів. Як уже зазначалося, перицити відіграють важливу роль у підтримці мікросудинного гомеостазу та дозріванні капілярів, а механізм дії PDGF пояснюється за допомогою регуляції ендотеліально-перицитарної взаємодії, яка підтримує процес судинного ремоделювання після інсульту. Підвищену експресію PDGF зафіксовано у судинних структурах інфарктної зони через 48 год після ОСМА у мишей, вона була пов'язана з перицитами. PDGF є одним з необхідних чинників судинного дозрівання [2, 16]. Так, міграція перицитів і гладеньких м'язів у судинну стінку залежить від активації сигнального шляху PDGF-BB/PDGFR мембранним типом-1 MMP

(MT-1 MMP) [40]. Водночас активовані перицити пригнічують проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин шляхом активації експресії TGF- $\beta$  на поверхні перицитів [45]. Гетеродимер PDGF-AA, хоча й не має ангіогенної дії, проте активує проліферацію та диференціацію НСК.

Результати нещодавно проведених досліджень свідчать про те, що індукований ішемією ангіогенез у зрілому мозку відбувається переважно за рахунок резидентних ендотеліальних клітин з участю незначної частини циркулюючих ендотеліальних прогеніторів кістково-мозкового походження [20]. У досліджах на мишах-химерах із GFP (зелений флуоресцентний білок) — імунореактивними клітинами кісткового мозку — виявлено, що клітини кістково-мозкового походження мігрують у зону ішемії з подальшою диференціацією в перицити [13]. Окрім власних маркерів, десміну та віментину, перицити також експресують ангіогенні фактори: VEGF і TGF- $\beta$ . Пік експресії цих маркерів (7-ма доба) збігається в часі з ремоделюванням судинного русла та активацією ангіогенезу. Наведені дані свідчать про те, що клітини кістково-мозкового походження беруть участь у стабілізації судин під час індукованого ішемією ангіогенезу. Терапевтичний вплив, спрямований на активацію та міграцію перицитів з периферичного судинного русла, може відігравати важливу роль у стабілізації та дозріванні новоутворених судин після ішемічного інсульту.

Взаємодії між ангіогенезом і нейрональною регенерацією також можуть бути описані в контексті функціонування ЕПК — незрілих ендотеліальних клітин, які циркулюють у периферичній крові і перебувають у процесі дозрівання до ендотеліоцитів [20], тому ЕПК мають структурно-функціональні характеристики як стовбурових клітин, так і зрілих ендотеліальних клітин. Хоча частка циркулюючих ЕПК становить лише близько 0,01 % клітин крові за нормальних умов, їхня кількість істотно змінюється під час інсульту. На тваринних моделях фокальної церебральної ішемії показано кореляцію між обсягом і тяжкістю інфаркту та абсолютною кількістю циркулюючих CD34+ і CD133+ клітин (маркери ЕПК) [15]. У клінічних спостереженнях підвищення кількості циркулюючих ЕПК після гострого ішемічного інсульту було пов'язане зі сприятливим функціональним результатом і зменшенням розміру зони інфаркту [11]. За даними проточної цитометрії, рівень ЕПК був значно нижчим у пацієнтів з глибоким неврологічним дефіцитом порівняно з пацієнтами з менш вираженою неврологічною симптоматикою через 48 год після інсульту. На моделях церебральної ішемії у мишей ЕПК кістково-мозкового походження мігрували до зони ішемічного інфаркту та брали участь у церебральній неоваскуляризації [24]. Ці спостереження вказують на можливість використання ЕПК як терапевтичного методу посилення регенеративних проце-

сів при ішемічному інсульті. Існують також потенційні шляхи активації ЕПК, зокрема з використанням високомобільної групи боксних генів (HMGB-1) та інтерлейкіну-1 $\beta$  [20]. Проте точні механізми впливу ЕПК на постнатальний ангіогенез залишаються нез'ясованими. Дослідники повідомляють про те, що ЕПК кістково-мозкового походження не ідентифіковані в судинах дорослого організму на стадії формування [22]. Більше того, встановлено, що мобілізовані кістково-мозкові ЕПК можуть посилювати ангіогенну відповідь при гіпоксії без диференціювання в ендотеліальні клітини [6]. Ці дані свідчать про те, що ЕПК можуть брати опосередковану участь в ангіогенезі шляхом секреції факторів росту. Тому ідея клінічного застосування ЕПК повинна бути ретельно обміркована та зважена перед тим, як безпечно проводити тестування та клінічні випробування ЕПК при ішемічному інсульті.

Таким чином, наведені вище дані дають змогу припустити, що нейросудинні медіатори охоплюють широке коло реакцій після інсульту. Деякі з них є патогенними, інші — саногенними. Цілком вірогідно, що ранні нейросудинні реакції відіграють підготовчу роль у формуванні субстратів для подальшого ангіогенезу та нейрональної регенерації (рис. 3). Оскільки у цьому процесі задіяні подібні сигнали та субстрати, необхідне чітке розуміння того, де перехідна межа між ушкодженням і репарацією. Інакше терапевтичні заходи, спрямовані на блокування реакцій гострої нейроваскулярної відповіді, можуть негативно вплинути на ангіогенез та погіршити відновлення після інсульту.

### Роль сигнальних шляхів і апоптозу

Дія факторів росту на ріст і розвиток судинної мережі реалізується за допомогою вторинних месенджерів, які разом з низкою ефекторних молекул формують ключові сигнальні шляхи, основними з яких є родина протеїнкіназ MAPK (mitogen-activated protein kinase), яка включає ERK-1/2 (extracellular-signal regulated kinase 1/2), p38 MAPK і JNK (c-Jun N-terminal kinase) [2, 16, 27]. Останні запускають процеси проліферації та міграції ендотеліоцитів і зрештою індукують ангіогенез. Активація MAPK може відігравати важливу роль у пригніченні апоптозу при інсульті, контролюючи тим самим ангіогенез і забезпечуючи експресію VEGF за допомогою фактора, індукованого гіпоксією [4]. Проте сукупність проангіогенних чинників, експресія яких підвищується за умов ішемічного ушкодження мозку, не обмежується MAPK, а охоплює низку факторів росту, цитокінів і біологічно активних молекул та їхніх генів, пов'язаних з різними фазами ангіогенезу: проліферації, адгезії та ремоделювання.

Однією зі складових нейрорегенераторного процесу у відповідь на ішемічне ушкодження тканин є апоптоз ендотеліоцитів, який може гальму-

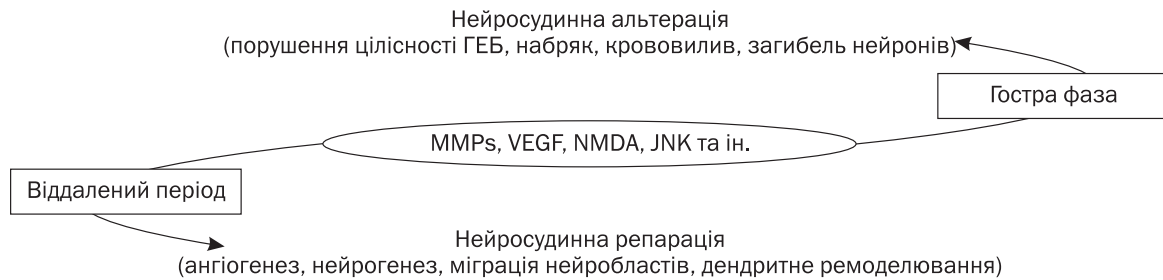


Рис. 3. Схематичне зображення подвійної ролі MMP, VEGF, NMDA і JNK після інсульту [2]

вати ангіогенез у перинфарктній зоні, що підтверджується дослідженнями *in vitro* та *in vivo* [5]. Потенційні механізми індукції апоптозу при інсульті включають активацію сигнального шляху JNK/p38, фактора некрозу пухлин, вивільнення макрофагами реактивних форм кисню з подальшим ушкодженням мітохондріальних мембран, експресією NO-синтази, що призводить до запуску каспазного каскаду та клітинної загибелі [5, 14].

### Висновки

Ураховуючи надзвичайну різноманітність, багатовекторність і складність механізмів молекулярної взаємодії у процесі формування та розвит-

ку новоутворених судин за фізіологічних і патологічних умов, необхідний пошук нових та удосконалення існуючих методів генетичних і молекулярно-біологічних досліджень. Використання великих геномних панелей, можливість селекції окремих генів у великомасштабних дослідженнях геному профілю за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу, розвиток знань про потенційні медіатори ангіогенезу при певних захворюваннях і можливість ізоляції індивідуальних патологічно трансформованих мікросудин шляхом лазерної мікродисекції дасть змогу наблизитися до розуміння механізмів ангіогенезу при ішемічному інсульті.

### Література

1. Ay H., Ay I., Koroshetz W.J., Finklestein S.P. Potential usefulness of basic fibroblast growth factor as a treatment for stroke // *Cerebrovasc. Dis.*— 2002.— Vol. 9, N 3.— P. 131—135.
2. Arai K., Jin G., Navaratha D., Lo E.H. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: neurovascular injury and angiogenic recovery after stroke // *FEBS Journal.*— 2009.— Vol. 276.— P. 4644—4652.
3. Chen H.H., Chien C.H., Liu H.M. Correlation between angiogenesis and basic fibroblast factor expression in experimental brain infarct // *Stroke.*— 1994.— Vol. 925, N 8.— P. 1651—1657.
4. Conway E.M., Zwerts F., Eygen V.V. Survivin-dependent angiogenesis in ischemic brain. Molecular mechanisms of hypoxia-induced up-regulation // *Am. J. Pathology.*— 2003.— Vol. 163, N 3.— P. 935—946.
5. England T. Stem cells for enhancing recovery after stroke: a review // *Int. J. Stroke.*— 2009.— Vol. 4.— P. 101—110.
6. Fan Y., Gang G.Y. Therapeutic angiogenesis for brain ischemia: a brief review // *J. Neuroimmune Pharmacol.*— 2007.— Vol. 2, N 3.— P. 284—289.
7. Greenberg D.A. Angiogenesis and stroke // *Drug News Perspect.*— 1998.— Vol. 11, N 5.— P. 265—270.
8. Hansen T.M., Moss A.J., Brindle N.P. Vascular endothelial growth factor and angiopoietins in neurovascular regeneration and projection following stroke // *Curr. Neurovasc. Res.*— 2008.— Vol. 5, N 4.— P. 236—245.
9. Hayashi T., Deguchi K., Nagotani S. Cerebral ischemia and angiogenesis // *Curr. Neurovasc. Res.*— 2006.— Vol. 3, N 2.— P. 119—129.
10. Jiang N., Finklestein S.P., Do T. Delayed intravenous administration of basic fibroblast growth factor (bFGF) reduces infarct volume in a model of focal cerebral ischemia/reperfusion in the rat // *J. Neurol. Sci.*— 1996.— Vol. 139, N 2.— P. 173—179.
11. Kalluri H.S.G., Dempsey R.J. Growth factors, stem cells, and stroke // *Neurosurg. Focus.*— 2008.— Vol. 24, N3—4.— P. 1—7.
12. Koike K., Tanaka Y. Update on angiogenic potential of neural stem cells // *J. Pharmacol. Sci.*— 2004.— Vol. 96.— P. 347—348.
13. Kokovay E., Li L., Cunningham L.A. Angiogenic recruitment of pericytes from bone marrow after stroke // *J. Cerebral. Blood Flow Metabolism.*— 2006.— Vol. 26.— P. 545—555.
14. Krupinski J., Kaluza J., Kumar P. Role of angiogenesis in patients with cerebral ischaemic stroke // *Stroke.*— 1994.— Vol. 25.— P. 1794—1798.
15. Krupinski J., Stroemer P., Slevin M. Three dimensional structure of newly formed blood vessels after focal cerebral ischaemia in rat // *NeuroReport.*— 2009.— Vol. 14.— P. 1171—1176.
16. Lee H.S., Han J., Bai H.-Y., Kim K.-W. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: regulation, molecular and cellular communication at the neurovascular interface // *FEBS Journal.*— 2009.— Vol. 276.— P. 4622—4635.
17. Li Q., Stephenson D. Postischemic administration of basic fibroblast growth factor improves sensorimotor function and reduces infarct size following permanent focal cerebral ischemia in the rat // *Exp. Neurol.*— 2002.— Vol. 177, N 2.— P. 531—537.
18. Marti H.J.H., Bernaudin M., Bellai A. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia // *Am. J. Pathol.*— 2000.— Vol. 156, N 3.— P. 965—976.
19. Navaratha D., Guo S., Arai K., Lo E.H. Mechanisms and targets for angiogenic therapy after stroke // *Cell adhesion and Migration.*— 2005.— Vol. 3, N2.— P. 216—223.
20. Navarro M., Rossell A., Hernandez-Guillamon M. The therapeutic potential of endothelial progenitor cells in ischaemic stroke // *Rev. Neurol.*— 2007.— Vol. 45, N 9.— P. 556—562.
21. Ohab J.J., Fleming S., Blesch A., Carmichael S.T. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke // *J. Neurosci.*— 2006.— Vol. 26, N 50.— P. 13007—13016.
22. Pandya N.M., Dhalla N.S., Santani D.D. Angiogenesis — a new target for future therapy // *Vascul. Pharmacol.*— 2006.— Vol. 44, N 5.— P. 265—274.
23. Peterson D.A. Umbilical cord blood cells and brain stroke injury: bringing in fresh blood to address an old problem // *J. Clin. Invest.*— 2004.— Vol. 114.— P. 312—314.
24. Sabti H.A. Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease // *J. Cardiothoracic Surg.*— 2007.— Vol. 2, N 49.— P. 1—7.

25. Shin H.Y., Kim J.H., Phi J.H. Endogenous neurogenesis and neovascularization in the neocortex of the rat after focal cerebral ischemia // *J. Neurosci. Res.*— 2008.— Vol. 86, N2.— P. 356—357.
26. Simons M., Bonow R.O., Chronos N.A. Clinical trials in coronary angiogenesis: issues, problems, consensus. An expert panel summary // *Circulation.*— 2000.— Vol. 102.— P. 73—86.
27. Slevin M., Kumar P., Gaffney J. Can angiogenesis be exploited to improve stroke outcome? Mechanisms and therapeutic potential // *Clinical Science.*— 2006.— Vol. 111.— P. 171—183.
28. Sun V.Y., Jin K., Xie L. EGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia // *J. Clin. Invest.*— 2003.— Vol. 111.— P. 1843—1851.
29. Tatlisumak T., Takano K., Carano R.A.D., Fisher M. Effect of basic fibroblast growth factor on experimental focal ischemia studied by diffusion-weighted and perfusion imaging // *Stroke.*— 1996.— Vol. 27.— P. 2292—2298.
30. Teng H., Zhang Z.G., Wang L. Coupling of angiogenesis and neurogenesis in cultured endothelial cells and neural progenitor cells after stroke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 2008.— Vol. 28, N 4.— P. 764—771.
31. Yano A., Shingo T., Takeuchi A. Encapsulated vascular endothelial growth factor-secreting cell grafts have neuroprotective and angiogenic effects on focal cerebral ischemia // *J. Neurosurg.*— 2005.— Vol. 103.— P. 104—114.
32. Yu S.W., Friedmann B., Cheng Q., Lyden P.D. Stroke-evoked angiogenesis results in a transient population of microvessels // *J. Cerebral Blood Flow Metabolism.*— 2007.— Vol. 27.— P. 755—763.
33. Zachary I. Neuroprotective role of vascular endothelial growth factor: signaling mechanisms, biological function, and therapeutic potential // *Neurosignals.*— 2005.— Vol. 14.— P. 207—221.

В.И. ЦЫМБАЛЮК, Е.С. ЯРМОЛЮК

## Механізми ендогенного ангиогенеза при ішемічному інсульті

Ішемічний інсульт представляє собою важку медико-соціальну проблему з урахуванням високої частоти інвалідизації пацієнтів. Сучасні уявлення про ріст, формування і адаптивну перестройку судинного русла в фізіологічних і патологічних умовах являються ключем до розуміння складних механізмів регенерації мозку після ішемічного пошкодження. В статті наведено дані про основні етапи ангиогенезу і фактори його регуляції. Розглянуто роль факторів росту і різних клітинних типів в функціонуванні комплексної морфофункціональної одиниці — нейрососудистої ніші, в якій запускаються процеси тканинної репарації після інсульту. Проаналізовані результати експериментальних досліджень по вивченню неоваскуляризації на моделях церебральної ішемії. Обобщені дані про функціональну значення новообразованих судин мозку свідчать про можливість терапевтичної модуляції церебрального ангиогенезу. Изложенные концепции нейрососудистой ниши и эндогенного ангиогенеза являются основой для развития новых подходов к восстановительному лечению ишемиического инсульта и его последствий.

**Ключевые слова:** ангиогенез, ишемический инсульт, нейрососудистая ниша, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

V.I. TSYMBALYUK, Ye.S. YARMOLYUK

## Endogenous angiogenesis mechanisms under ischemic stroke

Ischemic stroke is an important medical and social problem due to the high frequency of patients' disability. Modern knowledge about the growth, formation and adaptive reorganization of the vascular network is a key to understanding complex mechanisms of brain regeneration after ischemic injury. The article presents data about the main stages of angiogenesis and its regulatory factors. The role of growth factors and functions of different cell types in neurovascular niche is illustrated. The latter is a complex morphophysiological unit, where tissue reparation is activated. The results of experimental studies for neovascularization on models of cerebral ischemia are analyzed. The whole data about the functional role of newly formed blood vessels suggests the possibility of therapeutic modulation of cerebral angiogenesis. Novel concepts of neurovascular niche and endogenous angiogenesis are a basis for development of new approaches to restorative treatment and its consequences.

**Key words:** angiogenesis, ischemic stroke, neurovascular niche, vascular endothelial growth factor.

С.М. ВИНІЧУК<sup>1</sup>, С.В. РОГОЗА<sup>2</sup><sup>1</sup>Национальный медицинский университет  
им. А.А. Богомольца, Киев<sup>2</sup>Александровская клиническая больница, Киев

## Комплексная терапия больных с острыми гипертензивными супратенториальными внутримозговыми кровоизлияниями

**Цель** — исследовать целесообразность и эффективность применения нейропротекторной и антиоксидантной терапии в комплексном лечении пациентов с острым гипертензивным супратенториальным кровоизлиянием с/без хирургической эвакуации гематомы по сравнению с традиционной терапией.

**Материалы и методы.** Обследованы 90 пациентов с гипертензивным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием. В зависимости от применяемой терапии выделены две группы: первая (комплексная консервативная терапия) — 39 пациентов, которым назначали внутривенно Цераксон (2 г/сут) и Актовекин (1 г/сут), вторая (комплексная терапия в сочетании с хирургической эвакуацией гематомы) — 11 пациентов. Контрольную группу составили 40 пациентов, которым проводили традиционную терапию. Эффективность лечения оценивали по современным неврологическим шкалам — NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина (мШР), величине индекса Бартела.

**Результаты.** Лечение внутримозгового кровоизлияния с использованием нейропротекторной и антиоксидантной терапии ускоряло темп регрессирования неврологического дефицита. На 21-е сутки выявлена высокая эффективность лечения по показателям шкалы NIHSS и мШР у 38,5 % пациентов, на фоне традиционной терапии — у 22,5 %.

**Выводы.** Применение Цераксона и Актовекина с первых часов после развития внутримозгового кровоизлияния достоверно повышает вероятность восстановления неврологических функций у пациентов с гематомами небольших и средних размеров.

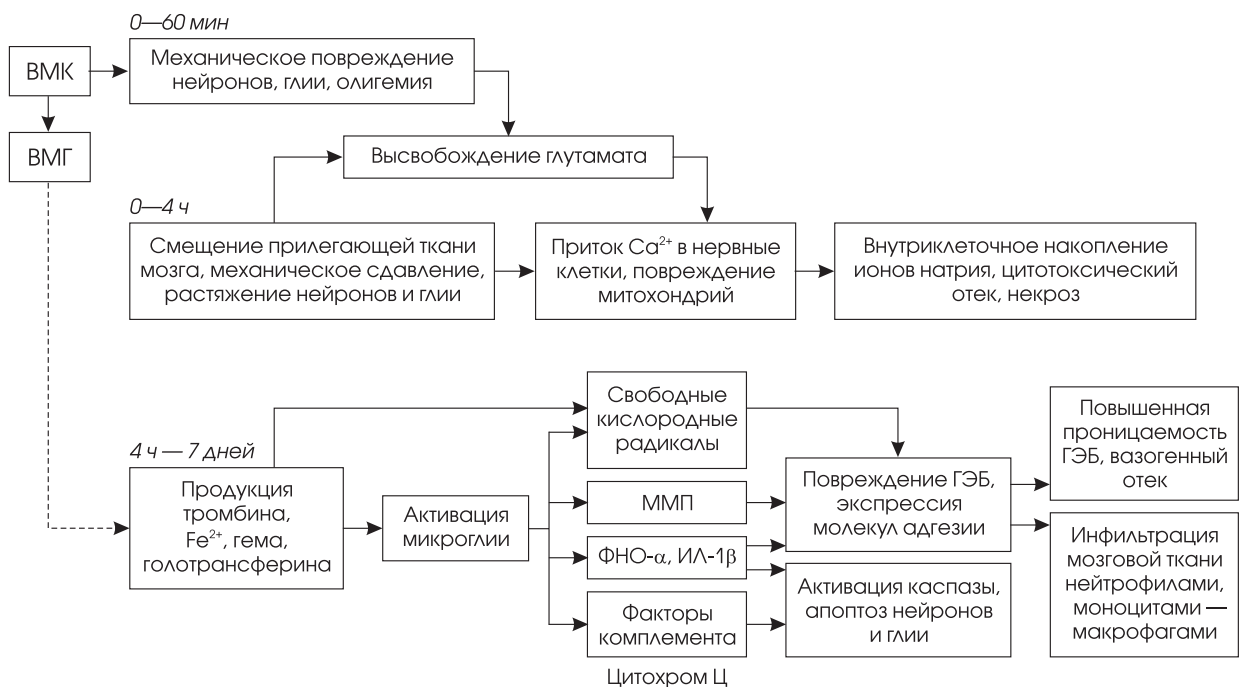
**Ключевые слова:** внутримозговое кровоизлияние, лечение, Цераксон, Актовекин.

Спонтанное нетравматическое внутримозговое кровоизлияние (ВМК), которое возникает вследствие разрыва кровеносных сосудов головного мозга при артериальной гипертензии, церебральной амилоидной ангиопатии, в связи с приемом оральных антикоагулянтов, является серьезной медицинской и социальной проблемой. Поэтому приоритетным направлением остается усовершенствование специфической целевой терапии больных с ВМК. В 2010 г. опубликованы новые методические рекомендации Американской ассоциации сердца и инсульта по ведению пациентов с ВМК (Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association /American Stroke Association). Их отличия

от прежних рекомендаций [7], изданных в 2007 г., изложены в последних рекомендациях по диагностике и лечению острого спонтанного внутримозгового кровоизлияния [15].

Считают, что активное комплексное целенаправленное лечение больных в отделении интенсивной терапии может в целом улучшить исход после ВМК и качество жизни выживших пациентов [18]. В другом исследовании сообщается о снижении уровня смертности у пациентов, которые лечились в отделениях интенсивной терапии неврологического профиля [8]. Прямое влияние на смертность имеет качество медицинского обслуживания [10].

ВМК инициирует каскад нейрональных повреждений (рис. 1): первичные нарушения, возникаю-



**Рис. 1.** Каскад нейронального повреждения, инициированный ВМК: события в течение первых 4 ч связаны с прямым влиянием гематомы, более поздние — с влиянием веществ, продуцируемых гематомой (по A.I. Qureshi и соавт., 2009; ИЛ — интерлейкин; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ММП — матриксная металлопротеиназа)

щие в первые 0—4 ч, непосредственно связаны с прямым влиянием внутримозговой гематомы (ВМГ) [18] и приводят к олигемии, гиперпродукции нейротрансмиттеров, митохондриальной дисфункции, массивной деполяризации мембран [13, 17]. События вторичного каскада — более поздние (возникают в период от 4 ч до 7 дней) и обусловлены влиянием продуктов коагуляции, продуцируемых гематомой (тромбин, гем, железо) [16, 24, 28], активацией микроглии [27].

Таким образом, определяющее значение в повреждающем действии нейронов в первые 7 дней после ВМК имеют последовательно возникающие патофизиологические механизмы, которые неодинаковы в разные периоды после развития внутримозговой гематомы, но тесно взаимодействуют между собой и синергично воздействуют на ткань мозга. Именно поэтому при лечении остро ВМК фактор времени, появление симптомов, сроки госпитализации больных и начала терапии играют важную роль в уменьшении масштабов вторичного прогрессирующего разрушительного повреждения нейронов перигематомной мозговой ткани.

Современная концепция, согласно которой ВМК — это острое медицинское состояние, требующее неотложной помощи, является определяющей при лечении больных [15]. Как известно, на тяжесть состояния пациентов влияют разные факторы: объем гематомы, ее локализация, расширение кровотечения, прорыв крови в желудочковую

систему мозга, каскад прогрессирующего нейронального повреждения перигематомной мозговой ткани, гидроцефалия и др. Это обуславливает необходимость применения комплексного лечения, направленного на разные потенциальные механизмы повреждения ткани мозга, и соблюдения принципов мультимодальности терапии.

**Цель работы** — исследовать целесообразность и эффективность применения нейропротекторной и антиоксидантной терапии в комплексном лечении больных с острым гипертензивным супратенториальным кровоизлиянием с/без хирургической эвакуации гематомы по сравнению с традиционной терапией.

#### Материалы и методы

Проведено клинично-неврологическое и компьютерно-томографическое обследование 50 (33 мужчин и 17 женщин) больных с гипертензивным супратенториальным ВМК в возрасте от 47 до 79 лет (средний возраст —  $58,9 \pm 9,2$  года). Большинство больных (92,0 %) поступили в клинику в первые 24 ч после развития инсульта, из них 68,0 % — в сроки до 6 ч; лишь 4 пациента госпитализированы через 48 ч. Контрольную группу составили 40 (24 мужчины и 16 женщин) больных с ВМК в возрасте от 46 до 80 лет (средний возраст —  $61,8 \pm 9,2$  года).

Характеристика больных по основным демографическим показателям, уровню артериального давления (АД), локализации гематомы, частоте наруше-

Таблиця 1

Характеристика больных с ВМК по основным демографическим признакам, уровню АД, локализации очага поражения

Показатель	Традиционная терапия (n = 40)	Цераксон + Актовегин + традиционная терапия (n = 39)	Цераксон + Актовегин + традиционная терапия + хирургическая эвакуация гематомы (n = 11)
Мужчины/женщины	24/16	26/13	7/4
Возраст, годы	61,8 ± 9,2	60,3 ± 9,5	52,7 ± 6,1
Систолическое АД,	До лечения	198,3 ± 22,9	200,4 ± 35,3
	После лечения	140,5 ± 12,4	141,3 ± 16,4
Диастолическое АД,	До лечения	106,8 ± 18,3	113,3 ± 24,1
	После лечения	85,2 ± 8,2	84,6 ± 9,6
Среднее АД,	До лечения	137,3 ± 21,2	142,3 ± 11,3
	После лечения	103,6 ± 9,6	103,5 ± 11,3
Пораженное полушарие головного мозга, правое/левое	17/23	14/25	7/4
Локализация ВМК, глубокая/лобарная	22/18	25/14	7/4
Прорыв крови в желудочковую систему	12 (30,0 %)	11 (28,2 %)	7 (63,6 %)
Нарушение сознания	20 (50,0 %)	27 (69,2 %)	9 (81,8 %)

ния сознания представлена в табл. 1. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, соотношению полов, фоновым параметрам АД. Все больные страдали артериальной гипертензией, из них с длительностью заболевания 5 лет и более — 72,0 %, однако регулярно принимали гипотензивные препараты лишь 24,0 % обследованных.

Геморрагический характер инсульта устанавливали по данным анамнеза, неврологической клиники и подтверждали результатами компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии. Томографические исследования выполняли в 1-е—3-и сутки в стандартных T1-, T2-режимах и повторно проводили в случае нарастания неврологического дефицита. Объем гематомы и перифокального отека вычисляли по формуле эллипсоида:

$$V = 0,52 \cdot A \cdot B \cdot C,$$

где V — объем гематомы или отека; A, B, C — диаметры; 0,52 — коэффициент для расчета неправильного эллипсоида [4, 12].

Лабораторные исследования включали общий анализ крови, определение количества тромбоцитов, содержания сахара в крови, международного нормализованного отношения (МНО); исследование спинномозговой жидкости.

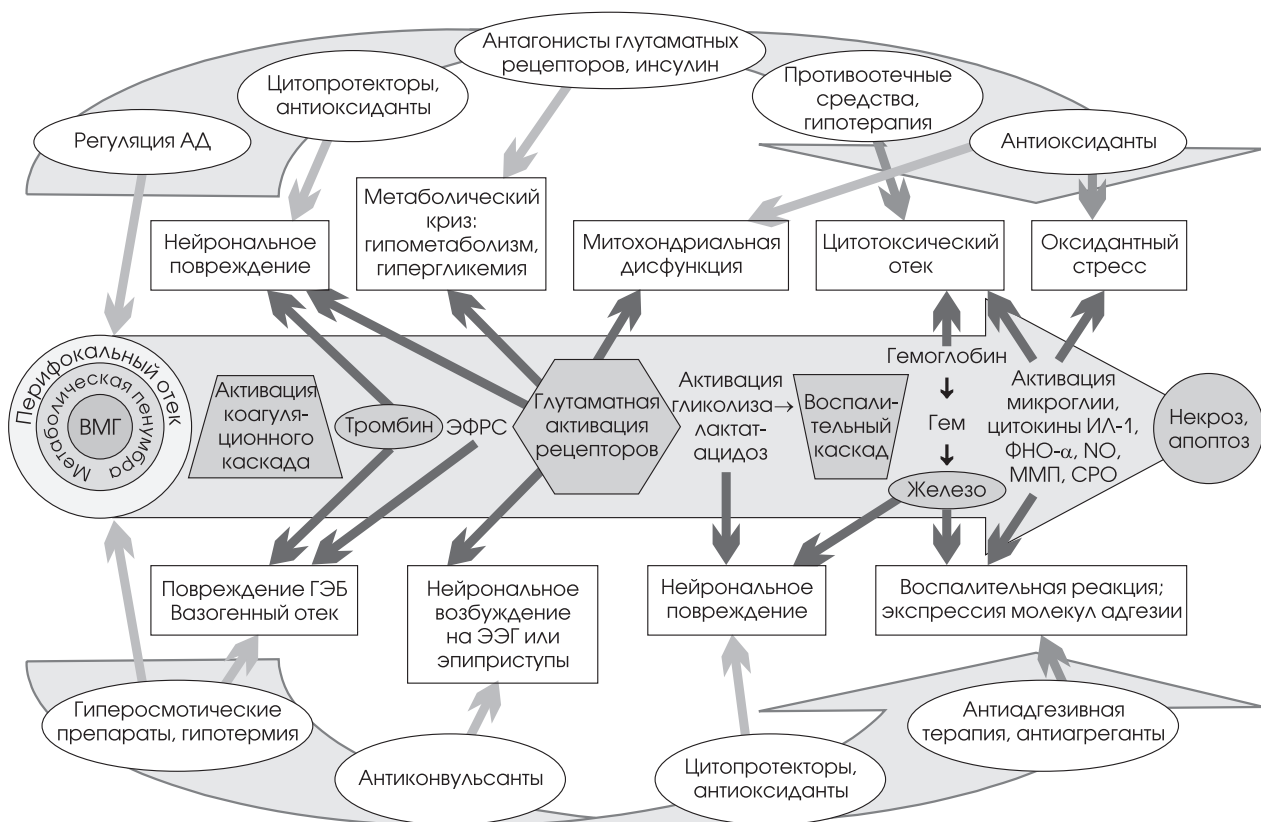
#### Лечение больных с ВМК

Лечение больных с внутримозговым кровоизлиянием включало мероприятия общей терапии в соответствии с рекомендациями АНА/АSА (2010) по ведению пациентов с ВМК. Оно предполагало обеспечение дыхательной и сердечно-сосудистой поддержки, регуляцию АД. При нарушении сознания (по шкале Глазго < 8 баллов) проводили раннюю инту-

бацию и искусственную вентиляцию легких, мониторинг внутричерепного давления (ВЧД). При ротоглоточной дисфагии для профилактики легочной аспирации применяли назогастральный зонд.

Специфическое целевое лечение острого ВМК предполагало применение комплекса терапевтических мероприятий с воздействием на возможные потенциальные мишени (рис. 2): титрованное внутривенное введение гипотензивных средств, а также антигипертензивная терапия через рот с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — каптоприла, лизиноприла, Каптопреса; снижение систолического АД до 140—150 мм рт. ст., среднего АД — менее 130 мм рт. ст. Учитывая нестабильность системного АД в течение первых 3 суток, осуществляли его тщательный контроль и проводили круглосуточное мониторингирование. После выписки из стационара больным рекомендовали прием гипотензивных средств (ингибиторы АПФ в комбинации с диуретиками) с поддержанием систолического АД на уровне не выше 140 мм рт. ст.

При повышении ВЧД применяли осмотический диуретик — маннитола гексанитрат в дозе 0,5—1,5 г/кг массы тела в сутки (200 мл 15—20 % раствора) в течение 5 дней внутривенно капельно. После его введения назначали фуросемид 2,0 мл внутривенно. При гипокалиемии вместо фуросемида использовали инфузии Трифаса (4 мл). Интенсивная терапия отека головного мозга предусматривала также применение 0,1 % раствора L-лизина эсцината по 10 мл в разведении на 100 мл 0,9 % NaCl медленно внутривенно капельно два раза в сутки с интервалом 12 ч в течение



**Рис. 2.** Возможные мишени терапевтического воздействия при остром ВМК (ЭФРС — эндотелиальный фактор роста сосудов; СРО — свободнорадикальное окисление)

10 дней. В отдельных случаях проводили ликворное дренирование.

При стрессовой гипергликемии у больных с диабетом и без него (уровень глюкозы в крови  $\geq 10$  ммоль/л) применяли инъекции инсулина, гипогликемические препараты через рот при строгом контроле уровня глюкозы. Не допускали развития гипогликемии. При гипертермии назначали антипиретики. Для профилактики желудочного кровотечения применяли средства, защищающие слизистую оболочку желудка: ранитидин, омепразол или Пантоксан по 1 таблетке 2 раза в сутки или Квамател 20 мл внутривенно каждые 12 ч; при икоте назначали Зофран (Осетрон) в дозе 2,0 мл (4 мг) внутривенно капельно, метаклопрамид в дозе 10—20 мг внутривенно струйно.

Если в первые 72 ч после развития ВМК возникли клинические эпилептические приступы, то назначали антиконвульсанты (карбамазепин). Пациентам с субклиническими бессудорожными пароксизмами (снижение порога судорожной активности нейронов при ЭЭГ-мониторинге) рекомендовали 30-дневный прием антиконвульсантов. В рекомендациях Американской ассоциации сердца и инсульта (2010) антиконвульсанты рекомендуется назначать только при клинических или ЭЭГ-эпилепсиях у пациентов с изменениями психического статуса. Профилактическое назначение антикон-

вульсантов не рекомендуется (класс III, уровень доказательств В) [15].

Больным с ВМК и высоким показателем МНО ( $> 4$ ), принимавшим до заболевания варфарин, отменяли его. Для реверсии МНО назначали внутривенно витамин К. Согласно новым рекомендациям, после подтвержденного прекращения кровотечения для профилактики венозной тромбоэмболии следует рассмотреть возможность подкожного назначения низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в низких дозах пациентам с неподвижностью через 1—4 дня после ВМК. Лечение антиагрегантами может быть безопаснее антикоагуляции после ВМК [9, 22]. В соответствии с новыми рекомендациями АНА/АSА (2010) не рекомендуется рутинное использование rFVIIa для реверсии МНО [20].

Протокол лечения больных основной группы предполагал также применение при ВМК препаратов с нейропротекторной активностью: Цераксона (цитиколина) по 2 г/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, а затем по 1 г/сут в течение 5 дней; антиоксиданта Актовегина по 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней. Нерандомизированное небольшое исследование случай-контроль с использованием этих препаратов показало некоторый терапевтический успех при лечении малых гипертензивных ВМК [2].

Использование Цераксона при ВМК обусловлено его фармакологическими свойствами уменьшать отек перигематомной мозговой ткани, предотвращать необратимые изменения нейронов путем торможения выброса эксайтотоксического нейромедиатора глутамата и развития феномена эксайтотоксичности [11]; препарат тормозит процесс разрушения внешних и внутренних мембран нейронов путем ингибирования фосфолипазы  $A_2$ ; нормализует энергетику митохондрий за счет поддержания оптимального уровня кардиолипина — ключевого компонента внутреннего слоя мембран митохондрий [6]; ингибирует апоптотическую гибель нейронов [5].

Как известно, после развития ВМК под воздействием фермента гемоксигеназы на прооксидантный гем высвобождается значительное количество свободного активного железа в ткани мозга [16]. В организме человека в здоровых клетках ионы железа находятся не в свободном состоянии, а всегда тесно хелатированы (связаны) белками и играют роль металла-переносчика — связывают и транспортируют кислород и электроны. При ВМК они инициируют перекисное окисление липидов и развитие оксидантного стресса — одного из механизмов повреждения перигематомной мозговой ткани [25]. Поэтому ограничение токсичности железа является одной из терапевтических целей при ВМК [15].

Как известно, головной мозг особенно чувствителен к повреждению свободными радикалами по нескольким причинам: во-первых, клеточные мембраны нейронов богаты полиненасыщенными жирными кислотами, которые чувствительны к индуцированному свободными радикалами пероксидированию (окислению); во-вторых, ткань головного мозга имеет низкое содержание антиоксидантных ферментов, таких как каталаза и глутатионпероксидаза [14]. Поэтому железо-индуцированное повреждение мозга при ВМК приводит к дисфункции липидных мембран и клеточной смерти. Считают, что системное лечение с использованием хелатора железа — дефероксамина оказывает нейропротекторное действие при ВМК [23]. Но в настоящее время терапевтических рекомендаций относительно данного препарата нет, проводятся дальнейшие исследования (Руководство АНА/ASA, 2010).

Для защиты ткани мозга от железо-индуцированного повреждения, для блокирования нейрональной токсичности обосновано применение антиоксидантов [26]. При лечении больных с ВМК мы назначали Актовегин, обладающий антиоксидантными свойствами. Терапевтическая эффективность препарата обусловлена активацией системы эндогенной антиоксидантной защиты клеток в области перигематомы за счет наличия в составе Актовегина фермента супероксиддисмутазы; стиму-

ляцией метаболизма клеток перигематомной мозговой ткани — антигипоксическое действие; улучшением транспортировки молекул глюкозы к нейронам путем активации их транспортеров (GluT) — инсулиноподобная активность; восстановлением функции слабо функционирующих нейронов, ангиогенеза и полисинаптических связей между нейронами перигематомной области [1—3].

В зависимости от применяемой терапии обследованных больных подразделили на две клинические группы: комплексной консервативной терапии ( $n = 39$ ) — использование нейропротектора Цераксона и антиоксиданта Актовегина в сочетании с общепринятыми традиционными мероприятиями; комплексной терапии в сочетании с хирургической эвакуацией гематомы ( $n = 11$ ). Больным контрольной группы ( $n = 40$ ) назначали лишь традиционную терапию, которая не предполагала использования нейропротекторных и антиоксидантных препаратов.

Оценку клинических данных проводили до начала исследования, через 24 и 72 ч, на 7, 14 и 21-е сутки лечения. Определяли степень нарушения сознания по шкале ком Глазго; тяжесть инсульта по шкале Национального института здоровья США (NIHSS); функциональное восстановление по модифицированной шкале Рэнкина (мШР), величине индекса Бартела.

Первичным критерием клинического улучшения считали достижение на фоне лечения показателя по мШР 0—2 балла. Учитывали степень дезадаптации по значению индекса Бартела. Эффективность лечения на 21-е сутки наблюдения оценивали по комбинации показателей шкалы NIHSS и мШР. С учетом общепринятой динамики параметров двух шкал определяли группы пациентов с высокой и умеренной эффективностью, с отсутствием клинического эффекта [2].

Основной конечной точкой для оценки результатов лечения была выраженная в процентах относительная величина высокой эффективности. Первичной конечной точкой исследования служили количество случаев ранней смерти (в первые 2 недели) или функциональной несостоятельности, чему соответствовала оценка по мШР 3—5 баллов на 21-е сутки лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методик оценки отличий в сравниваемых группах, непараметрических тестов, а также программы Microsoft Excel 2003, SPSS 13.0. Для проверки гипотезы о разнице выборок групп больных использовали критерий Вилкоксона, U-тест Манна—Уитни, t-тест. Статистически достоверными различия считали при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Согласно результатам анализа неврологического статуса больных с ВМК, получавших комп-

Таблиця 2

Основные КТ/МРТ-признаки и показатели фонового неврологического дефицита у больных с ВМГ (M ± SD)

Группа	Томографические признаки			Неврологический дефицит	
	Объем гематомы, см <sup>3</sup>	Объем перифокального отека, см <sup>3</sup>	Смещение срединных структур, мм	NIHSS, баллы	мШР, баллы
Традиционная терапия (n = 40)	30,7 ± 32,4	26,6 ± 12,4	4,2 ± 2,4	14,5 ± 3,5	4,1 ± 1,20
Комплексная терапия с использованием Цераксона и Актовегина (n = 39)	31,3 ± 36,4	29,0 ± 29,2	5,2 ± 2,87	16,6 ± 5,1	4,2 ± 1,25
Комплексная терапия с использованием Цераксона и Актовегина с хирургической эвакуацией гематомы (n = 11)	79,2 ± 47,3	42,2 ± 20,9	8,2 ± 3,96	24,6 ± 2,6	4,6 ± 0,54

лексную терапию с включением Цераксона и Актовегина, а также пациентов, принимавших традиционную терапию без использования нейропротекторов и антиоксидантов, средние показатели фонового неврологического дефицита по шкале NIHSS составляли соответственно (16,6 ± 5,1) и (14,5 ± 3,5) балла, а по мШР — соответствовали умеренно тяжелой инвалидности. Средний объем ВМГ у больных этих групп соответствовал гематомам среднего размера. Объем ВМГ у больных, которым проводили хирургическую эвакуацию гематомы, соответствовал очень тяжелому неврологическому дефициту, тяжелой инвалидности по мШР (табл. 2).

Корреляционный анализ данных в группах больных с ВМГ среднего размера выявил достоверную взаимосвязь между объемом гематомы и выраженностью неврологического дефицита ( $r = 0,497$ ;  $p < 0,05$ ), между объемом гематомы и перифокальным отеком ( $r = 0,681$ ;  $p < 0,05$ ), а также между объемом гематомы и смещением срединных структур ( $r = 0,754$ ;  $p < 0,05$ ).

У пациентов с гематомами большого размера и очень тяжелым неврологическим дефицитом корреляционная связь между объемом ВМГ и фоновыми неврологическими нарушениями, отеком перигематомы и смещением срединных структур не была статистически достоверной ( $p > 0,05$ ). Мы объясняем это тем, что тяжесть состояния больных в таких случаях определялась не только объемом гематомы, но и другими факторами, в частности, прорывом крови в желудочковую систему головного мозга (в 69,6 % случаев) [3].

Наши данные не подтвердили результатов исследования L.H. Sansing и соавт. (2003) о достоверной взаимосвязи между объемом гематомы, количеством тромбоцитов и объемом отека ткани перигематомы ( $p > 0,05$ ).

Раннее неврологическое ухудшение, наступившее у 7 больных через 48—72 ч после возникновения ВМГ, чаще всего было связано с расширением объема гематомы; отсроченное (через 2 нед у 6 пациентов) — с нарастанием отека перигематомы, масс-эффекта со смещением срединных структур.

Расстройство сознания при поступлении зафиксировано у 36 (72,0 %) пациентов, из них оглушение — у 7 (47,2 %), сопор — у 12 (33,3 %), кома — у 7 (19,4 %) больных. Объем ВМГ, несомненно, оказывал влияние на выраженность нарушения сознания. У всех пациентов, за исключением одного, на фоне терапии сознание восстановилось на 7-е сутки лечения.

Динамика среднего балла неврологического дефицита по шкале NIHSS в процессе лечения больных исследуемых групп представлена на рис. 3.

Уже на 7-е сутки у пациентов, получавших в комплексном лечении Цераксон с Актовегином, и в группе с дополнительно проведенной хирургической эвакуацией гематомы отмечена положительная клиническая динамика. Восстановление утраченных неврологических функций по сравнению с исходными показателями достигало степени достоверности к 14-м суткам — (12,5 ± 4,0) и (17,8 ± 2,6) балла соответственно;  $p < 0,05$ . На фоне традиционной терапии достоверный регресс среднего клинического балла наступал лишь на 21-е сутки. При этом тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS после лечения у больных

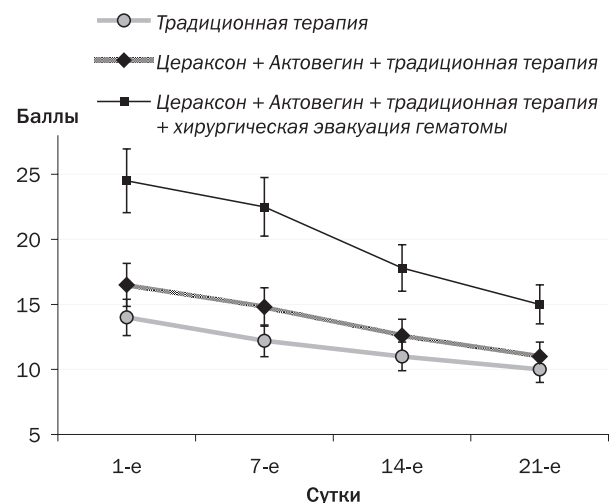


Рис. 3. Динамика среднего балла неврологического дефицита по шкале NIHSS у больных с ВМГ на фоне лечения разными методами

обследуемых групп не достигала уровня легких неврологических нарушений ( $\leq 8,0$  баллов).

Оценка результатов терапии по мШР показала, что на 21-е сутки наилучший результат был получен у пациентов, принимавших Цераксон и Актовегин: хорошее восстановление (0—2 балла) — у 6 (15,4 %) больных, умеренное/плохое (3—5 баллов) — у 27 (69,2 %), ранняя смерть — в 6 (15,4 %) случаях. В группе традиционной терапии показатели функционального восстановления составили 3 (7,5 %), 32 (80,0 %) и 5 (12,5 %) соответственно. В группе больных с хирургической эвакуацией гематомы по мШР не отмечено хорошего функционального восстановления: плохое (4—5 баллов) восстановление сохранялось у 5 больных, еще в 6 случаях наступила ранняя смерть.

Таким образом, включение в комплексную терапию препаратов с нейропротекторными и антиоксидантными свойствами при лечении больных с гематомами небольших и средних размеров после ВМК позволило увеличить в два раза количество пациентов с хорошим функциональным восстановлением по мШР ( $p < 0,05$ ).

В результате анализа динамики функционального исхода у больных с ВМК, оцениваемого по индексу Бартела, не выявлено достоверных различий на 21-е сутки лечения в группах комплексной консервативной терапии с использованием Цераксона и Актовегина по сравнению с группой больных, получавших плацебо — традиционную терапию. По частоте минимальной степени дезадаптации ( $\geq 95$  баллов) группы существенно не отличались — 12,8 и 7,5 % соответственно ( $p > 0,05$ ). В группе хирургического лечения ВМК такого уровня функциональной активности не достигли.

Анализ терапевтической эффективности разных методов лечения больных с ВМК, оцениваемой по комбинации клинических показателей шкал NIHSS и мШР, показал, что применение в комплексном лечении Цераксона и Актовегина по сравнению с традиционной терапией достоверно увеличивало относительный показатель высокой эффективности (38,5 и 22,5 % соответственно;  $p < 0,05$ ). Уровень ранней смерти в группах существенно не отличался — 15,4 и 12,5 %.

Проведенное исследование подтвердило безопасность и умеренную эффективность применения

Цераксона в дозе 2 г/сут и Актовегина в дозе 1 г/сут в острый период гипертензивного супратенториального ВМК. Положительная динамика восстановления неврологических функций чаще отмечалась у больных с лобарной локализацией ВМК небольших и средних размеров. На фоне терапии не зарегистрировано каких-либо побочных эффектов и реакций.

### Выводы

Небольшой и средний объем гематомы после ВМК достоверно коррелировал с фоновым неврологическим дефицитом, отеком перигематомной мозговой ткани, масс-эффектом со смещением срединных структур мозга.

Для повышения терапевтической эффективности лечения больных с острым супратенториальным ВМК, улучшения функционального восстановления при ведении больных следует соблюдать принцип комплексного терапевтического воздействия на разные потенциальные механизмы нейронального повреждения: первичное кровоизлияние, дальнейшее расширение гематомы, перигематомный отек, масс-эффект, гипометаболизм ткани перигематомы, активность перекисного окисления липидов и проявления оксидантного стресса. Большое значение имеет также хороший уход за больными.

Применение в комплексном лечении больных с острым ВМК Цераксона (цитиколина), антиоксиданта Актовегина с первых часов после развития ВМК умеренно увеличивает вероятность восстановления неврологических функций у больных с гематомами небольших и средних размеров.

Раннее интенсивное снижение систолического артериального давления у больных с острым ВМК до 140—150 мм рт. ст. не углубляло объем неврологического дефицита.

Наиболее значимыми факторами неблагоприятного исхода ВМК были: тяжесть фонового неврологического дефицита, большой ( $> 60 \text{ см}^3$ ) объем гематомы с локализацией в глубокой подкорково-капсулярной области, перигематомный отек ( $> 40 \text{ см}^3$ ), смещение срединных структур ( $\geq 8 \text{ мм}$ ), гидроцефалия и развитие дислокационно-стволового синдрома, кровоизлияние в желудочковую систему головного мозга.

### Литература

1. Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамуилова М.М. и др. Нейропротективная терапия в остром периоде инсульта: шаг вперед // Рус. мед. журн.— 2007.— Т. 15, № 4.— С. 220—225.
2. Виничук С.М., Волосовец А.А., Пустовая О.А. и др. Внутричерепное кровоизлияние и геморрагическая трансформация ишемического инсульта: обнадеживающие результаты лечения // Міжнар. неврол. журн.— 2009.— Т. 28, № 6.— С. 40—51.
3. Виничук С.М., Пустовая О.А., Прокопів М.М. и др. Внутричерепное кровоизлияние: факторы, определяющие тяжесть состояния и исход заболевания // Укр. мед. часопис.— 2007.— № 5 (61) IX/X.— С. 25—32.
4. Лебедев В.В., Крылов В.В., Тиссен Т.П., Халчевский В.М. Компьютерная томография в неотложной нейрохирургии.— М.: Медицина, 2005.— 360 с.
5. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochem. Res.— 2005.— Vol. 30, N 1.— P. 15—23.

6. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // *J. Neurochem.*— 2002.— Vol. 80, N 1.— P. 12—23.
7. Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group // *Stroke.*— 2007.— Vol. 38.— P. 2001—2023.
8. Diring M.N., Edwards D.F. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage // *Crit. Care Med.*— 2001.— Vol. 29.— P. 635—640.
9. Flaherty M.L., Tao H., Haverbusch M. et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas // *Neurology.*— 2008.— Vol. 71.— P. 1084—1089.
10. Hemphill J.C. 3rd, Newman J., Zhao S., Johnston S.C. Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage // *Stroke.*— 2004.— Vol. 35.— P. 1130—1134.
11. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // *Neurobiol. Dis.*— 2005.— Vol. 18, N 2.— P. 336—345.
12. Kothari R.U., Brott T., Broderick J.P. et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volume // *Stroke.*— 1996.— Vol. 27.— P. 1304—1305.
13. Lusardi T.A., Wolf J.A., Putt M.E. et al. Effect of acute calcium influx after mechanical stretch injury in vitro on the viability of hippocampal neurons // *J. Neurotrauma.*— 2004.— Vol. 21.— P. 61—72.
14. McCord J.M. Iron, free radicals, and oxidative injury // *J. Nutr.*— 2004.— Vol. 134.— P. 3171S—3172S.
15. Morgenstern L.B., Hemphill J.C., Anderson C. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.*— 2010.— Vol. 41.— P. 2108—2129.
16. Nakamura T., Xi G., Park J.W. et al. Holo-transferrin and thrombin can interact to cause brain damage // *Stroke.*— 2005.— Vol. 36.— P. 348—352.
17. Qureshi A.I., Ali Z., Suri M.F. et al. Extracellular glutamate and other amino acids in experimental intracerebral hemorrhage: an in vivo microdialysis study // *Crit. Care Med.*— 2003.— Vol. 31.— P. 1482—1489.
18. Qureshi A.I., Ling G.S., Khan J. et al. Quantitative analysis of injured, necrotic, and apoptotic cells in a new experimental model of intracerebral hemorrhage // *Crit. Care Med.*— 2001.— Vol. 29.— P. 152—157.
19. Qureshi A.I., Mendelow D.A., Hanley D.F. Intracerebral haemorrhage // *Lancet.*— 2009.— Vol. 373.— P. 1632—1644.
20. Rosovsky R.P., Crowther M.A. What is the evidence for the off-label use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in the acute reversal of Warfarin? // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*— 2008.— P. 36—38.
21. Sansing L.H., Kaznatcheeva E.A., Perkins C.J. et al. Edema after intracerebral hemorrhage: correlations with coagulation parameters and treatment // *J. Neurosurg.*— 2003.— Vol. 98, N 5.— P. 985—992.
22. Sansing L.H., Messe S.R., Cucchiara B.L. et al. CHANT Investigators. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH // *Neurology.*— 2009.— Vol. 72.— P. 1397—1402.
23. Selim M. Deferoxamine mesylate: a new hope for intracerebral hemorrhage: from bench to clinical trials // *Stroke.*— 2009.— Vol. 40 (suppl).— P. 90—91.
24. Wagner K.R., Packard B.A., Hall C.L. et al. Protein carbonyl formation and heme oxygenase-1 induction in porcine white matter following intracerebral infusions of whole blood or plasma // *Develop. Neurosci.*— 2002.— Vol. 24.— P. 154—160.
25. Wagner K.R., Sharp F.R., Ardizzone T.D. et al. Heme and iron metabolism: role in cerebral hemorrhage // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 2003.— Vol. 23.— P. 629—652.
26. Wang J., Mori T., Sumii T., Lo E.H. Hemoglobin-induced cytotoxicity in rat cerebral cortical neurons: caspase activation and oxidative stress // *Stroke.*— 2002.— Vol. 33.— P. 1882—1888.
27. Wang J., Tsirka S.E. Tuftsin fragment 1—3 is beneficial when delivered after the induction of intracerebral hemorrhage // *Stroke.*— 2005.— Vol. 36.— P. 613—618.
28. Xi G., Keep R., Hoff J. Mechanisms of brain injury after intracerebral hemorrhage // *Lancet. Neurol.*— 2006.— Vol. 5.— P. 53—63.

С.М. ВІНИЧУК, С.В. РОГОЗА

## Комплексна терапія хворих з гострими гіпертензивними супратенторіальними внутрішньомозковими крововиливами

**Мета** — дослідити доцільність та ефективність застосування нейропротекторної і антиоксидантної терапії в комплексному лікуванні хворих з гострим гіпертензивним супратенторіальним крововиливом з/без хірургічної евакуації гематоми порівняно з традиційною терапією.

**Матеріали і методи.** Обстежено 90 пацієнтів з гіпертензивним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом. Залежно від застосованої терапії виділено дві групи: перша (комплексна консервативна терапія) — 39 пацієнтів, яким призначали внутрішньовенно Цераксон (2 г/добу) і Актівегін (1 г/добу), друга (комплексна терапія у поєднанні з хірургічною евакуацією гематоми) — 11 пацієнтів. Контрольну групу становили 40 пацієнтів, яким проведено консервативну терапію. Ефективність лікування оцінювали за сучасними неврологічними шкалами — NIHSS, модифіковану шкалою Ренкіна (мШР), величиною індексу Бартела.

**Результати.** Лікування внутрішньомозкового крововиливу з використанням нейропротекторної і антиоксидантної терапії прискорювало темпи регресування неврологічного дефіциту. На 21-шу добу виявлено високу ефективність лікування за показниками шкали NIHSS та мШР у 38,5 % пацієнтів, на тлі традиційної терапії — у 22,5 %.

**Висновки.** Проведене дослідження показало, що застосування Цераксону та Актівегіну з перших годин після розвитку внутрішньомозкового крововиливу достовірно збільшує вірогідність відновлення неврологічних функцій у пацієнтів з гематомами невеликих і середніх розмірів.

**Ключові слова:** внутрішньомозковий крововилив, лікування, Цераксон, Актівегін.

S.M. VINYCHUK, S.V. ROGOZA

## Complex treatment of patients with acute hypertensive supratentorial intracerebral hemorrhage

**Objective** – investigation of expediency and efficiency of neuroprotective and antioxidant therapy application in patients with acute hypertensive supratentorial hemorrhage with or without surgical evacuation of hematoma compared with traditional treatment.

**Methods and subjects.** 90 patients with hypertensive supratentorial intracerebral hemorrhage were examined. Patients were divided into two groups depending on type of treatment: 1st group – 50 patients were treated with intravenous Ceraxon (2 g/day) and Actovegin (1 g/day). The 2nd group comprised 11 patients who were treated with complex therapy and hematoma surgery. Control group included 40 patients who received traditional therapy. Efficiency of treatment was evaluated with the use of modern neurological scales such as NIHSS, mRs, Barthel's index.

**Results.** Study results showed that treatment of intracerebral hemorrhage with usage of neuroprotective and antioxidant therapy had accelerated the regress of neurological deficit. On the 21st day the high efficiency of treatment by NIHSS and mRs was revealed in 38.5 % of patients; following the administration of traditional therapy – in 22.5 % of patients.

**Conclusions.** This research has evidenced that the administration of Ceraxon and Actovegin in the first hours following the onset of intracerebral hemorrhage significantly increases the rate of recovery of neurological functions in patients with small and medium size hematomas.

**Key words:** intracerebral hemorrhage, treatment, Ceraxon, Actovegin.



В.С. МЕЛЬНИК, О.В. ТКАЧЕНКО, А.О. ІВАНЧУК

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

## Однорічна виживаність після гострого ішемічного інсульту: прогностичні чинники відновлення функціонального стану та повсякденної життєвої активності

**Мета** — вивчити вплив окремих чинників (час госпіталізації, вік, артеріальний тиск, рівень фібриногену та протромбіновий індекс) у гострий період інфаркту мозку на виживаність упродовж одного року і визначити функціональний стан, наявність депресії та рівень повсякденної життєвої активності у пацієнтів, які вижили.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано дані 60 пацієнтів з гострим інфарктом мозку, які при госпіталізації погодились надати інформацію про свій стан через один рік. Хворих розподілили на дві групи: 1-ша — 46 (76,7 %) пацієнтів, які вижили через один рік після інсульту, та 2-га — 14 (23,3 %) померлих у середньому через  $(7,4 \pm 3,3)$  міс.

**Результати.** Локалізація ішемічного вогнища та вихідна тяжкість інсульту були порівнянними у пацієнтів обох груп. Середній рівень систолічного артеріального тиску в пацієнтів 1-ї групи був вищим —  $(165,4 \pm 12,7)$  проти  $(145,7 \pm 10,9)$  мм рт. ст. у пацієнтів, які померли в хронічний період ішемічного інсульту ( $p = 0,019$ ). У померлих хворих зафіксовано достовірно вищий показник протромбінового індексу —  $(99,0 \pm 4,7)$  %,  $p = 0,008$ , а також достовірно вищий рівень фібриногену —  $(3,5 \pm 0,5)$  г/л,  $p = 0,05$ . Через один рік після ішемічного інсульту більшість пацієнтів задовільно оцінили основні фізичні функції повсякденної життєдіяльності — у середньому  $(21,7 \pm 1,4)$  бала, однак у 69,6 % хворих діагностовано депресію ( $(26,4 \pm 14,9)$  бала). Тяжку інвалідність, тобто залежність хворого від сторонньої допомоги, зареєстровано у 2 (4,3 %) осіб, помірну — у 10 (21,7 %) хворих, решта мали мінімальне обмеження або повне відновлення неврологічних функцій.

**Висновки.** Хворі середнього віку з помірною систолічною артеріальною гіпертензією ( $(165,4 \pm 12,7)$  мм рт. ст.) і показниками протромбінового індексу та фібриногену на рівні нижньої межі норми в гострий період інфаркту мозку мають кращий прогноз щодо однорічної виживаності після перенесеної церебральної катастрофи. Через один рік після інсульту реєструють низьку індивідуальну соціальну мобільність, більшість пацієнтів не займаються активними видами фізичної діяльності, що, на нашу думку, може бути наслідком післяінсультної депресії, яку зареєстровано у 69,6 % пацієнтів.

**Ключові слова:** інфаркт мозку, віддалені наслідки, функціональний стан, повсякденна життєва активність.

Прогностичним чинникам щодо перебігу та наслідків гострого ішемічного інсульту, найпоширенішого церебро-васкулярного захворювання, традиційно приділяється багато уваги. Ішемічний інсульт є також однією з основних причин інвалідизації пацієнтів. За даними різних дослідників, летальність у гострий період становить 15—20 %, ще близько 20 % хворих помирають протягом року. Четверть пацієнтів, які вижили, потребують постійного

стороннього нагляду, і лише 20—23 % осіб, які перенесли ішемічний інсульт, повертаються до праці [5].

Тільки на медичне обслуговування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом у розвинених країнах щороку витрачається від 4 до 6 % коштів, виділених на охорону здоров'я [4]. Віддалені результати лікування ішемічного інсульту безпосередньо залежать від адекватності організаційних та лікувальних профілактичних заходів [11].

Показано, що на перебіг ішемічного інсульту та його наслідки впродовж першого місяця захворювання суттєво впливає синергічна дія таких чинників, як вік хворого, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, миготлива аритмія, цукровий діабет і порушення коагуляційного гемостазу [2]. Значно складніше визначити вплив окремих несприятливих чинників гострого періоду інфаркту мозку на віддалені наслідки захворювання, зокрема, через один рік після перенесеної церебральної катастрофи [3].

Найбільш вивченими з усіх наслідків інсульту є рухові порушення (наприклад, парези мають місце у 80—90 % осіб, які перенесли інфаркт мозку [7]), що часто поєднуються з мовними порушеннями, порушеннями чутливості та координації. З урахуванням того, що геміпарез — це найпоширеніша причина інвалідизації у неврологічних хворих [9], розроблено схеми реабілітації, метою яких є ефективне відновлення рухових функцій за допомогою різних вправ [15, 16].

Значно менше уваги приділяють іншим наслідкам: післяінсультним когнітивним та емоційно-вольовим порушенням, соціальної дезадаптації.

**Мета дослідження** — вивчити вплив окремих чинників (час госпіталізації, вік, артеріальний тиск, рівень фібриногену та протромбіновий індекс) у гострий період інфаркту мозку на виживаність упродовж одного року і визначити функціональний стан, поширеність депресії та рівень повсякденної життєвої активності у пацієнтів, які вижили.

### Матеріали і методи

У 2009 р. ми обстежили 67 пацієнтів з гострим інфарктом мозку, які погодилися надати інформацію про свій стан через один рік. Усім хворим, крім загальноприйнятого клініко-неврологічного дослідження, було проведено комп'ютерну томографію головного мозку, визначено тяжкість інсульту за шкалою NIHSS. Через один рік після виписки зі стаціонару були надіслані листи із запрошенням взяти участь у дослідженні віддалених наслідків інсульту та результативності заходів вторинної профілактики. Лист містив:

1. Запрошення взяти участь у дослідженні, оформлене у вигляді інформованої згоди з місцем для підпису пацієнта та дати заповнення.

2. Опитувальник функціонального стану (FSQ) [1].

3. Опитувальник депресії Бека [1].

4. Опитувальник на основі індексу Бартела [1].

5. Конверт з маркою та зворотною адресою.

Також вказали номер телефону, за яким пацієнт або його близькі могли зв'язатися з нами та отримати додаткові роз'яснення.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми SPSS 17,0 з використанням двовибіркового критерію Стьюдента.

Було надіслано листи всім 67 пацієнтам через один рік після виписки зі стаціонару. Отримали від-

повідь від 46 осіб, яких запросили взяти участь у подальшому обстеженні. Зателефонували 14 родичів хворих, які померли після виписки зі стаціонару, і повідомили про дату та причину смерті. Із 7 пацієнтами нам не вдалося зв'язатися, тому ми не включили їх в аналіз.

### Результати та обговорення

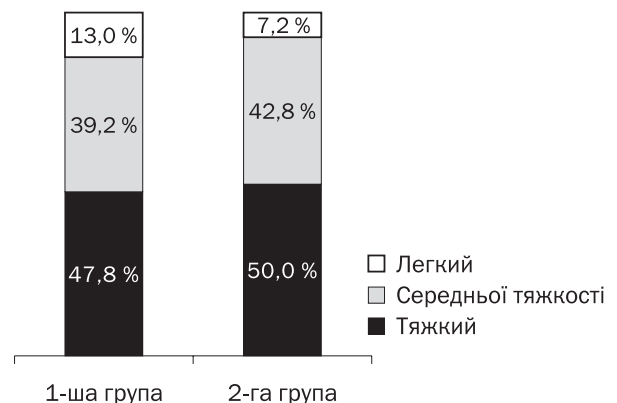
Проаналізовано дані 60 пацієнтів — 34 (56,7 %) жінок та 26 (43,3 %) чоловіків, середній вік яких на момент розвитку інфаркту мозку становив  $(67,2 \pm 9,9)$  року. Хворих розподілили на дві групи: 1-ша — 46 (76,7 %) пацієнтів, які вижили через один рік після інсульту, та 2-га — 14 (23,3 %) пацієнтів, які померли в середньому через  $(7,4 \pm 3,3)$  міс.

У пацієнтів 1-ї групи вогнище інфаркту локалізувалося: в басейні лівої середньої мозкової артерії — у 24 (52,2 %) хворих, у басейні правої середньої мозкової артерії — у 16 (34,8 %), у вертебрально-базиллярному басейні — у 6 (13,0 %).

У померлих хворих зареєстровано більшу частку пацієнтів з локалізацією вогнища ішемії в судинах вертебрально-базиллярного басейну — 4 (28,6 %) хворих, однак частка хворих з ураженням лівої та правої середньої мозкової артерії була порівнянною з такою у пацієнтів, які вижили, — 6 (42,8 %) та 4 (28,6 %) хворих відповідно.

Вихідний рівень неврологічного дефіциту в 60 хворих у середньому дорівнював  $(12,4 \pm 1,8)$  бала: у 29 (48,3 %) хворих порушення були тяжкими —  $(14,3 \pm 0,6)$  бала, у 24 (40,0 %) — середньої тяжкості —  $(11,5 \pm 1,8)$  бала, у 7 (11,7 %) — легкими —  $(7,2 \pm 0,7)$  бала. Серед пацієнтів, які померли, зареєстровано меншу частку хворих з неврологічним дефіцитом легкого ступеня тяжкості, однак середній рівень неврологічного дефіциту достовірно не відрізнявся між групами (рис. 1).

Період від моменту розвитку перших симптомів захворювання до госпіталізації у пацієнтів 1-ї групи становив у середньому  $(7,3 \pm 3,7)$  год, що відповідає даним 2-ї групи —  $(6,9 \pm 4,5)$  год ( $p = 0,21$ ), тобто



**Рис. 1.** Вихідний рівень неврологічного дефіциту у пацієнтів, які вижили через 1 рік після інсульту (1-ша група), і тих, які померли (2-га група)

більшість пацієнтів обох груп були госпіталізовані поза межами терапевтичного вікна.

**На початковому етапі** аналізу ми порівняли вихідні (на момент госпіталізації) дані пацієнтів обох груп, щоб установити вплив окремих чинників на фатальні наслідки церебральної катастрофи.

Очікуваним виявився вплив віку пацієнтів — середній вік померлих становив ( $75,4 \pm 7,1$ ) року, а пацієнтів, які вижили, — ( $64,6 \pm 9,3$ ) року ( $p < 0,001$ ).

На момент розвитку ішемічного інсульту, згідно з даними записів лікарів швидкої допомоги, систолічний артеріальний тиск у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп суттєво не відрізнявся — відповідно ( $187,6 \pm 27,9$ ) та ( $185,9 \pm 21,7$ ) мм рт. ст. ( $p = 0,29$ ), так само як і діастолічний — ( $97,4 \pm 7,1$ ) та ( $95,1 \pm 8,4$ ) мм рт. ст. ( $p = 0,37$ ). Однак в приймальному відділенні показники систолічного артеріального тиску у пацієнтів, які вижили через рік після розвитку інфаркту мозку, та в осіб, які померли, достовірно відрізнялися — середній рівень у пацієнтів 1-ї групи був вищим — ( $165,4 \pm 12,7$ ) порівняно з ( $145,7 \pm 10,9$ ) мм рт. ст. у пацієнтів 2-ї групи ( $p = 0,019$ ). Вихідний рівень діастолічного артеріального тиску суттєво не відрізнявся — ( $90,4 \pm 12,1$ ) та ( $87,1 \pm 7,3$ ) мм рт. ст. відповідно ( $p = 0,34$ ). Таким чином, помірна систолічна гіпертензія асоціюється з кращою однорічною виживаністю пацієнтів. Виявлені дані узгоджуються з рекомендаціями Європейської ініціативної групи з проблеми інсульту (2008), згідно з якими у гострий період інфаркту мозку лише у разі підйому систолічного артеріального тиску понад 220 мм рт. ст. і діастолічного — понад 120 мм рт. ст. при повторному вимірюванні у хворих з попередньою артеріальною гіпертензією його необхідно знижувати до рівня 180/100—105 мм рт. ст., в інших випадках доцільно підтримувати нижчі показники (160—180/90—100 мм рт. ст.).

Стосовно діастолічної гіпертензії є переконливі дані [3], що за умови стійкого підвищення діастолічного артеріального тиску понад 110 мм рт. ст. у гострий період ішемічного інсульту в 6 разів зростає частота геморагічної трансформації інфаркту, порівняно з випадками, коли він становить менш ніж 90 мм рт. ст.

Тому високий рівень діастолічного артеріального тиску у гострий період захворювання є неприйнятним.

Важливу роль у патогенезі ішемічного інсульту відіграють порушення системи гемостазу, однак досі немає адекватного лабораторного тесту, який би достатньою мірою відображував стан системи гемостазу в організмі [14]. Загальноприйнятою методикою оцінки активності факторів протромбінового комплексу (фактора II (протромбіну), фактора VII (проконвертину), фактора X (Стюарта), фактора V (проакцелерину)) є визначення протромбінового часу або протромбінового індексу. Ця методика більшою мірою відображує активність проконвертину, який належить до факторів зовнішнього шляху зсідання крові, інші фактори беруть участь у внутрішньому шляху зсідання крові. Згідно з нашими даними активація факторів протромбінового комплексу асоціюється з фатальними наслідками в хронічний період ішемічного інсульту, що підтверджується достовірно вищими значеннями протромбінового індексу: у пацієнтів 1-ї групи — ( $88,3 \pm 6,9$ ) %, а у хворих 2-ї групи — ( $99,0 \pm 4,7$ ) % ( $p = 0,008$ ).

Іншим маркером гемостатичної активації є фібриноген, який належить до білків гострої фази і рівень якого неспецифічно підвищується при травмах, запаленні, стресі та інших патологічних станах. Фібриноген вважають незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань, вплив якого посилюється при поєднанні з гіперхолестеринемією та підвищеним систолічним тиском [12]. Вплив фібриногену реалізується не тільки через тромбін-індуковане утворення фібрину, а й через посилення активації та агрегації тромбоцитів [8]. За даними метааналізу, проведеного E. Ernst та K. Resch у 1993 р. [10], рівень фібриногену підвищується одразу після виникнення інфаркту мозку та асоціюється з повторними серцево-судинними епізодами в подальшому, що узгоджується з нашими даними: серед пацієнтів, які померли, зареєстровано достовірно вищий рівень фібриногену — ( $3,5 \pm 0,5$ ) порівняно з ( $2,7 \pm 0,4$ ) г/л у 1-й групі ( $p = 0,05$ ). Інші лабораторні показники були порівнянними в обох групах.

#### Т а б л и ц я

##### Оцінка функціонального стану пацієнтів, які вижили

Показник	Бали
Самообслуговування (прийом їжі, самостійне одягання, вмивання)	$3,5 \pm 0,14$
Переміщення з ліжка на стілець та зі стільця на ліжко	$3,4 \pm 0,16$
Переміщення в межах приміщення, в якому мешкає пацієнт	$3,2 \pm 0,16$
Підйом сходами	$2,9 \pm 0,15$
Повсякденна домашня робота — прибирання, прання	$2,1 \pm 0,24$
Самостійні покупки в магазині	$1,9 \pm 0,22$
Самостійне користування громадським транспортом	$1,3 \pm 0,33$
Заняття активними видами фізичної діяльності (біг, заняття спортом, систематичні фізичні вправи)	$0,8 \pm 0,22$

На другому етапі дослідження ми проаналізували функціональний стан, поширеність депресії та визначили рівень повсякденної життєвої активності у пацієнтів, які вижили.

За опитувальником функціонального стану, який урахує сфери фізичного, психічного здоров'я та соціальної активності, більшість пацієнтів задовільно оцінили основні фізичні функції повсякденної життєдіяльності — у середньому (21,7 ± 1,4) бала з 36 можливих (таблиця).

Найбільшою кількістю балів пацієнти оцінили функції, пов'язані з власною фізичною мобільністю, значно меншою кількістю балів оцінили індивідуальну соціальну мобільність, а найменшою — заняття активними видами фізичної діяльності, що, на нашу думку, відображує відсутність післяінсультної фізичної реабілітації та активної роботи з цією категорією пацієнтів в амбулаторних умовах.

Незважаючи на те, що більшість пацієнтів залишаються в достатній мірі фізично мобільними, багато з них не докладають належних зусиль для власної фізичної реабілітації, обмежуючись медикаментозною реабілітацією, результативність якої в багатьох випадках залишається сумнівною.

Під час аналізу психологічного та соціального здоров'я встановлено, що більшість пацієнтів задовільно оцінили ці сфери власного життя: психологічні функції в середньому оцінено у (12,7 ± 2,1) бала (з 15 можливих), а соціально-рольові функції — у (27,3 ± 5,7) бала (з 35 можливих).

Є переконливі дані, що післяінсультна депресія справляє негативний вплив на якість життя хворих та відновлення неврологічного дефіциту, перешкоджає активній реабілітації хворих [5]. За даними опитувальника Бека, через один рік після інсульту у 32 (69,6 %) пацієнтів діагностовано депресію ((26,4 ± 14,9) бала), у 14 (30,4 %) — депресивних симптомів не було (рис. 2). У обстежених хворих помірної депресії (16—19 балів) не зареєстрували.

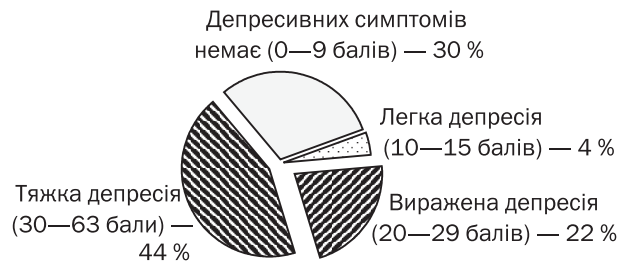


Рис. 2. Поширеність депресії серед пацієнтів через один рік після перенесеного ішемічного інсульту

Індекс Бартела в середньому становив (84,9 ± 16,6) бала. Тяжку інвалідність із залежністю хворого від сторонньої допомоги зареєстровано у 2 (4,3 %) осіб, помірну — у 10 (21,7 %), решта мали мінімальне обмеження або повне відновлення неврологічних функцій.

### Висновки

Установлено, що хворі середнього віку з помірною систолічною артеріальною гіпертензією ((165,4 ± 12,7) мм рт. ст.) і показниками протромбінового індексу та фібриногену на рівні нижньої межі норми в гострий період інфаркту мозку мають кращий прогноз однорічної виживаності після перенесеної церебральної катастрофи порівняно з пацієнтами з показниками систолічного артеріального тиску в межах (145,7 ± 10,9) мм рт. ст. і підвищеним рівнем протромбінового індексу та фібриногену.

Незважаючи на те, що більшість пацієнтів, які вижили (74,0 %), згідно з індексом Бартела мають мінімальне обмеження або повне відновлення неврологічних функцій, зареєстровано низьку індивідуальну соціальну мобільність, більшість пацієнтів не займаються активними видами фізичної діяльності, що, на нашу думку, може бути наслідком післяінсультної депресії, яку зареєстровано у 69,6 % пацієнтів.

### Література

- Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. — М.: Антидор, 2002. — 440 с.
- Віничук С.М., Мохнач В.О. Прогностичні фактори клінічного перебігу та наслідків гострого ішемічного інсульту // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 3 (65). — С. 29—36.
- Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт. — К.: Наук. думка, 2006. — 287 с.
- Волошин П.В., Мищенко Т.С. Профилактика мозгового инсульта // Здоров'я України. — 2002. — № 5. — С. 14—17.
- Ворлоу Ч.П., Деннис М.С., Ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. — СПб: Политехника, 1998. — 629 с.
- Пантелеєнко Л.В., Соколова Л.І. Взаємозв'язок ступеня функціональних порушень, рівня незалежності у повсякденній активності та якості життя хворих через 3 місяці після перенесеного ішемічного інсульту // Наук. вісн. Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. — 2010. — № 3 (30). — С. 68—73.
- Рябова В.С. Отдаленные последствия мозгового инсульта // Журн. невропат. и психиатр. — 1986. — № 4. — С. 532—536.
- Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. — М.: Медицина, 2005. — 246 с.
- Duncan PW, Goldstein L.B, Matchar D. et al. Measurement of motor recovery after stroke: outcome assessment and sample size requirements // Stroke. — 1992. — Vol. 23. — P. 1084—1089.
- Ernst E., Resch K.L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 118. — P. 956—963.
- Gil Nunez A.C., Vivancos Mora J. Organization of medical care in acute stroke: importance of a good network // Cerebrovasc. Dis. — 2004. — Vol. 17 (suppl. 1). — P. 113—123.
- Heinrich J., Balleisen L., Schulte H. et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men // J. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1994. — Vol. 14. — P. 54—59.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 1903—1913.

14. Liu M.C., Kessler K.M. A systematic approach to the bleeding patient // Consultative hemostasis and thrombosis.— Saunders Company, USA, 2002.— P. 27—39.
15. Page S.J., Levine P., Leonard A.C. Modified constraint-induced therapy in acute stroke: a randomized controlled pilot study // Neurorehabilitation Neural Repair.— 2005.— Vol. 19.— P. 27—32.
16. Tarkka I.M., Pitkanen K., Sivenius J. Paretic hand rehabilitation with constraint-induced movement therapy after stroke // Am. J. Phys. Med. Rehabil.— 2005.— Vol. 84.— P. 501—505.

В.С. МЕЛЬНИК, О.В. ТКАЧЕНКО, А.О. ИВАНЧУК

## Однолетняя выживаемость после острого ишемического инсульта: прогностические факторы восстановления функционального состояния и повседневной жизненной активности

**Цель** — изучить влияние отдельных факторов (время госпитализации, возраст, артериальное давление, уровень фибриногена и протромбиновый индекс) в острый период инфаркта мозга на выживаемость в течение одного года и определить функциональное состояние, распространенность депрессии и уровень повседневной жизненной активности у пациентов, которые выжили.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 60 пациентов с острым инфарктом мозга, которые при госпитализации согласились предоставить информацию о своем состоянии через один год. Больных разделили на две группы: 1-я — 46 (76,7 %) пациентов, которые выжили через один год после инсульта, и 2-я — 14 (23,3 %) умерших в среднем через  $(7,4 \pm 3,3)$  мес.

**Результаты.** Локализация ишемического очага и исходная тяжесть инсульта были сопоставимы у пациентов обеих групп. Средний уровень систолического артериального давления у пациентов 1-й группы был выше —  $(165,4 \pm 12,7)$  по сравнению с  $(145,7 \pm 10,9)$  мм рт. ст. у пациентов, которые умерли в хронический период ишемического инсульта ( $p = 0,019$ ). У умерших зафиксирован достоверно высший показатель протромбинового индекса —  $(99,0 \pm 4,7)$  %,  $p = 0,008$ , а также достоверно высший уровень фибриногена —  $(3,5 \pm 0,5)$  г/л,  $p = 0,05$ . Через один год после ишемического инсульта большинство пациентов удовлетворительно оценили основные физические функции повседневной жизнедеятельности — в среднем  $(21,7 \pm 1,4)$  балла, однако у 69,6 % больных диагностировали депрессию ( $(26,4 \pm 14,9)$  балла). Тяжелая инвалидность, то есть зависимость больного от посторонней помощи, зарегистрирована у 2 (4,3 %) лиц, умеренная — у 10 (21,7 %) больных, остальные имели минимальное ограничение или полное восстановление неврологических функций.

**Выводы.** Больные среднего возраста с умеренной систолической артериальной гипертензией ( $(165,4 \pm 12,7)$  мм рт. ст.) и показателями протромбинового индекса и фибриногена на уровне нижнего предела нормы в острый период инфаркта мозга имеют лучший прогноз относительно однолетней выживаемости после перенесенной церебральной катастрофы. Через один год после инсульта регистрируют низкую индивидуальную социальную мобильность, большинство пациентов не занимаются активными видами физической деятельности, что, по нашему мнению, может быть следствием постинсультной депрессии, которая зарегистрирована у 69,6 % пациентов.

**Ключевые слова:** инфаркт мозга, отдаленные последствия, функциональное состояние, повседневная жизненная активность.

V.S. MELNYK, O.V. TKACHENKO, A.O. IVANCHUK

## One-year survival rate following acute ischemic stroke: prognosis of functional and every day activity remission

**Objective** – to study some factors impact (hospitalization time, age, arterial pressure, fibrinogen level, prothrombin index) on one-year survival rate following acute ischemic stroke and to determine functional state, depression prevalence, every day life activity in survived patients.

**Methods and subjects.** 60 patients with ischemic stroke were examined. They were divided into two groups: 1st – 46 (76.7 %) patients who survived a year following the stroke, 2nd group included 14 (23.3 %) died in  $(7.4 \pm 3.3)$  months.

**Results.** Ischemic focus localization and its severity were compared in patients from both groups. Mean level of systolic arterial pressure in 1st group patients was higher  $(165.4 \pm 12.7)$  comparing with pressure  $(145.7 \pm 10.9)$  of the 2nd group patients ( $p = 0.019$ ). Patients from the second group demonstrated higher prothrombin index –  $(99.0 \pm 4.7)$  %,  $p = 0.008$ , and elevated fibrinogen level –  $(3.5 \pm 0.5)$  g/l,  $p = 0.05$ . One year following the stroke most patients were satisfied with their physical functions of every day life activity – in average  $(21.7 \pm 1.4)$  points, but 69.6 % of patients had depression ( $(26.4 \pm 14.9)$  points). Severe disability was observed in 2 (4.3 %) patients, moderate – 10 (21.7 %) patients, the rest demonstrated minimal limitations or complete recovery of neurological functions.

**Conclusions.** Patients of the middle age with moderate systolic hypertension ( $(165.4 \pm 12.7)$  mm Hg), prothrombin index and fibrinogen level of the lowest norm level experience more favorable prognosis correlated with one-year survival. Low individual social mobility and low physical activity evidence post stroke depression which is observed in 69.6 % of patients.

**Key words:** ischemic stroke, follow-up consequences, functional state, every day life activity.



М.В. ГЛОБА, Л.Л. ЧЕБОТАРЬОВА, В.В. ВАЩЕНКО

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова  
АМН України», Київ

## Оцінка змін церебральної гемодинаміки за показниками ультразвукового транскраніального дуплексного сканування у хворих з артеріовенозними мальформаціями головного мозку

**Мета** — удосконалити об'єктивну оцінку церебральної гемодинаміки у хворих з артеріовенозними мальформаціями (АВМ) головного мозку шляхом застосування комплексу критеріїв ультразвукового транскраніального дуплексного сканування (ТКДС).

**Матеріали і методи.** У 120 оперованих хворих з АВМ головного мозку проведено клініко-інструментальні дослідження в динаміці лікування. Діагноз встановлено на підставі результатів клініко-неврологічного та інструментальних досліджень головного мозку: комп'ютерної, магнітно-резонансної томографії, церебральної ангіографії, ТКДС, ЕЕГ.

**Результати.** За результатами клініко-інструментальних досліджень у хворих з торпідним та геморагічним типом перебігу АВМ головного мозку підтверджено залежність клінічного перебігу від розміру АВМ, кількості аферентних артерій та шляхів відтоку у венозну систему ( $p < 0,05$ ). Визначено чутливість, специфічність та прогностичне значення запропонованого комплексу ТКДС-критеріїв гемодинамічної активності АВМ, підвищено ефективність неінвазивної діагностики та поточного контролю за станом церебральної гемодинаміки у хворих з АВМ.

**Висновки.** Доведено доцільність розширення комплексу ТКДС-критеріїв гемодинамічної активності АВМ головного мозку за рахунок введення трьох нових градацій: підвищення лінійної швидкості кровоплину, зниження індексу пульсації в аферентних артеріях, підвищення об'ємної швидкості кровоплину у внутрішній сонній та хребтовій артеріях на боці АВМ і в суміжних артеріальних басейнах.

**Ключові слова:** артеріовенозна мальформація головного мозку, діагностика, ультразвукове транскраніальне дуплексне сканування.

Діагностика та лікування артеріовенозних мальформацій (АВМ), які належать до вродженої патології судин головного мозку, є важливою проблемою сучасної неврології та нейрохірургії. До 10 % випадків спонтанних внутрішньочерепних крововиливів зумовлені саме розривом АВМ. За даними статистики, радикальне хірургічне лікування у гострий період крововиливу може зберегти життя хворому, позбавити його від неврологічного дефіциту, усунути ризик повторних геморагій. У 42—60 % неоперованих хворих виникає повторний внутрішньочерепний крововилив, з них 12—25 % помирають, у 18 % розвивається епілесія, у

27 % наростає неврологічний дефіцит. Частота інвалідизації хворих з геморагічним типом перебігу АВМ досягає 20—30 % [5, 8]. Тому контроль за станом церебрального кровоплину є надзвичайно важливим.

Кінцевим (референтним) методом діагностики АВМ визнано церебральну ангіографію — інвазивний метод, який дає змогу виявити АВМ і артерії, які її кровопостачають, оцінити величину і локалізацію АВМ, шляхи відтоку та дренажування крові у венозну систему. Застосування ангіографії вважають обов'язковим при плануванні оперативного та ендovasкулярного втручання, радіохірургічного лі-

кування. Проте інформація, яку отримують із серії ангиограм, часто є складною для інтерпретації, особливо за наявності кількох судинних басейнів живлення АВМ [5], а повторне застосування цього обстеження має істотні обмеження.

Для оцінки гемодинамічних особливостей мозкового кровоплину в кожному конкретному випадку церебральної АВМ та моніторингу церебральної гемодинаміки протягом тривалого часу переваги має сучасний ультразвуковий (УЗ) метод транскраніального дуплексного сканування (ТКДС), який є неінвазивним і відносно простим у виконанні, не має протипоказань. ТКДС дає змогу визначити лінійну швидкість кровоплину (ЛШК) у судинах, що кровопостачають АВМ, та венах мозку, отримати критерії для оцінки структурно-функціональних особливостей АВМ, загального стану мозкового кровоплину, цереброваскулярної реактивності (ЦВР) тощо [6]. Проте інформації, отриманої за допомогою ТКДС, проведеного у загальноприйнятому обсязі, зазвичай недостатньо, оскільки, крім діагностики «патерну шунтування», потрібно оцінити «агресивність» перебігу АВМ [1], скласти прогноз клінічного перебігу захворювання та ризику виникнення ускладнень. Таким чином, є актуальним пошук більш ефективних методів неінвазивної діагностики і поточного контролю за станом церебральної гемодинаміки у хворих з АВМ.

**Мета дослідження** — удосконалити об'єктивну оцінку стану церебральної гемодинаміки у хворих з АВМ головного мозку шляхом застосування комплексу критеріїв ультразвукового ТКДС.

### Матеріали і методи

Клініко-діагностичні дослідження проведено у 120 хворих з АВМ головного мозку, які проходили обстеження та лікування у відділенні судинної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Роданова АМН України» у 2003—2010 рр.

Серед обстежених було 62 (51,7 %) жінки та 58 (48,3 %) чоловіків. У віці до 18 років було 22 (18,3 %) хворих, від 19 до 65 років — 98 (81,7 %). Контрольну групу становили 20 здорових осіб, які за віком і співвідношенням статей були порівняними із залученими у дослідження хворими. Обстеження проводили за допомогою нейровізуалізуючих методів (комп'ютерна (КТ), магнітно-резонансна (МРТ) томографія, магнітно-резонансна ангиографія) та ТКДС. При загальноклінічному обстеженні враховували скарги хворих, анамнез, неврологічний та соматичний статус, дані клініко-лабораторних досліджень.

Як референтний метод діагностики АВМ використовували церебральну ангиографію як найточніший діагностичний метод, який дає змогу з точністю 100 % виявляти АВМ головного мозку чи виключати їхню наявність. Ангиографію виконували на апараті Neurostar (Siemens, Німеччина) після селективної катетеризації магістральних артерій го-

лови та шиї (МАГШ) з контрастуванням максимальної кількості судинних басейнів. Це дало змогу визначити артерії, які кровопостачають АВМ, кількість судинних басейнів, які залучені у шунтування, розміри АВМ, шляхи відтоку у венозну систему.

Ультразвукове дуплексне сканування брахіоцефальних артерій і ТКДС проводили на апараті Sonoline G 50 (Siemens, Німеччина) за загальноприйнятими методиками [6]. УЗ-діагностика ґрунтувалася на оцінці гемодинаміки в екстракраніальних відділах магістральних артерій шиї (за допомогою датчика з частотою коливань 7—10 МГц) та в судинах основи мозку — ТКДС базальних сегментів мозкових артерій і базальних вен, основної та інтракраніальних відділів хребтових артерій (за допомогою імпульсного датчика з частотою 2 МГц). Кровоплин у судинах характеризували на підставі якісної та кількісної оцінки спектрограм, а також безпосередньої візуалізації судин у режимі кольорового доплерівського картування. Для оцінки показників ЦВР та авторегуляторної відповіді в басейні АВМ та в контралатеральній півкулі для гіпо- і гіпервентиляційної проб та в каротидно-компресійному тесті застосовували функціональні навантаження.

Клінічне та УЗ-обстеження хворих зазвичай проводили в перші дні госпіталізації хворого у судинну клініку Інституту. Результати клінічного та інструментального обстеження у вигляді карт автоматизованого обліку хворих вводили в базу даних.

Результати УЗ-діагностики зіставляли з даними церебральної ангиографії за показниками: 1) чутливості, 2) специфічності, 3) валідності.

Для статистичного аналізу отриманих даних використано пакет прикладних програм Statistica 6.0. Обраховували основні параметри вибіркового методу: вибірккову середню, помилку середньої. Для достовірності відмінності між групами у разі нормального розподілу ознак використовували параметричний метод — *t*-критерій Стьюдента для незалежних (незв'язаних) і залежних (зв'язаних) груп [1]. Якщо розподіл був відмінним від нормального, застосовували непараметричні методи: для бінарних ознак — критерій  $\chi^2$ ; для порівняння двох незалежних (незв'язаних) груп — метод Манна—Уїтні, залежних груп — критерій знаків. Різницю вважали достовірною при  $p \leq 0,05$ .

### Результати та обговорення

Залежно від клінічного перебігу захворювання (варіанта перебігу) хворих розподілили на дві групи [8, 9]: торпідний — 82 пацієнти та геморагічний — 38. У групі з торпідним варіантом перебігу АВМ були хворі з середніми (39 %), великими (34,1 %) та гігантськими (10,9 %) мальформаціями, які кровопостачалися з басейну однієї (37,8 % випадків), двох (52,4 %) або трьох (9,8 %) аферентних артерій, дренаж крові здійснювався переважно у систему поверхневих вен (71,9 %). У групі з геморагічним

варіантом перебігу переважали малі (55,3 %) АВМ, середні АВМ мали 15,8 % хворих, мікро-АВМ — 5,2 %. АВМ кровопостачалися переважно з однієї артерії (68,4 % випадків) з дренаванням в систему глибоких вен (55,2 %).

Аналіз клінічних проявів та неврологічної симптоматики у хворих з АВМ головного мозку виявив, що першим найтипівшим симптомом захворювання були: епілептичні напади — у 79 (51,6 %) хворих, головний біль — у 27 (22,5 %), статокординаторні розлади — у 2 (1,7 %) хворих.

До найпоширеніших клінічних проявів віднесено: епілептичні напади — 65,6 % випадків, мігренозні болі — 15,1 %, геморагічні ускладнення — 6,6 %, психічні розлади — 16,7 %, статокординаторні порушення — 21,9 %, симптоми внутрішньочерепної гіпертензії — 3,3 %. Загальноомозкову симптоматику спостерігали у 5,8 % хворих з геморагічним перебігом захворювання в гострий період розриву мальформації (табл. 1).

Отримані результати клініко-інструментальних досліджень проаналізовано на предмет встановлення кореляції між структурно-морфологічними характеристиками АВМ: розміром, локалізацією, кількістю аферентних артерій, шляхами відтоку у венозну систему, впливом шунтування крові на мозковий кровоплин (регіонарний і в контралатеральній півкулі), низкою клінічних симптомів, у тому числі особливостями епісиндрому, та УЗ-показниками [2, 3]. Дані проаналізовано як для всієї вибірки, так і окремо у групах хворих з торпідним та геморагічним перебігом АВМ головного мозку. Більш значне прискорення ЛШК в аферентних артеріях: середній мозковій (СМА), передній мозковій (ПМА), задній мозковій (ЗМА), основній (ОА) спостерігали при торпідному перебігу захворювання. При геморагічному варіанті прискорення ЛШК було характерним для СМА, меншою мірою — для ПМА. Це пояснюється тим, що в групі з торпідним перебігом домінували АВМ, які кровопостачаються з кількох басейнів.

Виявлено УЗ-ознаки так званого патерну шун-

тування, які є характерними для АВМ: висока ЛШК та зниження індексу пульсації (ІП) в артеріях, які кровопостачають АВМ; підвищення ЛШК та пульсації у венах мозку; зниження величини показників ЦВР та авторегуляторної відповіді у басейні АВМ та в контралатеральній півкулі, зміни кольорової картограми [1, 4, 5]. Оскільки діапазон змін основних показників ТҚДС у обстежених хворих був надзвичайно широким, ми розробили градації їхніх змін: 1) ступені підвищення ЛШК; 2) ступені зниження ІП в аферентних артеріях; 3) ступені підвищення об'ємної швидкості кровоплину (ОШК) [4] в магістральних артеріях шиї на боці АВМ та в контралатеральній півкулі. Завдяки введенню цих градацій ТҚДС-показників вдалося вдосконалити УЗ-діагностику АВМ. Проаналізовано частоту реєстрації вірогідно змінених ТҚДС-показників у групах хворих з торпідним та геморагічним перебігом (табл. 2).

Зміни ТҚДС-показників кровоплину в аферентних артеріях у вибірці в цілому наведено на рис. 1.

При порівнянні ступеня змін ЛШК та ІП у хворих обох груп виявлено, що випадків підвищення ЛШК до 100 % вище за норму було більше в групі з торпідним перебігом захворювання із залученням кількох судинних басейнів (див. табл. 2). Частота випадків зі ступенем підвищення ЛШК більше ніж на 100 % щодо норми була майже однаковою в обох групах хворих. Це може пояснюватися тим, що в групі з геморагічним перебігом переважали АВМ з однією аферентною артерією.

За результатами ТҚДС з проведенням функціональних тестів у хворих з АВМ виявлено значні зміни ЦВР та авторегуляторної відповіді (табл. 3).

В обох групах виявлено зниження величини Кр+, більшою мірою — Кр-, особливо при геморагічному перебігу АВМ. Зниження більшою мірою величини Кр- свідчить про нездатність судин АВМ до звуження і грубі порушення ЦВР, а зниження КО — про виснаження резерву вазодилатації. Зміни індексу вазомоторної реактивності відображують

Т а б л и ц я 1

Частота клінічних симптомів у обстежених хворих з АВМ головного мозку (n = 120), %

Клінічний симптом	Торпідний перебіг (n = 82)		Геморагічний перебіг (n = 38)	
	Мігренозний	Епілептиформний	Без епілептиформного синдрому	З епілептиформним синдромом
Головний біль	96,3	42,2	19,5	7,7
Епілептичні напади	—	100	—	100
Психоорганічні порушення	18,6	13,6	22	22,6
Вогнищеві порушення	—	—	50	22,2
Рухові порушення	23,1	93,1	25	33,3
Чутливі порушення	12,5	90,1	30	55,5
Порушення мовлення		4,2	15,5	11,1
Статокординаторні порушення	12,9	2,9	30	16,6

Т а б л и ц я 2

## Ступінь змін основних показників гемодинаміки в аферентних артеріях у хворих з АВМ головного мозку

Показник	Торпідний перебіг (n = 82)	Геморагічний перебіг (n = 38)
Ступінь підвищення ЛШК		
1-й ступінь — норма або підвищення ЛШК не більше ніж на 30 % порівняно з нормою ( $p \leq 0,05$ )	89 % у ХА (V2) 81 % у ВСА	100 % у ХА (V2) 74 % у ПМА 57 % у СМА
2-й ступінь — ЛШК перевищує норму на 30—99 % ( $p \leq 0,05$ )	58 % у ПМА 64 % у СМА 68 % у ХА (V4) 69 % в ОА	61 % у ХА (V4)
3-й ступінь — ЛШК перевищує норму на 100 % і більше ( $p \leq 0,001$ )	26 % у СМА 27 % у ЗМА 19 % у ПМА	22 % у СМА 22 % у ЗМА
Ступінь зниження ІП		
1-й ступінь — у межах норми ( $p < 0,05$ )	72 % у ВСА 63 % у ПМА 72 % в ОА	53 % у СМА 59 % у ЗМА 69 % у ХА (V4) 58 % в ОА
2-й ступінь — зниження не більше ніж на 0,3 порівняно з нормою ( $p \leq 0,05$ )	95 % у ХА (V2) 22 % у ХА (V4) 25 % в ОА	100 % у ХА (V2) 28 % у ХА (V4) 42 % в ОА
3-й ступінь — нижчий за норму більше ніж на 0,3 ( $p \leq 0,05$ )	2 % в ПМА	4 % в ПМА

ВСА — внутрішня сонна артерія; ХА — хребтова артерія.

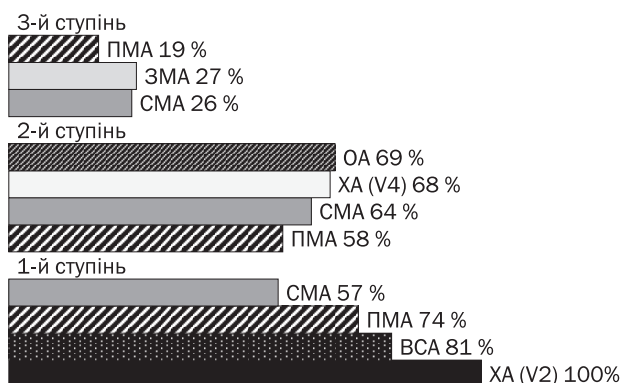


Рис. 1. Частота випадків підвищення лінійної швидкості кровоплину в артеріях мозку різного ступеня у 120 хворих з АВМ ( $p < 0,001$ )

закономірне значне порушення ЦВР у судинному басейні, який «живить» АВМ, у міру збільшення шунтування. Оцінюючи ЦВР контралатеральної півкулі, більш значні порушення ЦВР спостерігали при торпідному перебігу АВМ, що зумовлено наявністю явища «обкрадання» судинних басейнів протилежної півкулі.

Дослідження об'ємних показників кровоплину (розраховано за формулами [4]) в басейні ВСА виявило ОШК на боці АВМ у межах норми в 30,7 % випадків у групі торпідного перебігу та в 41,6 % — у групі геморагічного перебігу (табл. 4), помірне підвищення величини ОШК — відповідно у 46,2 та 50,4 % випадків, значне підвищення величини ОШК — відповідно у 23,1 та 8 % випадків (рис. 2).

Т а б л и ц я 3

Показники ЦВР та авторегуляторної відповіді у хворих з АВМ головного мозку ( $M \pm m$  (min—max))

ТКДС-показник	Контрольна група (n = 20)	Торпідний перебіг (n = 24)	Геморагічний перебіг (n = 24)
Кр+	1,26 ± 0,6 (1,20—1,30)	1,09 ± 0,11* (0,98—1,20)	1,1 ± 0,09* (0,98—1,21)
Кр-	0,49 ± 0,1 (0,39—0,59)	0,24 ± 0,12* (0,12—0,36)	0,21 ± 0,09* (0,08—0,32)
КО	1,39 ± 0,11 (1,28—1,50)	1,03 ± 0,05* (0,98—1,08)	1,02 ± 0,07* (0,99—1,09)

Кр+ — коефіцієнт реактивності на гіперкапічну пробу;  
Кр- — коефіцієнт реактивності на гіпервентиляційну пробу;  
КО — коефіцієнт овершута.

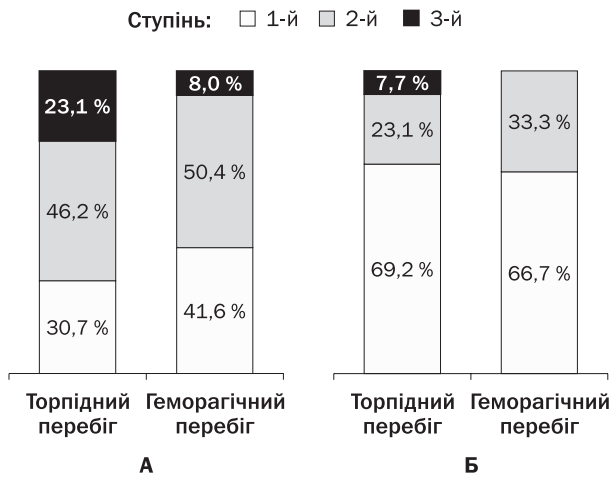
\* Різниця вірогідна порівняно з контрольною групою ( $p \leq 0,05$ ).

Т а б л и ц я 4

Об'ємна швидкість кровоплину у внутрішніх сонних та хребтових артеріях у хворих з АВМ головного мозку ( $M \pm m$  (min—max)), мл/хв

Показник	Контрольна група (n = 20)	Торпідний перебіг (n = 82)	Геморагічний перебіг (n = 38)
ВСА	248,2 ± 56,1 (152,2—413)	565 ± 73,1* (155,4—1205)	495 ± 54,1* (186,4—845,4)
ХА	86,1 ± 34,3 (38,1—182,3)	132 ± 43,1* (65—745,4)	151 ± 23,1* (65,8—213,4)

\* Різниця вірогідна порівняно з контрольною групою ( $p \leq 0,05$ ).



**Рис. 2.** Частота реєстрації збільшення об'ємної швидкості кровоплину у внутрішніх сонних (А) та хребтових (Б) артеріях у хворих з АВМ головного мозку

ОШК у басейні ХА у випадках торпідного перебігу в межах норми була у 69,2 % хворих, помірно підвищеною — у 23,1 %, значно підвищеною — у 7,7 %; у разі геморагічного перебігу — відповідно у 66,7 та 33,3 % хворих, випадків значно підвищеної ОШК не було. Таким чином, для геморагічного перебігу було характерним помірне підвищення ОШК, для торпідного — помірне та значне.

Таким чином, більш значне артеріовенозне шунтування у хворих з торпідним перебігом захворювання супроводжується більшим зниженням периферичного опору в аферентних судинах і, як наслідок, — збільшенням об'ємної швидкості кровоплину, проте, прогресуюча регіонарна гіперперфузія на тлі шунтування може призводити до значного внутрішньомозкового «обкрадання», особливо в зонах суміжного кровопостачання.

За результатами статистичної обробки інформативність запропонованого нами комплексу ТҚДС-критеріїв для діагностики змін церебральної гемодинаміки у хворих з АВМ порівняно з ангиографією становила: чутливість — 90 %, специфічність — 100 %, валідність — 98 %. Таким чином, ТҚДС є високоінформативним та високочутливим методом, який дає змогу ще на догоспітальному етапі до проведення церебральної ангиографії діагностувати зміни кровоплину, які є патогномонічними для АВМ, та контролювати зміни мозкового кровоплину на етапах лікування. За даними [8], чутливість доплерографії для діагностики церебральних АВМ становить 78,6 % при геморагічному перебігу, 100 % — при торпідному перебігу, специфічність — 100 і 90 % відповідно, безпомилковість — 84,2 і 95,8 %.

Сподіваємося, що наведений фактичний матеріал стане у пригоді спеціалістам з УЗ-діагностики та неврологам, адже саме вони найчастіше здійснюють динамічне спостереження за оперова-

ними та неоперованими хворими з АВМ головного мозку, а виявлення ознак активації негативних змін церебральної гемодинаміки є показанням до термінового звернення за нейрохірургічною консультацією та визначення тактики ведення такого хворого. Сподіваємося, що викладені нами результати ТҚДС-досліджень у хворих з АВМ головного мозку можуть бути корисними для неврологів, нейрохірургів, спеціалістів з ультразвукової діагностики в їх повсякденній практиці.

## Висновки

Запропоновано новий комплекс ТҚДС-критеріїв гемодинамічної активності АВМ: ступінь підвищення лінійної та об'ємної швидкості кровоплину, зниження ІП на боці АВМ та в контралатеральній півкулі разом із загальноприйнятими ТҚДС-показниками «патерну шунтування»: підвищення ЛШК та зниження ІП в аферентних артеріях, підвищення ЛШК та псевдопульсації у венах мозку; зниження показників ЦВР та авторегуляторної відповіді в басейні АВМ та в контралатеральній півкулі.

Для торпідного варіанта перебігу АВМ було характерним помірне (у 46 % випадків) та значне (у 23 %) підвищення об'ємної швидкості кровоплину на боці АВМ, для геморагічного — лише помірне підвищення (у 50 % випадків). Це свідчило про те, що при торпідному варіанті перебігу АВМ більш значне артеріовенозне шунтування супроводжувалося більшим зниженням периферичного опору в аферентних судинах і, як наслідок, — збільшенням об'ємної швидкості кровоплину, проте прогресуюча регіонарна гіперперфузія на тлі шунтування призводила до значного внутрішньомозкового «обкрадання», особливо в зонах суміжного кровопостачання.

Розроблено систему оцінки гемодинамічної активності АВМ головного мозку за сукупністю УЗ-показників, що становлять «патерн шунтування», і запропонованою нами градацією підвищення ЛШК та зниження ІП в аферентних артеріях, підвищення об'ємної швидкості кровоплину у ВСА та ХА на боці АВМ та в суміжних артеріальних басейнах, що дає змогу отримати уявлення про «агресивність» перебігу АВМ, тобто високий ризик розвитку геморагічних ускладнень.

Використання запропонованих УЗ-критеріїв «агресивності» АВМ та оцінки структурно-морфологічних особливостей АВМ дає змогу діагностувати і прогнозувати подальший клінічний перебіг захворювання та ризик можливого виникнення ускладнень, пов'язаних з перебудовою церебрального кровоплину після ендovasкулярної емболізації або екстирпації АВМ; отримати важливу інформацію для вибору способу хірургічного втручання, терміну проведення ангиографічної діагностики і таким чином підвищити ефективність лікування.

## Література

1. Артериовенозные мальформации головного мозга // Практическая нейрохирургия: Руководство для врачей / Под ред. Б.В. Гайдара.— СПб: Гиппократ, 2002.— С. 329—357.
2. Векслер В.В. (Ващенко В.В.), Чеботарьова Л.Л. Клініко-ультра-сонографічні особливості геморагічного варіанта перебігу артериовенозних мальформацій (АВМ) головного мозку // Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика.— 2009.— Вип. 18, кн. 1.— С. 150—155.
3. Векслер В.В. (Ващенко В.В.), Чеботарьова Л.Л. Порівняльний аналіз даних транскраніального дуплексного сканування (ТКДС) при різних варіантах перебігу артериовенозних мальформацій (АВМ) головного мозку // Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика.— 2007.— Вип. 16, кн. 2.— С. 113—121.
4. Гайдар Б.В., Семенютин В.Б., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Транскраніальна доплерографія в нейрохирургії.— СПб: Элб, 2008.— 281 с.
5. Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Голик В.А., Скребец Ю.Ю. Артериальные аневризмы и артериовенозные мальформации головного мозга.— Днепропетровск: Пороги, 2003.— 137 с.
6. Лелюк В. Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология.— М.: Реальное время, 1999.— 288 с.
7. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации: Учеб. пособие.— К.: Вища школа, 1991.— 271 с.
8. Свистов Д.В., Кандыба Д.В., Савелло А.В. Артериовенозные мальформации головного мозга: клиника, диагностика, комплексное лечение // Сб. учеб. пособий по актуальным вопросам нейрохирургии / Под ред. В.Е. Парфенова, Д.В. Свистова.— СПб: ИКФ «Фолиант», 2002.— С. 199—260.
9. Stapf C., Mast H., Sciacca R.R. et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation // Neurology.— 2006.— Vol. 66, N 9.— P. 1350—1355.

М.В. ГЛОБА, Л.Л. ЧЕБОТАРЬОВА, В.В. ВАЩЕНКО

### Оценка изменений церебральной гемодинамики по показателям ультразвукового транскраниального дуплексного сканирования у больных с артериовенозными мальформациями головного мозга

**Цель** — усовершенствовать объективную оценку церебральной гемодинамики у больных с артериовенозными мальформациями (АВМ) головного мозга путем применения комплекса критериев ультразвукового транскраниального дуплексного сканирования (ТКДС).

**Материалы и методы.** У 120 оперированных больных с АВМ головного мозга проведены клиничко-инструментальные исследования в динамике лечения. Диагноз установлен на основании результатов клиничко-неврологического и инструментальных исследований головного мозга: компьютерной, магнитно-резонансной томографии, церебральной ангиографии, ТКДС, ЭЭГ.

**Результаты.** По результатам клиничко-инструментальных исследований у больных с торпидным и геморрагическим типом течения АВМ головного мозга подтверждена зависимость клиничко-неврологического течения от размера АВМ, количества афферентных артерий и путей оттока в венозную систему ( $p < 0,05$ ). Определены чувствительность, специфичность и прогностическое значение предложенного комплекса ТКДС-критериев гемодинамической активности АВМ, повышена эффективность неинвазивной диагностики и текущего контроля за состоянием церебральной гемодинамики у больных с АВМ.

**Выводы.** Доказана необходимость расширения комплекса ТКДС-критериев гемодинамической активности АВМ головного мозга за счет введения трех новых градаций: повышения линейной скорости кровотока, снижения индекса пульсации в афферентных артериях, повышения объемной скорости кровотока во внутренней сонной и позвоночной артериях на стороне АВМ и в смежных артериальных бассейнах.

**Ключевые слова:** артериовенозная мальформация головного мозга, диагностика, ультразвуковое транскраниальное дуплексное сканирование.

M.V. GLOBA, L.L. CHEBOTARIOVA, V.V. VASHCHENKO

### The evaluation change of cerebral haemodynamics with the help of ultrasound transcranial duplex scanning criteria in patients with brain arteriovenous malformations

**Objective** – to improve the objective evaluation of cerebral haemodynamics in patients with brain arteriovenous malformations (AVM) with the help of a complex of ultrasound transcranial duplex scanning (TCDS) criteria.

**Methods and subjects.** Clinical and instrumental examinations were conducted in 120 operated patients with brain AVM. Instrumental examinations were use: CT scan, MRI, cerebral angiography, TCDS, EEG. A database has been created and a statistical analysis has been made, based on the results of clinical and instrumental examinations.

**Results.** The dependence of brain AVM clinical course in patients with torpid and haemorrhagic type of AVM on such factors as the size of AVM, the number of afferent arteries and the outflow tract into the venous system ( $p < 0,05$ ) has been confirmed. The sensitivity, specificity and prognostic value of the suggested new TCDS-criteria complex in AVM haemodynamic activity has been determined. The effectiveness of non-invasive diagnosis and current control of cerebral haemodynamics condition in patients with AVM have been enhanced.

**Conclusions.** It has been proved that the appropriateness of enhancement of TCDS-criteria complex in brain AVM haemodynamic activity can be spread with the help of three new gradations introduction: linear blood flow velocity increase and pulsation index reduction in afferent arteries; volumetric blood flow increase in the internal carotid artery and vertebral artery, as well as on the AVM side in adjacent arterial systems.

**Key words:** brain arteriovenous malformations, diagnostics, ultrasound transcranial duplex scanning.



И.Н. КАРАБАНЬ<sup>1</sup>, Е.П. ЛУХАНИНА<sup>2</sup>,  
Н.А. МЕЛЬНИК<sup>1</sup>, Н.М. БЕРЕЗЕЦКАЯ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева  
АМН Украины», Киев

<sup>2</sup> Институт физиологии им. А.А. Богомольца  
НАН Украины, Киев

## Особенности variability ритма сердца у пациентов с болезнью Паркинсона

**Цель** — изучить variability ритма сердца (ВРС) как показатель сегментарного уровня регуляции вегетативного тонуса у пациентов болезнью Паркинсона (БП); определить зависимость выраженности кардио-васкулярных нарушений от возраста больных БП, возраста на момент начала заболевания, длительности болезни, стадии заболевания, этапности патогенетической противопаркинсонической терапии.

**Материалы и методы.** Обследовано 120 больных БП (47 мужчин и 73 женщины), средний возраст —  $(60,3 \pm 0,67)$  года, средняя продолжительность болезни —  $(5,16 \pm 0,32)$  года, со стадией заболевания 1,0—3,0 (по шкале Хена—Яра). Оценку неврологической симптоматики у больных БП проводили с помощью стандартизованной международной шкалы Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Для получения объективной оценки ВРС использовали метод ритмокардиографии.

**Результаты.** По данным анализа показателей ВРС, вегетативный баланс у больных БП сдвинут в сторону симпатикотонии и снижения парасимпатической активности. Возраст пациентов и возраст на момент начала заболевания положительно коррелировали с показателями реактивности синусно-предсердного узла сердца. Обнаружена отрицательная корреляция между скоростью и амплитудой движений (пункт 31 шкалы UPDRS — брадикинезия) и показателями парасимпатического тонуса, а также спектральными характеристиками ВРС. Леводопатерапия приводит к преобладанию симпатической активности над парасимпатической. Установлено влияние суточных доз леводопы на состояние парасимпатического тонуса. С увеличением возраста повышается симпатический тонус и снижается парасимпатическое влияние.

**Выводы.** У больных БП по сравнению с контрольной группой здоровых людей сдвинут баланс вегетативной регуляции в сторону симпатикотонии. С возрастом влияние симпатического тонуса на ВРС достоверно увеличивается, а парасимпатического — снижается. Установлена прямая корреляционная связь между возрастом больных, возрастом на момент начала заболевания, стадией болезни и уровнем активации симпатических механизмов, а также обратная зависимость между стадией болезни и состоянием тонуса парасимпатического звена.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, variability ритма сердца, вегетативные нарушения.

Болезнь Паркинсона (БП) является достаточно распространенным нейродегенеративным заболеванием, механизм и патофизиология которого окончательно не выяснены. При БП первично страдают дофаминергические нейроны компактной зоны черной субстанции, что приводит к дисфункции базальных ганглиев (хвостатого ядра, бледного шара, скорлупы, субталамического ядра, ретикулярной зоны черной субстанции). Указанные подкорковые структуры имеют обильные анатомические связи и оказывают существенное влияние на деятельность многих выше- и нижележащих отделов головного мозга [12]. В связи с этим, клинические проявления БП не ограничива-

ются классической триадой акинезии, ригидности и тремора, а включают также немоторные симптомы: когнитивные, психоэмоциональные и вегетативные нарушения [6, 22].

Вегетативные расстройства считают облигатным признаком БП, отражающим диффузность патологического процесса с вовлечением структур не только центральной, но и периферической нервной системы. Вегетативные расстройства при БП протекают по типу сочетанной симпатической и парасимпатической недостаточности [1]. Спектр вегетативных нарушений, возникающих при БП, очень широк. Наиболее распространенными из них являются: запоры — 81—88 % случаев, нару-

шение терморегуляции — 42—69 %, общий гипергидроз — 42 %, гиперсаливация — 39—77 %, слезотечение — 35 %, снижение массы тела — 23 %, ортостатическая гипотензия — 29 %, расстройства мочеиспускания — 20—87 % и др. [3, 4, 7]. Имеются также сведения о нарушении кардиоваскулярной регуляции при БП, которое обостряет течение болезни и ухудшает ее прогноз [8, 15, 16].

**Цель работы** — изучить вариабельность ритма сердца (ВРС) как показатель сегментарного уровня регуляции вегетативного тонуса у пациентов с БП; определить зависимость выраженности кардиоваскулярных нарушений от возраста больных БП, возраста на момент начала заболевания, длительности болезни, стадии заболевания, этапности патогенетической противопаркинсонической терапии.

### Материалы и методы

Обследованы 120 больных БП: 47 мужчин и 73 женщины (табл. 1). 58 больных находились на долеводном этапе терапии, 62 — принимали леводопу. Средняя доза леводопы —  $(291,94 \pm 16,96)$  мг/сут.

Контрольная группа (КГ) состояла из 50 практически здоровых людей (15 мужчин и 35 женщин), средний возраст —  $(60,12 \pm 1,10)$  года.

Оценку неврологической симптоматики у больных БП проводили с помощью стандартизованной международной шкалы (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Данная шкала включает следующие основные разделы: мышление, поведение и настроение (1—4 пункты), дневная активность (5—17 пункты), двигательная активность (18—31 пункты). С помощью 4-балльной градации для каждого из симптомов рассчитывали суммарный балл каждого раздела. Меньшее значение суммарного балла соответствовало лучшим возможностям больного.

Т а б л и ц а 1

**Клиническая характеристика обследованных больных**

Показатель	Значение
Мужчины	47
Женщины	73
Средний возраст, годы	$60,3 \pm 0,67$
Продолжительность болезни, годы	$5,16 \pm 0,32$
Стадия по шкале Хена — Яра	
1,0	1
1,5	8
2,0	48
2,5	49
3,0	14

Для получения объективной оценки ВРС использовали метод ритмокардиографии, который широко применяется для характеристики вегетативной регуляции в клинических исследованиях [5, 8]. У больных БП и лиц контрольной группы ритмокардиографию осуществляли при одинаковых погодных и температурных условиях, в одинаковое время суток, обычно с 11 до 13 часов, не ранее чем через 1,5 ч после еды. Ритмокардиограммы записывали в течение 5 мин в горизонтальном положении в состоянии расслабления. Хлор-серебряные электроды помещали на голени обеих ног и на предплечье правой руки (II стандартное отведение ЭКГ). Для регистрации и анализа ВРС применяли специализированную компьютерную программу, разработанную С.П. Московко и Н.П. Костенко [9]. Устанавливали продолжительность отдельных интервалов RR и их вариабельность. В конечном протоколе записывали показатели ВРС, предусмотренные международным и американским консенсусом по проблемам оценки ВРС, а также расчетные данные по методике Баевского (1984) [2].

Зависимость между показателями ВРС и клиническими характеристиками больных БП определяли путем вычисления коэффициента корреляции ( $r$ ) с применением программы Statistica 6. Для сравнения результатов, полученных у больных БП и лиц контрольной группы, использовали систему ANOVA. Критерий достоверности был принят на уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

При сравнительном анализе показателей ВРС у больных БП и лиц контрольной группы было установлено, что при БП баланс двух компонентов вегетативной регуляции заметно сдвинут в сторону симпатикотонии. Об этом свидетельствуют достоверно более низкие средние значения таких показателей реактивности синусно-предсердного узла сердца, как мода кардиоинтервалов ( $M_0$ ,  $p < 0,01$ ), средняя продолжительность интервалов RR ( $NN_m$ ,  $p < 0,01$ ) и минимальное значение интервалов RR ( $Min$ ,  $p < 0,05$ ), в группе больных БП, чем у пациентов контрольной группы (табл. 2). Амплитуда моды ( $A_m$ ), которая отражает уровень мобилизации симпатических влияний, у больных БП имеет достоверно более высокое значение ( $p < 0,01$ ).

Оценка вегетативной регуляции по методике Баевского также продемонстрировала значительное увеличение напряженности симпатических отделов вегетативной нервной системы при БП (см. табл. 2). Парасимпатическая активность у больных БП была заметно уменьшена, о чем свидетельствует сниженный вариационный размах ( $p < 0,01$ ) в группе больных по сравнению с контрольной. Статистические показатели (стандартное отклонение интервалов RR и коэффициент вариации

Таблиця 2  
Показатели вариабельности ритма сердца  
в контрольной группе и у больных БП

Показатель	Контрольная группа (n = 50)	Больные БП (n = 120)
<b>Статистические показатели</b>		
Mo, с	0,93 ± 0,02	0,87 ± 0,01**
Амо, %	54,60 ± 1,85	61,70 ± 1,48**
NNm, с	0,93 ± 0,02	0,87 ± 0,01**
Max, с	1,19 ± 0,04	1,16 ± 0,03
Min, с	0,74 ± 0,02	0,69 ± 0,01*
Delta, с	0,45 ± 0,04	0,46 ± 0,03
NN50	14,00 ± 2,21	18,53 ± 3,46
pNN50, %	4,59 ± 0,77	5,71 ± 1,03
Dm	2085,08 ± 218,24	1919,65 ± 192,91
SDNN	43,01 ± 2,19	39,59 ± 1,72
Cvar	4,62 ± 0,22	4,50 ± 0,18
RMSSD	40,79 ± 3,01	40,97 ± 2,51
<b>Оценка по методике Баявского</b>		
BP	0,22 ± 0,01	0,18 ± 0,01**
ИБР	289,70 ± 19,87	422,06 ± 24,14**
ВПР	5,59 ± 0,31	7,66 ± 0,34***
ИН	158,82 ± 11,89	254,45 ± 16,98***
<b>Спектральные показатели</b>		
Total	3516,30 ± 388,39	3245,05 ± 345,54
VLF, мс <sup>2</sup>	1569,18 ± 190,69	1087,19 ± 87,85**
LF, мс <sup>2</sup>	1141,81 ± 147,86	1220,67 ± 168,59
HF, мс <sup>2</sup>	692,87 ± 95,06	814,76 ± 107,98
LF'	0,58 ± 0,02	0,55 ± 0,02
HF'	0,36 ± 0,02	0,37 ± 0,15
LF/HF	1,88 ± 0,14	1,83 ± 0,14

Mo — мода; АМо — амплитуда моды; NNm — средняя продолжительность интервалов RR; Max, Min — максимальное и минимальное значения RR; Delta — разница между Max и Min; NN50 — количество пар последовательных интервалов RR, отличающихся более чем на 50 мс; pNN50 — доля NN50 от общего количества анализируемых кардиоинтервалов; Dm — дисперсия; SDNN — стандартное отклонение интервалов RR; Cvar — коэффициент вариации (SDNN / NNm · 100); RMSSD — корень квадратный из суммы квадратов разниц последовательных пар интервалов RR; BP — вариационный размах; ИБР — индекс вегетативного равновесия; ВПР — вегетативный показатель ритма; ИН — индекс напряжения регуляторных систем; Total — общий показатель мощности спектра в целом диапазоне (0,003—0,4 Гц); VLF — мощность в диапазоне очень низких частот (0,003—0,04 Гц); LF — мощность в диапазоне низких частот (0,04—0,15 Гц); HF — мощность в диапазоне высоких частот (0,15—0,40 Гц); LF' — доля низких частот в спектре; HF' — доля высоких частот в спектре; LF/HF — отношение абсолютных значений мощности низких частот к абсолютным значениям мощности высоких частот. Достоверность различий средних показателей: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.

ции), которые коррелируют с парасимпатическими влияниями, также указывали на тенденцию к снижению парасимпатических воздействий при БП (см. табл. 2).

В группе больных БП по сравнению с контрольной отмечено уменьшение мощности общего спектра за счет достоверного (p < 0,01) снижения мощности в диапазоне очень низких частот (0,003—0,04 Гц) (см. табл. 2).

При корреляционном анализе (табл. 3) выявлено наличие положительной достоверной связи между возрастом больных, возрастом на момент начала заболевания, стадией болезни и показателями уровня активации симпатических механизмов в состоянии баланса двух компонентов вегетативной регуляции (Амо, ИБР, ВПР). Возраст пациентов и возраст начала заболевания, кроме того, положительно коррелировали с показателями реактивности синусно-предсердного узла сердца (Mo, NNm, Min). Установлен факт негативного влияния генерализации патологического процесса на показатель активации парасимпатического звена — стандартное отклонение кардиоинтервалов (SDNN), на общую мощность спектра (Total), мощность спектра в диапазоне низких (LF, симпатических вазомоторных) и высоких (HF, вагусных дыхательных) частот ВРС. Установлена также отрицательная связь стадии и длительности болезни с максимальным и минимальным значениями интервалов RR соответственно. Леводопный этап патогенетической противопаркинсонической терапии влиял на спектральные показатели ВРС. Отмечена положительная связь приема леводопы с отношением LF/HF, то есть с преобладанием симпатических вазомоторных колебаний над вагусными. При этом, чем выше была доза леводопы, тем менее выраженным было парасимпатическое участие в ВРС (см. табл. 3).

Результаты корреляционного анализа показали, что баланс вегетативной регуляции между симпатическим и парасимпатическим отделами нервной системы может оказывать влияние на состояние мышечной активности. Обнаружена избирательная отрицательная достоверная зависимость между оценкой скорости и амплитуды движений по пункту 31 шкалы UPDRS (брадикинезия) и показателями парасимпатического тонуса (SDNN, коэффициент вариации (Cvar)), а также спектральными характеристиками ВРС (см. табл. 3).

Представляло интерес сравнить влияние возраста на показатели ВРС у пациентов с БП и у практически здоровых людей соответствующей возрастной группы. Анализ данных показал, что продолжительность интервалов RR, оценивающих реактивность синусно-предсердного узла сердца (Mo, NNm, Max), у людей в возрасте 60 лет и старше имеет тенденцию к увеличению как в группе больных БП, так и в контрольной (табл. 4). Характеристики парасим-

Таблиця 3

Достоверные корреляционные зависимости между показателями вариабельности ритма сердца и клиническими характеристиками пациентов с болезнью Паркинсона

Показатель ВРС	Возраст больного	Возраст начала болезни	Длительность болезни	Стадия болезни	Леводопный этап терапии	Доза леводопы	Брадикинезия, пункт 31 UPDRS
Mo	0,20*	0,25*					
Amo	0,19*						
NNm	0,22*	0,27**					
Max				-0,18*			
Min	0,18*	0,24*	-0,21*				
SDNN				-0,19*			-0,20*
Svar							-0,23*
IBP	0,21*	0,19*					
ВПР				0,19*			
Total				-0,19*			-0,20*
LF				-0,21*			-0,21*
HF				-0,18*			-0,19*
HF'					-0,26**	-0,20*	
LF/HF					0,21*		

Достоверность различий средних показателей: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

патической активности (NN50, pNN50, Dm, SDNN, Svar, BP) по мере увеличения возраста снижаются, в то время как показатели симпатического влияния (Amo, IBP, ВПР, ИН), напротив, возрастают в обеих группах. Суммарная мощность спектра с возрастом уменьшается и у пациентов с БП, и в контрольной группе, однако у практически здоровых людей указанные отличия ВРС в разных возрастных группах выражены не столь резко и при статистическом анализе оказались недостоверными. У пациентов с БП выявлены достоверные изменения с увеличением возраста: повышение симпатического тонуса согласно показателям Amo и IBP ( $p < 0,01$ ) и снижение парасимпатического влияния согласно оценке BP ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Полученные результаты показали, что у больных БП по сравнению с практически здоровыми людьми соответствующего возраста баланс двух компонентов вегетативной регуляции заметно сдвинут в сторону симпатикотонии. Об этом свидетельствуют достоверно более низкие средние значения показателей реактивности синусно-предсердного узла сердца (характеристики, обратные частоте пульса,  $p < 0,01$ ), увеличение амплитуды моды интервалов RR ( $p < 0,01$ ) и повышение напряженности симпатических отделов вегетативной нервной системы согласно оценке по Баевскому ( $p < 0,001$ ). Парасимпатическая активность у больных БП согласно оценке по Баевскому ( $p < 0,01$ ) и статистическим показателям, напротив, уменьшена, по сравнению с контрольной группой. У па-

циентов с БП с возрастом влияние симпатического тонуса на ВРС достоверно возрастает ( $p < 0,01$ ), а парасимпатического — снижается ( $p < 0,05$ ).

Основным результатом корреляционного анализа является установление прямой достоверной связи ( $p < 0,05$ ) между возрастом больных, возрастом на момент начала заболевания и стадией болезни (характеризует степень генерализации патологического процесса) и уровнем активации симпатических механизмов, а также выявление обратной зависимости ( $p < 0,05$ ) между стадией болезни и тонусом парасимпатического звена.

Кардиоваскулярная дисфункция при БП в виде превалирования симпатического отдела в вегетативном балансе описана рядом авторов в связи с повышением при этом заболевании следующих показателей ВРС: Amo, IBP, ВПР, ИН. Имеются также указания на парасимпатическую недостаточность у больных БП на основании снижения таких показателей ВРС, как SDNN, Svar, pNN50, HF [8, 15]. Представляет интерес наличие четкой связи между выраженностью кардиоваскулярной дисфункции и стадией заболевания по шкале Хена — Яра, характеризующей степень выраженности нейродегенеративного процесса [8, 22]. Результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов. Нами также выявлена отрицательная корреляция ( $p < 0,05$ ) стадии болезни с общей мощностью спектра, мощностью спектра в диапазоне низких (симпатических вазомоторных) и высоких (вагусных дыхательных) частот ВРС. Установлена избирательная отрицательная достоверная корреляция ( $p < 0,05$ ) между оценкой скорости и

Таблиця 4

Показатели вариабельности ритма сердца в состоянии покоя в зависимости от возраста пациентов

Показатель	Пациенты с БП		Контрольная группа	
	До 59 лет (n = 60)	60 лет и старше (n = 60)	До 59 лет (n = 26)	60 лет и старше (n = 24)
<b>Статистические показатели</b>				
Mo, с	0,85 ± 0,02	0,89 ± 0,01	0,91 ± 0,02	0,95 ± 0,02
Amo, %	57,85 ± 1,98	65,55 ± 2,10**	53,12 ± 2,71	56,21 ± 2,51
NNm, с	0,85 ± 0,02	0,89 ± 0,01	0,92 ± 0,02	0,95 ± 0,02
Max, с	1,13 ± 0,04	1,19 ± 0,04	1,18 ± 0,06	1,21 ± 0,05
Min, с	0,67 ± 0,02	0,72 ± 0,02	0,75 ± 0,03	0,73 ± 0,03
Delta, с	0,46 ± 0,04	0,47 ± 0,04	0,43 ± 0,05	0,48 ± 0,05
NN50	22,67 ± 5,69	14,38 ± 3,91	17,46 ± 3,80	10,25 ± 1,86
pNN50, %	6,76 ± 1,60	4,65 ± 1,31	5,76 ± 1,33	3,33 ± 0,62
Dm	2064,99 ± 268,74	1774,30 ± 277,83	2188,43 ± 316,72	1973,12 ± 303,69
SDNN	41,58 ± 2,39	37,59 ± 2,47	44,14 ± 3,10	41,79 ± 3,14
Cvar	4,81 ± 0,24	4,19 ± 0,25	4,80 ± 0,31	4,42 ± 0,31
RMSSD	41,09 ± 3,43	40,86 ± 3,70	40,51 ± 4,29	41,10 ± 4,32
<b>Оценка по методике Баевского</b>				
BP	0,20 ± 0,01	0,16 ± 0,01*	0,23 ± 0,01	0,21 ± 0,02
IBP	358,80 ± 34,79	485,32 ± 31,69**	262,25 ± 22,10	319,43 ± 33,21
ВПП	7,10 ± 0,53	8,22 ± 0,43	5,30 ± 0,31	5,90 ± 0,55
ИН	224,66 ± 26,86	284,24 ± 20,27	145,95 ± 12,71	172,77 ± 20,51
<b>Спектральные показатели</b>				
Total	3553,44 ± 505,39	2936,65 ± 472,23	3743,26 ± 588,49	3270,42 ± 506,60
VLF, мс <sup>2</sup>	1255,19 ± 130,44	919,20 ± 114,72	1674,35 ± 278,17	1455,25 ± 263,02
LF, мс <sup>2</sup>	1366,06 ± 252,99	1075,28 ± 219,81	1237,17 ± 233,05	1038,50 ± 179,41
HF, мс <sup>2</sup>	810,22 ± 151,65	819,31 ± 152,88	722,77 ± 136,58	660,48 ± 134,36
LF	0,57 ± 0,02	0,52 ± 0,02	0,60 ± 0,03	0,55 ± 0,03
HF	0,35 ± 0,01	0,39 ± 0,02*	0,34 ± 0,02	0,38 ± 0,02
LF/HF	1,96 ± 0,21	1,70 ± 0,17	2,00 ± 0,18	1,75 ± 0,21

Достоверность различий средних показателей: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

амплитуды движений по пункту 31 шкалы UPDRS (брадикинезия) и показателями парасимпатического воздействия, что может свидетельствовать об определенном значении сбалансированной деятельности двух отделов вегетативной нервной системы для нормального состояния мышечной активности. Кроме того, нами отмечено негативное влияние леводопного этапа терапии ( $p < 0,01$ ) и дозы леводопы ( $p < 0,05$ ) на долю парасимпатической активности в мощности спектра ВРС.

Вегетативные нарушения при БП, в том числе дисфункцию кардиоваскулярной регуляции, можно рассматривать как результат дизрегуляторных изменений на различных уровнях катехоламинергического субстрата мозга, его надсегментарного и сегментарного отделов [1, 23]. Среди топически значимых структур мозга, играющих важную роль в вегетативной регуляции при БП, отмечают голу-

бое пятно, гипоталамус, ретикулярную формацию, дорсальное ядро блуждающего нерва, узлы пограничного симпатического ствола, вегетативные сплетения [7, 19, 20]. Высказывается точка зрения, что симпатическая денервация сердца является специфическим признаком БП и может предшествовать моторным расстройствам [13, 14, 21]. Примечательно, что в то время как некоторые авторы обнаруживают связь между выраженностью клинической симптоматики и степенью кардиоваскулярной дисфункции у больных БП [17, 18], другие исследователи придерживаются мнения об относительной независимости вегетативных нарушений от двигательных проявлений БП [3].

Наши данные свидетельствуют о том, что большее значение в вегетативном дисбалансе при БП имеет уровень генерализации патологического процесса вследствие его распространения на ней-

рони голубого п'ятна, а також вік пацієнтів і вік на момент початку захворювання. Очевидно, важливим фактором ризику розвитку симпатического напруження в кардіоваскулярній регуляції виступає комбінація естественних вікових процесів — старіння головного мозку з нейродегенеративними змінами, характерними для БП [10]. Своєчасне розпізнавання кардіоваскулярної дисфункції і відповідна терапевтична корекція повинні сприяти полегшенню стану пацієнтів і підвищенню якості їх життя.

## Висновки

У хворих БП порівняно зі здоровими людьми баланс вегетативної регуляції зсунуто в бік симпатикотонії. С віком вплив симпатического тону на ВРС достовірно збільшується, а парасимпатического — зменшується. Установлено пряму кореляційну зв'язь віку хворих, віку на момент початку захворювання і стадії хвороби з рівнем активації симпатических механізмів, а також і зворотна зв'язь між стадією хвороби і станом тону парасимпатического звена.

## Література

- Алимова Е.Я., Голубев В.Л. Вегетативные нарушения при паркинсонизме // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 1992.— Т. 92, № 5.— С. 48—52.
- Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.— М.: Наука, 1984.— 480 с.
- Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма.— М.: МЕДпресс, 2000.— 416 с.
- Голубев В.Л., Алимова Е.А., Шамликашвили Ц.А. и др. Вегетативные расстройства при паркинсонизме // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 1989.— Т. 89, № 10.— С. 35—38.
- Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике.— К., 2002.— 191 с.
- Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. Болезнь Паркинсона.— М.: Медицина, 2002.— 335 с.
- Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона.— М.: Миклош, 2006.— 216 с.
- Московко С.П. Вариабельність серцевого ритму при хворобі Паркінсона та синдромі паркінсонізму // Biomedical and Biosocial anthropology.— 2005.— N 5.— P. 14—18.
- Московко С.П., Йолтуховський В.М., Московко Г.С., Костенко М.П. Стандартизація методики комп'ютерної варіаційної пульсометрії з метою оцінки стану вегетативної регуляції // Вісн. Вінниць. держ. мед. ун-ту.— 2000.— Т. 4, № 1.— С. 238—239.
- Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни.— Л.: Наука, 1998.— 239 с.
- Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению.— М.: МЕДпресс, 2002.— 600 с.
- Alexander G.E., Crutcher M.D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing // Trends Neurosci.— 1990.— Vol. 13.— P. 266—271.
- Braak H., Del Tredici K., Rub U. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // Neurobiology of Aging.— 2003.— Vol. 24.— P. 197—211.
- Goldstein D.S., Sharabi Y., Karp B.I. et al. Cardiac sympathetic denervation preceding motor signs in Parkinson disease // Clin. Auton. Res.— 2007.— Vol. 17, N 2.— P. 118—121.
- Haapaniemi T.H., Pursiainen V., Korpelainen J.T. et al. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2001.— Vol. 70, N 3.— P. 305—310.
- Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progress and mortality // Neurology.— 1967.— Vol. 5 — P. 427—442.
- Kallio M., Haapaniemi T., Turkkka J. et al. Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease // Eur. J. Neurol.— 2000.— Vol 7, N 6.— P. 667—672.
- Martignoni E., Tassorelli C., Nappi G. Cardiovascular disautonomia as a cause of falls in Parkinson's disease // Parkinsonism Related Disorders.— 2006.— Vol. 12.— P. 195—204.
- Miceli A., Tosi P., Marcheselli S., Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease // Neurol. Sci.— 2003.— Vol. 24, suppl. 1.— P. 32—34.
- Oka H., Mochio S., Onouchi K. et al. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease // J. Neurol. Sci.— 2006.— Vol. 241, N 1—2.— P. 59—65.
- Saiki S., Hirose G., Sakai K. et al. Cardiac 1231-MIBG scintigraphy can assess the disease severity and phenotype of PD // J. Neurol. Sci.— 2004.— Vol. 220, N 1—2.— P. 105—111.
- Sandyk R., Awerbuch G.I. Dysautonomia in Parkinson's disease: relationship to motor disability // Int. J. Neurosci.— 1992.— Vol. 64, N 1—4.— P. 23—31.
- Takahashi H., Wakabayashi K. Controversy: is Parkinson's disease a single disease entity? Yes // Parkinsonism Related Disorders.— 2005.— Vol. 11, suppl. 1.— P. 31—37.

І.М. КАРАБАНЬ, О.П. ЛУХАНІНА, Н.О. МЕЛЬНИК, Н.М. БЕРЕЗЕЦЬКА

## Особливості варіабельності ритму серця у пацієнтів з хворобою Паркінсона

**Мета** — вивчити варіабельність ритму серця (ВРС) як показник сегментарного рівня регуляції вегетативного тону у пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП); виявити залежність вираженості кардіоваскулярних порушень від віку хворих на ХП, віку на момент початку захворювання, тривалості хвороби, стадії захворювання, етапності патогенетичної протипаркінсонічної терапії.

**Матеріали і методи.** Обстежено 120 (47 чоловіків і 73 жінки) хворих на ХП, середній вік —  $(60,3 \pm 0,67)$  року, із стадією захворювання 1,0—3,0 (за шкалою Хена—Яра). Оцінку неврологічної симптоматики у хворих на ХП проводили за допомогою стандартизованої міжнародної шкали (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Для отримання об'єктивної оцінки ВРС використовували метод ритмокардіографії.

**Результати.** За даними аналізу показників ВРС вегетативний баланс зсунуто у бік симпатикотонії і зниження парасимпатическої активності. Вік пацієнтів та вік на момент початку захворювання позитивно корелювали з показниками реактивності синусно-передсердного вузла серця. Виявлено негативну кореляцію між швидкістю та амплітудою рухів (пункт 31 шкали UPDRS — брадикардія) і показниками парасимпатического тону, а також спек-

тральними характеристиками ВРС. Леводопатерапія призводить до переважання симпатичної активності над парасимпатичною. Встановлено дозозалежний вплив добових доз леводопи на стан парасимпатичного тону. Зі збільшенням віку підвищується симпатичний тонус і знижується парасимпатичний вплив.

**Висновки.** У хворих на ХП порівняно з контрольною групою здорових людей баланс вегетативної регуляції зсунуто у бік симпатикотонії. З віком вплив симпатичного тону на ВРС достовірно зростає, а парасимпатичного — знижується. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між віком хворих, віком на момент початку захворювання, стадією хвороби і рівнем активації симпатичних механізмів та негативну залежність між стадією хвороби і станом тону парасимпатичної ланки.

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона, варіабельність ритму серця, вегетативні порушення.

I.N. KARABAN, Ye.P. LUKHANINA, N.A. MELNIK, N.M. BEREZETSKAYA

## Cardiac rhythm variability in the Parkinson's disease patients

**Objective** – study on the cardiac rhythm variability (CRV) as an indicator of the segmental level of autonomic regulation in the Parkinson's disease (PD) patients; assessment of dependence of the pronouncement of cardiovascular disturbances upon the patient's age prior to disease onset, disease duration and stage, and pathogenetic antiparkinsonian therapy mode.

**Methods and subjects.** Altogether 120 PD patients (47 men and 73 women), mean age  $60.3 \pm 0.67$  years, disease duration  $5.16 \pm 0.32$  years, 1.0–3.0 stage (Hoehn–Yahr) were examined. Evaluation of PD patient's neurological symptomatic was done by means of standard international Unified Parkinson's Disease Scale (UPDRS). Objective assessment of CRV was done by rhythmocardiography.

**Results.** According to the CRV data on the state of autonomic regulation, it was possible to notice the shift to the side of sympathicotonia and parasympathetic activity decline. Correlations were found between patient's age prior to disease onset and disease stage, and the level of activation of sympathetic mechanisms. Patient's age and age of disease onset correlated positively with reactivity of sinus-atrial node of the heart. Negative correlations were found between the amplitude of movements (point 31 of UPDRS – bradykinesia) and parasympathetic tone indices as well as with spectral CRV characteristics. Levodopa therapy led to prevalence of sympathetic activity over parasympathetic one. The dose-dependent effects of 24-hour levodopa dosages upon the state of parasympathetic tone were established. With increasing age the sympathetic tone increases and the parasympathetic influence decreases.

**Conclusions.** The PD patients versus control subjects have shifted balance of autonomic regulation to the side of sympathicotonia. With age the influence of sympathetic tone on CRV statistically increases while the influence of parasympathetic tone decreases. This research has established the positive correlation of patient's age, age of disease onset and level of activation of sympathetic mechanisms and the negative correlation between disease stage and state of parasympathetic link tone.

**Key words:** Parkinson's disease, cardiac rhythm variability, vegetative abnormalities.

С.В. ВЛАСЕНКО<sup>1</sup>, Г.М. КУШНИР<sup>2</sup><sup>1</sup>Евпаторийский центральный детский клинический санаторий Министерства обороны Украины, Евпатория<sup>2</sup>Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

## Ключевая роль приверженности к терапии спастичности в эффективности реабилитации двигательных функций у больных детским церебральным параличом

**Цель** — изучение динамики формирования патологических поз и деформаций, связанных со спастичностью, а также влияния приверженности к терапии препаратом токсина ботулизма типа А на прогноз восстановительного лечения больных детским церебральным параличом.

**Материалы и методы.** С 2000 г. в санатории проведены инъекции ботулотоксина 1246 больным детским церебральным параличом. Были сформированы три группы больных. Первая — 653 ребенка, которые регулярно получали ботулинотерапию, вторая — 593 пациента, которым препарат вводили периодически, третья — 147 больных, у которых не использовали данный метод лечения.

**Результаты.** Приверженность к терапии, целью которой было снижение спастичности, у больных первой группы позволила добиться значительной положительной динамики по сравнению со второй и третьей группами. За десятилетний период наблюдения все больные второй и третьей групп были прооперированы, в большинстве случаев возникла необходимость в повторных операциях. Кроме того, уровни спастичности, мышечной силы, двигательной активности были достоверно ниже по сравнению с показателями больных первой группы.

**Выводы.** Приверженность к терапии препаратом токсина ботулизма типа А ассоциировалась с высокой эффективностью в снижении спастичности мышц без выраженных побочных эффектов.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, реабилитация, токсин ботулизма.

Детский церебральный паралич (ДЦП) занимает одну из ведущих позиций в структуре детской неврологической инвалидности. По характеру течения данное заболевание представляет собой непрогрессирующее состояние, сопутствующее человеку на протяжении всей его жизни, и является патологическим фоном, на котором происходит формирование структур центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов [1, 9].

Реабилитационные мероприятия начинают с рождения ребенка и продолжают практически всю его жизнь. С течением времени мышечная спастичность приводит к формированию различных патологических нейроортопедических синдромов, что требует от специалистов проведения постоянного динамического контроля за состоянием паци-

ента. При появлении новых патологических симптомов (болевого, развитие контрактур, эпилептические припадки, психологические расстройства) возникает необходимость в корректировке проводимого лечения, консультации узкопрофильных специалистов. Важной является роль родных ребенка, отвечающих за выполнение предписанных врачом рекомендаций. По данным Т.Т. Батышевой (2010), приверженность к терапии (то есть следование разработанному плану лечения) составляет: в период до 1 года — 94 %, в период от 1 года до 3 лет — 82 %, от 3 до 7 лет — 69 %, от 7 до 18 лет — 54 %. Это свидетельствует о том, что со временем родители перестают выполнять указания врача, что ведет к формированию инвалидизирующих осложнений (перерастание синдрома патологической мышечной спастичности в тяжелые многоком-

понентные контрактуры и деформации конечностей, мышечное перерождение), которые могут свести на нет все ранее достигнутые положительные эффекты [3, 5, 10, 12].

Доля спастических форм составляет 60—80 % всех существующих форм ДЦП. Поэтому проблема эффективного снижения мышечной спастичности постоянно находится в центре внимания реабилитологов. Используемые в настоящее время методики могут быть строго консервативными или хирургическими, однако, все они должны отвечать следующим требованиям: быть безопасными, иметь длительный эффект, локальное действие, оказывать минимальное травмирующее действие на психику ребенка, учитывать особенности неврологического статуса в каждом конкретном случае, быть функциональными и фармакоэкономически эффективными.

Всем вышеперечисленным требованиям в данное время отвечает метод снижения спастичности с помощью препарата, созданного на основе токсина ботулизма типа А. По степени доказательности использование данного препарата соответствует классу А согласно классификации доказательств Американской академии неврологии. Побочные эффекты являются преходящими и не приводят к госпитализации пациентов. Согласно данным отчета обновленного Европейского консенсуса 2009 года по использованию токсина ботулизма для лечения детей с церебральным параличом, который обобщил результаты практического применения препарата у более чем 10 тыс. пациентов в 36 европейских лечебных центрах, данный метод является функциональным, то есть достижение желаемого эффекта определяют по степени улучшения функции движения как в отдельно взятом сегменте конечности, так и организма в целом. Проводимые в настоящее время исследования посвящены повышению эффективности введения данного препарата: определению оптимальной дозы, периодичности инъекций, мышц-мишеней [1, 2, 5, 6, 8, 13—16]. Однако несмотря на десятилетнюю историю применения данного препарата с положительным эффектом продолжают оставаться актуальными вопросы о его эффективности при использовании в комплексе восстановительной терапии и о необходимости регулярного применения у больных ДЦП, что важно как для организации системы реабилитации, так и для убеждения родителей больного ребенка в необходимости и целесообразности использования данного вида лечения в контексте приверженности к лечению.

**Цель исследования** — изучение динамики формирования патологических поз и деформаций, связанных со спастичностью, а также влияния приверженности к терапии препаратом токсина ботулизма типа А на прогноз восстановительного лечения больных детским церебральным параличом.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 1246 больных ДЦП, которым проводили инъекции препарата, содержащего токсин ботулизма типа А. Были сформированы три группы пациентов. Первая — 653 ребенка, которым регулярно (не менее двух раз в год) вводили препарат ботулотоксина, вторая — 593 пациента, которым препарат вводили однократно или со значительным интервалом (более полугода). Группа сравнения (третья группа) не отличалась от основной по степени двигательных нарушений, ее составили 147 больных ДЦП со спастической диплегией, которые не получали ботулотоксин.

Наблюдение за данными пациентами проводили в течение 10 лет. Больные получали различные курсы реабилитации в условиях санатория. Без применения этапного гипсования курс лечения составлял не менее 24 суток. С использованием различных нейроортопедических методик — не менее 60 суток. Оценивали эффективность ранее проведенных реабилитационных мероприятий.

Всем больным проводили комплексное клиническое исследование. Различали следующие степени ограничения объема движений в суставах: первая — 100 % объем активных и пассивных движений, вторая — ограничение объема движений от 0 до 25 %, третья — от 26 до 50 %, четвертая — от 51 до 75 %, пятая — ограничение объема движений на 100 %. Двигательную активность оценивали по критериям классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy (GMFCS)) [4, 7], степень спастичности мышц — по шкале Ashworth, степень выраженности пареза — по 5-балльной шкале. Из анамнеза заболевания выясняли возрастные особенности формирования патологических установок, методы их терапии, длительность сохранения эффекта, а также время возникновения фиксированных контрактур, их распространенность, возраст больного при проведении первых и последующих операций, а также мероприятия по их профилактике.

## Результаты и обсуждение

Использовать ботулотоксин в Евпаторийском центральном детском клиническом санатории начали в 2000 г. В нашей клинике мы применяем препарат, начиная с двухлетнего возраста, сочетаем инъекции препарата со всеми видами санаторно-курортного лечения, этапным гипсованием, а также проводим ботулинотерапию и после хирургических вмешательств. Разработаны дифференцированные подходы к локальному снижению мышечной спастичности в зависимости от возрастных этапов формирования физиологических локомоций и преимущественного влияния отдельных мышц на патологию движения. Динамика клинических показателей у детей через 6 месяцев после введения ботулотоксина представлена в табл. 1.

Таблиця 1

Динамика клінічних показателів у больних ДЦП через 6 мес після проведеного консервативного лікування

Група		Степень спастичности, баллы	Степень выраженности пареза, баллы	Ограничение объема движений, баллы	Уровень двигательной активности (по шкале GMFCS), баллы
Первая (n = 653)	До лечения	3,88 ± 0,33**	2,55 ± 0,49	3,76 ± 0,43*	4,84 ± 0,37
	После лечения	3,06 ± 0,27 <sup>#</sup>	3,21 ± 0,34	2,58 ± 0,41	4,63 ± 0,36
Вторая (n = 593)	До лечения	3,88 ± 0,34**	2,56 ± 0,48	3,75 ± 0,42**	4,85 ± 0,37
	После лечения	3,05 ± 0,27 <sup>#</sup>	3,19 ± 0,38	2,56 ± 0,39	4,64 ± 0,36
Третья (n = 147)	До лечения	3,87 ± 0,34	2,54 ± 0,49	3,75 ± 0,43	4,85 ± 0,36
	После лечения	3,83 ± 0,28	2,68 ± 0,42	3,63 ± 0,58	4,63 ± 0,37

Достоверность различий с показателями после лечения: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ;  
достоверность различий с показателями третьей группы: <sup>#</sup>  $p < 0,05$ .

У детей, получивших ботулинотерапию, отмечены достоверно более низкие показатели спастичности. Однако показатели силы мышц, объема движений в суставах конечностей, а также двигательной активности достоверно не изменились. Это связано с тем, что данные показатели требуют длительной, целенаправленной реабилитации под постоянным динамическим контролем специалистов. В силу различных причин больным второй группы инъекции ботулотоксина были прекращены или выполнялись нерегулярно. В течение пяти-шести лет у больных второй и третьей групп сформировались контрактуры в суставах нижних конечностей. Развитие контрактур является типичным для клинической картины спастических форм ДЦП. Сформированная в одном из сегментов контрактура провоцирует образование контрактур в других биомеханически связанных с ним суставах. Поэтому в настоящее время используют превентивный хирургический подход к лечению контрактур [13, 17, 23, 25, 30, 32].

Средний возраст, в котором начато хирургическое лечение у больных, получавших ботулинотерапию, составил ( $10,67 \pm 0,38$ ) года, тогда как у пациентов второй и третьей групп первые операции проводили в среднем в ( $5,48 \pm 0,64$ ) года ( $p < 0,01$ ), а повторные вмешательства проведены в 86,89 % случаев.

В первой группе постоянное применение ботулинотерапии позволило избежать хирургического лечения у 345 (52,83 %) больных, а повторные вмешательства проведены у 84 (12,86 %). Кроме того, значительно изменились выраженность контрактур и их тяжесть. В группе детей, регулярно получавших данную терапию, контрактуры были однокомпонентными и локализовались в одном из суставов конечности. Количество сегментов конечностей, вовлеченных в контрактуры у больных первой группы, в среднем составило  $1,57 \pm 0,49$ , второй и третьей групп —  $3,24 \pm 0,76$  ( $p < 0,01$ ). Это позволило значительно уменьшить объем хирургического вмешательства, сократить длительность как операции, так и послеоперационного периода. Своевременное ус-

транение контрактуры в одном суставе предупреждает развитие деформаций в других сегментах конечностей, не допускает формирования патологического стереотипа движения и его закрепления в функциональных системах мозга. Однако ребенок, которому планируют провести оперативное вмешательство по устранению контрактуры, должен быть готов к новым функциональным двигательным возможностям и требованиям по формированию движений. Клинические показатели в исследуемых группах перед проведением хирургического вмешательства представлены в табл. 2.

К моменту проведения первых операций клинические показатели спастичности у детей, получавших ботулинотерапию регулярно, были более низкими, чем у больных второй и третьей групп. Соответственно, у пациентов первой группы проводимая лечебная гимнастика была более эффективной, что позволило добиться лучших результатов относительно увеличения мышечной силы и двигательного развития ребенка. Несмотря на то, что до лечения по клиническим проявлениям заболевания группы значимо не отличались, у больных первой группы приверженность к лечению позволила получить положительные результаты и избежать или значительно уменьшить вероятность проведения хирургических вмешательств.

Таким образом, снижение спастичности мышц является обязательным в терапии ДЦП. Однако лечение должно быть регулярным, так как формирование нового двигательного стереотипа, профилактика образования контрактур и деформаций конечностей невозможны без создания условий нормотонуса.

Наш опыт санатория позволяет констатировать факт высокой эффективности и безопасности использования препарата ботулотоксина при постоянном применении.

### Выводы

Снижение спастичности мышц у больных со спастическими формами ДЦП является обязательным лечебным мероприятием комплекса реабилитации.

Таблиця 2

## Клинические показатели больных ДЦП после многолетнего консервативного лечения

Группа		Степень спастичности, баллы	Степень выраженности пареза, баллы	Ограничение объема движений, баллы	Уровень двигательной активности (по шкале GMFCS), баллы
Первая (n = 653)	До лечения	3,88 ± 0,33*	2,55 ± 0,49*	3,76 ± 0,43*	4,84 ± 0,37*
	После лечения	2,79 ± 0,39	3,81 ± 0,47	2,43 ± 0,49	3,43 ± 0,49
Вторая (n = 593)	До лечения	3,88 ± 0,34	2,56 ± 0,48	3,75 ± 0,42	4,85 ± 0,37
	После лечения	3,8 ± 0,32##	2,65 ± 0,43#	4,19 ± 0,43##	4,64 ± 0,36##
Третья (n = 147)	До лечения	3,87 ± 0,34	2,54 ± 0,49	3,75 ± 0,43	4,85 ± 0,36
	После лечения	3,8 ± 0,32##	2,68 ± 0,42##	4,29 ± 0,58##	4,60 ± 0,49#

Достоверность различий с показателями после лечения: \*  $p < 0,01$ ;  
достоверность различий с показателями первой группы: #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,01$ .

Препараты на основе токсина ботулизма типа А позволяют дифференцированно снижать мышечную спастичность на длительный срок, без выраженных побочных эффектов и имеют достаточную доказательную базу применения в детской неврологической практике.

Регулярное применение ботулотоксина позволяет добиться лучших клинических показателей и,

соответственно, двигательного развития ребенка, способствует профилактике развития контрактур в конечностях.

При разработке стратегии реабилитации больных ДЦП необходимо акцентировать внимание родителей больного ребенка, а также медицинского персонала на необходимости четкого выполнения предписанных назначений, приверженности к лечению.

## Литература

- Добрянська М. Сучасна психоневрологічна допомога дітям: погляд на проблему // *Нейро News*.— 2010.— № 5/2.— С. 4—7.
- Євтушенко О.С., Євтушенко С.К. Сучасні методи лікування м'язової спастичності у дітей з органічними захворюваннями нервової системи: Методичні рекомендації.— Донецьк, 2006.— 26 с.
- Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С., Катушкина Э.А. Патогенез церебральной спастичности // *Укр. неврол. журн.*— 2009.— № 1 (10).— С. 11—17.
- Качмар О.О., Козьяк В. І., Гордієвич М.С. Надійність української версії системи класифікації великих моторних функцій // *Міжнар. неврол. журн.*— 2010.— № 5 (357).— С. 77—81.
- Кислякова Е.А., Алимova И.Л., Маслова Н.Н. Особенности роста и развития больных детским церебральным параличом при проведении комплексной реабилитации с применением ботулинического токсина типа А // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.*— 2007.— Т. 52, № 5.— С. 43—51.
- Крамчанинова О.Г., Машуренко В.І., Брагина Н.В. Досвід використання нейром'язових блокад при лікуванні спастичності за допомогою препарату Диспорт // *Приложение к журналу «Нейро News»: Материалы Междунар. и IX Укр. Конгресса детских неврологов «Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика заболеваний нервной системы у детей».*— К., 2009.— С. 25—26.
- Кушнir Г.М., Могильников В.В., Корсунская Л.Л., Микляев А.А. Диагностические и экспертные шкалы в неврологической практике: Метод. рекомендации. — Симферополь, 2004.— 34 с.
- Материалы 21-й ежегодной конференции EASD, сателлитного симпозиума компании Ипсен, 4 июля 2009 г.— Вильнюс, 2009.— 8 с.
- Моисесенко Р.А., Терещенко А.В. Окремі показники діяльності дитячої неврологічної служби // *Приложение к журналу «Нейро News»: Материалы Междунар. и IX Укр. Конгресса детских неврологов «Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика заболеваний нервной системы у детей».*— К., 2009.— С. 61.
- Ненько А.М., Дерябин А.В. Оригинальные методы хирургического лечения детей с церебральным параличом, разработанные в специализированном клиническом санатории // *Вестн. физиотер. и курортол.*— 2007.— № 2.— С. 54—56.
- Соловьева Е. Фармакотерапия спастичности у детей и подростков с церебральным параличом // *Нейро News*.— 2010.— № 5/2.— С. 38—41.
- Щеколова Н.Б., Белокрылов Н.М., Ненахова Я.В. Ортопедические аспекты коррекции двигательных нарушений у детей с церебральным параличом // *Рос. мед. вестн.*— 2009.— Т. 14, № 2.— С. 14—22.
- Abstracts from the 6th International Conference on Basic and Therapeutic Aspects of Botulinum and Tetanus Toxins 2008, Baveno, Lake Maggiore, Italy, June 12—14 // *Toxicon*.— 2008.— Vol. 51 (2).— P. 1—54.
- Bakheit A.M., Thilmann A.F., Ward A.B. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke // *Stroke*.— 2000.— Vol. 31.— P. 2402—2406.
- Monnier G., Parratte B. Spasticity in children with cerebral palsy: *Practical Handbook on Botulinum Toxin*.— Marseille: SOLAL, 2007.— P. 79—99.
- Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review) // *J. Am. Acad. Neurol.*— 2010.— 74.— P. 336—343.

С.В. ВЛАСЕНКО, Г.М. КУШНІР

## Ключова роль прихильності до терапії спастичності в ефективності реабілітації рухових функцій у хворих на дитячий церебральний параліч

**Мета** — вивчення динаміки формування патологічних поз і деформацій, пов'язаних зі спастичністю, а також впливу прихильності до терапії препаратом токсину ботулізму типу А на прогноз відновного лікування хворих на дитячий церебральний параліч.

**Матеріали і методи.** З 2000 року в санаторії проведено ін'єкції ботулотоксину 1246 хворим на дитячий церебральний параліч. Було сформовано три групи хворих. Перша — 653 дитини, які регулярно отримували ботулінотерапію, друга — 593 пацієнти, яким препарат вводили періодично, третя — 147 хворих, у яких не використовували зазначений метод лікування.

**Результати.** Прихильність до терапії, метою якої є зниження спастичності, у хворих першої групи дала змогу отримати значну позитивну динаміку порівняно з другою і третьою групами. За десятирічний період спостережень усі хворі другої і третьої груп були прооперовані, в більшості випадків виникла необхідність у повторних операціях. Крім того, рівні спастичності, м'язової сили, рухової активності були достовірно нижчими порівняно з показниками хворих першої групи.

**Висновки.** Прихильність до терапії препаратом токсину ботулізму типу А асоціювалася з високою ефективністю щодо зниження спастичності м'язів без виражених побічних ефектів.

**Ключові слова:** дитячий церебральний параліч, реабілітація, токсин ботулізму.

S.V. VLASENKO, G.M. KUSHNIR

## Key role of adherence therapy of spasticity in efficiency of rehabilitation of motor functions at patients with infantile cerebral palsy

**Objective** – to study the dynamics of pathological poses formation and deformations related to spasticity, and also study the influence of adherence therapy by preparation botulinum toxinum on the prognosis of restoration treatment of patients with infantile cerebral paralysis.

**Methods and subjects.** Since 2000 in a sanatorium injections of preparation botulinum toxinum were conducted to 1246 patients with child's cerebral paralysis. Three groups of patients were formed. First included 653 children, who got therapy preparation of botulinum toxinum regularly. Second contained 593 patients, with periodical medicine application. Third contained 147 patients without application of this method of treatment.

**Results.** Adherence therapy, aimed on the spasticity decline, allowed to obtain considerably positive dynamics at the patients of the first group as compared to the second and third groups. During ten year period of supervisions all patients of the second and third groups were operated, in most cases there was a necessity for the repeated surgeries. In addition, clinical indexes of spasticity levels, muscles force, motor activity for were low comparatively with the indexes of patients from the first group.

**Conclusions.** Thus, adherence therapy evidenced its high efficiency due to preparation botulinum toxinum application in order to decline spasticity of muscles without marked side effects.

**Key words:** cerebral palsy, rehabilitation, botulinum toxin.



Л.И. СОКОЛОВА, А.В. ГУДЗЕНКО

Национальный медицинский университет  
им. А.А. Богомольца, Киев

## Влияние депрессии и тревожности на качество жизни больных рассеянным склерозом

**Цель** — определить выраженность психоэмоциональных нарушений (депрессии и уровня тревожности) у больных рассеянным склерозом (РС) в зависимости от клинических проявлений заболевания и проанализировать влияние этих нарушений на показатели качества жизни (КЖ) пациентов.

**Материалы и методы.** Обследовано 82 пациента с РС. Проведено клиничко-неврологическое исследование с оценкой степени неврологического дефицита по шкале EDSS. Выраженность депрессии оценивали по шкале Бека, уровень когнитивных нарушений — по шкале MMSE, уровень тревожности — по шкале Спилберге-ра—Ханина, КЖ, связанное со здоровьем, — с помощью опросника SF-36.

**Результаты.** Степень неврологического дефицита оказывала наибольшее влияние на показатели КЖ, связанные с физическим функционированием. У всех пациентов отмечен повышенный уровень тревожности. Депрессия была наиболее выраженной в группе пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения РС. Наличие депрессии негативно отражалось на КЖ больных РС, затрагивая преимущественно психологический компонент здоровья и его составляющие. Не выявлено взаимосвязи между выраженностью психоэмоциональных нарушений и степенью неврологического дефицита, возрастом, полом пациентов, длительностью заболевания.

**Выводы.** У больных РС отмечается высокий уровень депрессии, выраженность которой не зависит от степени инвалидизации, длительности заболевания, пола, однако, негативно отражается на КЖ больных РС. Большая степень инвалидизации ухудшает показатели КЖ, связанные с физическим функционированием. Выраженность когнитивных нарушений коррелирует с возрастом, длительностью болезни и степенью инвалидизации и, в меньшей степени, связана с показателями КЖ.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, качество жизни, депрессия, тревожность.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание ЦНС, характеризующееся клиническим разнообразием. Учитывая, что основной мишенью патогенных факторов при РС является миелин, симптоматика преимущественно обусловлена поражением проводящих путей головного и спинного мозга [2, 3].

Немаловажную роль в клинической картине заболевания играют психоэмоциональные нарушения, такие как депрессия и тревожность. Ряд исследований указывают на высокий уровень депрессии у пациентов с РС. От 25 до 50 % пациентов имеют клинически выраженные депрессивные симптомы [4]. Однако наличие взаимосвязи между выражен-

ностью депрессии и тяжестью заболевания у пациентов с РС остается спорным вопросом [6]. В патогенезе РС и депрессивных симптомов прослеживается ряд общих черт, таких как мультифакторность этиологии, поражение структур ЦНС, хроническое и/или ремиттирующее течение, иммунопатологическая основа развития симптомов [7].

Важным является вопрос о наличии при РС взаимосвязи между когнитивными нарушениями и депрессией. Некоторые авторы указывают, что у пациентов с РС такая взаимосвязь наиболее выражена при умеренной и тяжелой депрессии и проявляется преимущественно нарушением скорости сенсомоторной реакции и кратковременной памяти [4, 6].

Распространенность психоэмоциональных нарушений при РС, их влияние на качество жизни (КЖ) пациентов обуславливают необходимость изучения данной проблемы.

**Цель исследования** — определить выраженность психоэмоциональных нарушений (депрессии и уровня тревожности) у больных РС в зависимости от клинических проявлений заболевания и проанализировать влияние этих нарушений на показатели КЖ пациентов.

### Материалы и методы

На базе неврологических отделений КГКБ № 4 было обследовано 82 пациента с РС. По степени инвалидизации пациенты были разделены на три группы: легкая — 43 больных, умеренная — 24, тяжелая — 15 больных (табл. 1).

Всем больным проведено клиничко-неврологическое исследование с оценкой степени неврологического дефицита по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale). Шкала позволяет оценить поражение нервной системы по 8 функциональным системам: зрительная, функция черепных нервов, пирамидная, мозжечковая, чувствительная функция, работа кишечника и мочевого пузыря, церебральная функция и ходьба. Нарушения в каждой из функциональных систем оценивают в баллах с последующим определением степени инвалидизации: легкая степень от 0 до 3,5 балла, умеренная — от 4,0 до 6,0 баллов, тяжелая — 6,5 балла и выше.

Оценку уровня депрессии проводили по шкале Бека, которая включает 21 категорию симптомов и жалоб, наиболее значимых для клинической картины депрессивного состояния [1]. При исследовании тревожности использовали шкалу Спилберга—Ханина, предназначенную для самооценки тревоги. Важным преимуществом данной шкалы является возможность различить два типа тревоги — тревожность как черту личности (личностная

тревожность — ЛТ) и тревогу как преходящее клиническое состояние (реактивная тревожность — РТ). Уровень тревожности определяли как низкий, умеренный и высокий [1].

Для исследования когнитивных функций использовали краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE). Данная шкала позволяет оценить ориентацию, внимание, непосредственное и отсроченное запоминание, речь, способность следовать устной и письменной инструкции.

КЖ пациентов с РС оценивали с использованием опросника SF-36 (SF-36 Health Status Survey), который содержит 36 пунктов, сгруппированных в 8 субшкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), интенсивность боли (Б), общее состояние здоровья (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) и психическое здоровье (ПЗ). Показатели каждой шкалы оценивают баллами от 0 до 100 (полное здоровье). Все субшкалы формируют два показателя: физический (ФКЗ) и психический (ПКЗ) компоненты здоровья. Результаты представляют в виде оценок в баллах по 8 субшкалам. Более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ [8].

### Результаты и обсуждение

Согласно результатам исследования, у 38 (46 %) больных зарегистрированы признаки депрессии разной степени выраженности. Умеренный и высокий уровень тревожности наблюдали у 78 (95 %) пациентов.

Не выявлено различий в выраженности депрессивных и тревожных симптомов в группах пациентов с разным типом течения и тяжестью заболевания. Выраженность депрессии, тревоги и оценка КЖ в зависимости от пола также не имели существенных отличий.

При оценке КЖ показатель ФКЗ достоверно отличался у пациентов с легкой и умеренной степенью инвалидизации по сравнению с тяжелой степенью ( $p \leq 0,05$ ). Более низкие показатели ФКЗ отмечены у пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения (табл. 2).

Пациенты с легкой депрессией имели достоверно более высокие показатели КЖ по шкале ФФ по сравнению с группой умеренной и тяжелой депрессии, при отсутствии различий в среднем балле по шкале EDSS (в группе с легкой депрессией —  $(2,81 \pm 1,09)$  балла, с умеренной —  $(3,15 \pm 1,2)$  балла, с тяжелой —  $(2,75 \pm 0,64)$  балла).

При тяжелой депрессии у больных показатели РФФ, СФ и РЭФ были достоверно ниже соответствующих показателей в группах с легкой и умеренной депрессивной симптоматикой (рисунок).

Как и следовало ожидать, показатели КЖ, ха-

Т а б л и ц а 1

#### Характеристика группы обследованных пациентов с РС

Показатель	Значение
Общее количество	82
Мужчины/женщины	38/44
Средний возраст (M ± SD), годы	36,33 ± 11,6
Длительность болезни (M ± SD), годы	6,52 ± 5,0
Тип течения	
Ремиттирующий	54
Вторично-прогрессирующий	28
Степень инвалидизации по шкале EDSS	
Легкая	43
Умеренная	24
Тяжелая	15

Таблиця 2

Психоемоціональний статус і показателі КЖ пацієнтів з РС в залежності від клініко-демографічних характеристик, балли

Клінічна характеристика	Шкала Бека	Шкала Спилбергера — Ханина		SF-36	
		ЛТ	РТ	ФКЗ	ПКЗ
Тип течення					
Реміттуючий (n = 54)	12,07 ± 8,38	46,48 ± 8,19	50,87 ± 7,36	42,18 ± 8,01*	39,59 ± 12,06
Вторинно-прогресуючий (n = 28)	16,58 ± 8,79	51,94 ± 7,81	52,47 ± 9,74	30,08 ± 5,52*	45,67 ± 10,61
Степень інвалідизації					
Легка (n = 43)	11,51 ± 8,75	46,39 ± 8,18	50,34 ± 6,78	43,37 ± 8,38	41,25 ± 12,11
Умеренная (n = 24)	14,7 ± 7,43	48,71 ± 6,51	53,47 ± 9,11	35,92 ± 7,05#	41,38 ± 13,56
Тяжелая (n = 15)	13 ± 7,34	58,5 ± 8,22	50,75 ± 9,6	26,62 ± 5,43#	44,12 ± 5,88
Пол					
Мужчины (n = 38)	13,82 ± 10,52	43,32 ± 8,19	50,71 ± 8,42	38,66 ± 7,89	41,06 ± 13,44
Женщины (n = 44)	12,81 ± 7,21	46,86 ± 8,39	51,73 ± 7,88	39,51 ± 9,91	41,08 ± 10,95

Различия показателей статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ): \* по сравнению с группой с ремиттирующим типом течения; # по сравнению с группой с легкой степенью инвалидизации.

Характеризують обмеження фізичного функціонування (ФФ, РФФ, ОЗ, ФКЗ) мали високу ступінь кореляції з оцінкою по шкалі EDSS, що свідчить про зниження КЖ хворих з РС (його фізичного компонента) з наростанням ступеня інвалідизації (табл. 3). Не виявлено взаємозв'язку між вираженістю депресії та віком, тривалістю захворювання, ступенем інвалідизації по шкалі EDSS. Вираженість когнітивних порушень, згідно тесту MMSE, залежала від віку та зросталася з теченням захворювання та підвищенням ступеня інвалідизації.

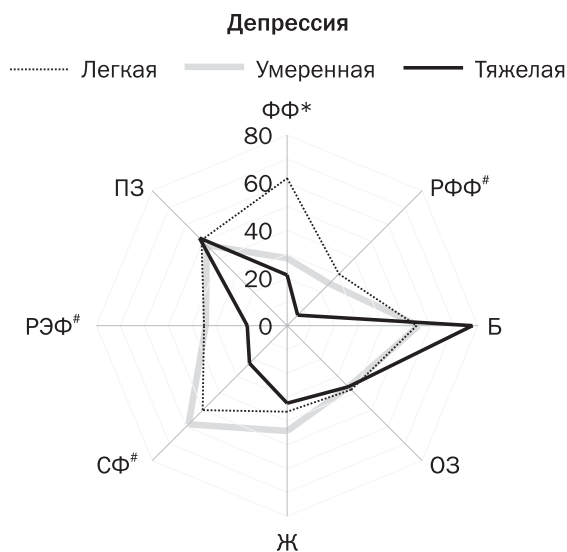


Рисунок. Показатели КЖ пацієнтів з різною вираженістю депресії

Статистически достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ): \* между группой пациентов с тяжелой депрессией и группами с умеренной и легкой депрессией; # между группой пациентов с легкой депрессией и группами с умеренной и тяжелой депрессией

При анализе связи когнитивных нарушений с показателями КЖ обнаружено, что когнитивный статус в небольшой мере связан с показателями КЖ (табл. 4). Значимые связи с уровнем когнитивных нарушений имеют такие показатели физической составляющей КЖ, как Б и ОЗ. Депрессия в

Таблиця 3  
Коефіцієнти кореляції показателів КЖ, депресії та когнітивних порушень з віком, тривалістю хвороби та ступенем інвалідизації

Показатель	Возраст	Длительность заболевания	Степень инвалидизации (по шкале EDSS)
ФФ	-0,33**	-0,33**	-0,61**
РФФ	-0,08	-0,09	-0,43**
Б	-0,26*	-0,19	-0,16
ОЗ	-0,25*	-0,32**	-0,42**
Ж	-0,25*	-0,34**	-0,30**
СФ	-0,04	-0,04	0,03
РЭФ	0,11	0,04	-0,01
ПЗ	-0,16	-0,18	0,00
ФКЗ	-0,32**	-0,35**	-0,63**
ПКЗ	0,01	-0,01	0,13
Когнитивные нарушения	-0,28*	-0,34**	-0,25*
Депрессия	0,06	0,05	0,15

Статистически значимые различия: \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ .

Таблиця 4

Коефіцієнти кореляції між вираженістю депресії, когнітивними порушеннями і показателями КЖ по шкалі SF-36

Показатель	Субшкалы							Суммарные показатели		
	ФФ	РФФ	Б	ОЗ	Ж	СФ	РЭФ	ПЗ	ФКЗ	ПКЗ
Когнитивные нарушения	—	—	0,23	0,26	—	—	—	—	—	—
Депрессия	—	—	—	-0,35	-0,34	-0,45	-0,38	-0,35	—	-0,41

Приведены корреляции, значимые при  $p \leq 0,05$ .

большой степени взаимосвязана с нарушениями КЖ. Выявлена умеренная корреляция выраженности депрессивных нарушений как с суммарными показателями КЖ (ПКЗ), так и с отдельными его составляющими (ОЗ, Ж, СФ, РЭФ, ПЗ).

Таким образом, наряду со степенью инвалидизации, психоэмоциональные и когнитивные нарушения оказывают существенное влияние на показатели КЖ пациентов с РС. Исследование психоэмоционального статуса является важной составляющей клинико-неврологического обследования пациентов с РС, направленной на оптимизацию лечебно-реабилитационных мероприятий, тактики ведения больных, улучшение КЖ пациентов с РС.

### Выводы

Согласно результатам исследования, у больных РС отмечается высокий уровень депресии, выра-

женность которой не зависит от степени инвалидизации, длительности заболевания, пола.

Наличие депресии негативно отражается на КЖ больных РС, затрагивая преимущественно психологический компонент здоровья и его составляющие.

Увеличение степени инвалидизации ухудшает показатели КЖ, связанные с физическим функционированием.

Выраженность когнитивных нарушений коррелирует с возрастом, длительностью болезни и степенью инвалидизации и в меньшей степени связана с показателями КЖ.

Отсутствии взаимосвязи между уровнем депресии, тревоги и степенью неврологического дефицита, а также высокий уровень реактивной тревожности у пациентов с РС позволяют рассматривать эти нарушения как психологическую реакцию на болезнь.

### Литература

- Белова И.А., Щепетова О.Н. Шкалы. Тесты и опросники в медицинской реабилитации.— М.: Антидот, 2002.
- Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания.— М.: Миклош, 2004.— 528 с.
- Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы.— М.: Медицина, 2001.— 743 с.
- Arnett P.A., Higginson C.I., Randolph J.J. Depression in multiple sclerosis: relationship and planning ability // J. Int. Neuropsychol. Soc.— 2001.— Vol. 7.— P. 665—674.
- Chwastiak L., Ehde D.M., Gibbons L.E. et al. Depressive symptoms and severity of multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample // Am. J. Psychiatry.— 2002.— Vol. 159 (11).— P. 1862—1868.
- Siebert R.J., Abernethy D.A. Depression in multiple sclerosis: a review // J. Neurosurg. Psychiatry.— 2005.— Vol. 76.— P. 469—475.
- Russel T., Joffe M.D. Depression and multiple sclerosis: a potential way to understand the biology of major depressive illness // J. Psychiatr. Neurosci.— 2005.— Vol. 30 (1).— P. 9—10.
- Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide.— The Health Institute, New England Medical Center. Boston, 1993.

Л.І. СОКОЛОВА, Г.В. ГУДЗЕНКО

## Вплив депресії та тривожності на якість життя хворих на розсіяний склероз

**Мета** — визначити вираженість психоемоційних порушень (депресії та рівня тривожності) у хворих на розсіяний склероз (РС) залежно від клінічних виявів захворювання та проаналізувати вплив цих порушень на показники якості життя (ЯЖ) пацієнтів.

**Матеріали і методи.** Обстежено 82 пацієнти з РС. Проведено клініко-неврологічне обстеження з оцінкою ступеня неврологічного дефіциту за шкалою EDSS. Ступінь вираження депресії оцінювали за шкалою Бека, рівень тривожності — за шкалою Спілберґера — Ханіна, ЯЖ пацієнтів — за допомогою опитувальника SF-36 (SF-36 Health Status Survey).

**Результати.** Ступінь неврологічного дефіциту найбільше впливав на показники ЯЖ, пов'язані з фізичним функціонуванням. У всіх пацієнтів відзначено підвищений рівень тривожності. Депресія була вираженішою у хворих з

вторинно-прогресуючим типом перебігу. Наявність депресії негативно позначалася на ЯЖ пацієнтів з РС, переважно на психологічному компоненті та його складових. Не виявлено взаємозв'язку між ступенем вираження психоемоційних порушень та ступенем неврологічного дефіциту, віком, статтю пацієнтів і тривалістю хвороби.

**Висновки.** У хворих на РС виявлено високий рівень депресії, ступінь вираження якої не залежить від ступеня інвалідизації, тривалості захворювання, статі, але негативно відбивається на ЯЖ хворих на РС. Більший ступінь інвалідизації погіршує показники ЯЖ, пов'язані з фізичним функціонуванням. Ступінь вираження когнітивних порушень корелює з віком, тривалістю хвороби і ступенем інвалідизації та меншою мірою пов'язаний з показниками ЯЖ.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, якість життя, депресія, тривога.

L.I. SOKOLOVA, A.V. GUDZENKO

## The impact of depression and anxiety on quality of life in patients with multiple sclerosis

**Objective** – to assess the influence of disability, depression and anxiety on health-related quality of life (HRQoL) in patients with multiple sclerosis (MS).

**Methods and subjects.** 82 patients with MS were included in the study. All patients were evaluated with the Expanded Disability Status Scale (EDSS), SF-36, Beck Depression Inventory and State-Trait Anxiety Inventory.

**Results.** HRQoL indices, describing physical activity limitation, showed level correlation with EDSS. Depression was associated with lower scores in the domains of Social Functioning, Role-Emotional. Level of depression was significantly higher in patients with relapsing-remitting course. The presence of depression negatively affected HRQoL of patients with MS, mainly on a psychological component and his constituents. There were no correlations between depression score, anxiety level and disability, age, sex, disease duration.

**Conclusions.** The lack of any correlation between depression, anxiety scores and disability, would suggest this is almost a psychological reaction to the impact of the disease. This study has shown that disability, depression and anxiety status deeply interfere with HRQoL in MS patients. Psychological disorders (anxiety and depression) should be adequately investigated and treated to improve the HRQoL of MS patients.

**Key words:** multiple sclerosis, quality of life, depression, anxiety.



Е.С. КОЧКАРЕВА, Е.А. СТАТИНОВА,  
С.В. СЕЛЕЗНЕВА, В.С. СОХИНА

Донецкий национальный медицинский  
университет им. Максима Горького

## Комбинированная терапия тревожно-депрессивных расстройств у больных хроническим панкреатитом

**Цель** — оценить степень выраженности тревожно-депрессивных нарушений у больных хроническим панкреатитом и провести их медикаментозную коррекцию.

**Материалы и методы.** Выполнено клинико-психологическое исследование 46 больных хроническим панкреатитом (ХП). Средний возраст пациентов составил  $(50,4 \pm 9,2)$  года. Диагноз ХП устанавливал врач-гастроэнтеролог. Пациенты основной группы получали комбинированную терапию с использованием Коаксила в дозе 25 мг/сут и гидазепама в дозе 20 мг/сут. В I контрольную группу вошли 16 больных ХП, которые принимали гидазепам в дозе 20 мг/сут, во II контрольную — 18 пациентов, получавших Коаксил в дозе 25 мг/сут. Анализ состояния больных проводили на 14-е и 30-е сутки лечения.

**Результаты.** Преобладающими нарушениями в психоэмоциональной сфере у больных ХП была тревога — у 54,3 % пациентов, у 30,4 % больных выявлено преобладание тревоги над депрессивными проявлениями, у 10,9 % — преобладание депрессии при незначительном повышении тревоги, у 4,3 % больных — депрессивную симптоматику в виде апатии, снижения настроения. Установлено, что большинство больных (67,4 %) с психопатологической симптоматикой имели высокий уровень тревоги, 19,6 % — очень высокий, 13,0 % — средний с тенденцией к высокому. При использовании комбинированной терапии Коаксилом и гидазепамом у пациентов основной группы на 14-е сутки лечения выявлено значительное снижение показателей тревоги — на 28 % по сравнению с исходным уровнем и через 30 суток — на 38 %. У пациентов I контрольной группы не получено достоверного улучшения состояния на всех этапах лечения, у пациентов II контрольной группы выявлено снижение уровня тревоги на 25 % только на 30-е сутки лечения.

**Выводы.** Для коррекции тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с хроническим панкреатитом рекомендовано применение комбинированной терапии с использованием Коаксила в дозе 25 мг/сут и гидазепама в дозе 20 мг/сут, что позволяет достичь более раннего и выраженного терапевтического эффекта.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, тревожно-депрессивные расстройства, лечение.

Взаимосвязь нервной системы и внутренних органов в условиях нормальной жизнедеятельности и при патологии — важнейшая проблема теоретической и клинической медицины. Нарушения этой взаимосвязи являются одной из причин развития тревожно-депрессивных расстройств у больных с соматической патологией [1, 4, 6, 7]. Так, в общей популяции частота депрессивных расстройств составляет 10,7 %, а в стационарах для соматических больных — 27 % [1, 5]. Важное место занимают тревожно-депрессивные расстройства при патологии органов пищеварительного канала (ПК) в связи с их высокой распространенностью. Важно, что при заболе-

ваниях ПК почти всегда можно обнаружить «кольцевую зависимость» психических и соматических симптомов по типу «порочного круга». Такая двусторонняя связь депрессивных и гастроэнтерологических расстройств означает, что развитие заболеваний ПК является причиной возникновения депрессии, и наоборот, депрессия может спровоцировать развитие патологии ПК [2, 9].

В патогенезе хронического панкреатита (ХП) важную роль играют аффективные расстройства (тревога и депрессия), которые способствуют развитию и стабилизации общих (нейрогуморальных) нарушений механизмов адаптивной регуляции и

саморегуляції на різних рівнях генетических і місних патогенетических факторів [2, 8]. В зв'язі з цим корекція психоемоціональних нарушень представляється важливим аспектом в ліченні данної категорії больних.

**Цель исследования** — оцeнить степень выраженности тревожно-депрессивных нарушений у больнх ХП и провести их медикаментозную коррекцию.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением было 46 пациентов с ХП, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении Донецкого областного клинического территориального объединения. Возраст пациентов составил от 35 до 67 лет (средний возраст —  $(50,4 \pm 9,2)$  года), из них мужчин было 9 (19,6 %), женщин — 37 (80,4 %). Длительность основного заболевания составила от 1 до 30 лет (в среднем  $(18,5 \pm 8,4)$  года). Диагноз ХП устанавливал врач-гастроэнтеролог.

Основным методом исследования был клинико-неврологический с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS-A и HADS-D), личностной шкалы проявлений тревоги J. Taylor, шкалы определения депрессии Монтгомери — Асберг. Шкала тревоги и депрессии HADS позволяет оценить 7 субъективных симптомов тревоги и 7 — депрессии. При интерпретации данных шкалы учитывается суммарный показатель по подшкалам A (anxiety) и D (depression). Выделяют три области значений: 0—7 — норма, 8—10 — субклинически выраженная тревога или депрессия, 11 и выше — клинически выраженная тревога или депрессия.

Личностная шкала тревоги J. Taylor состоит из 50 утверждений, на которые следует дать ответ «да» или «нет». Суммарную оценку 40—50 баллов рассматривают как показатель очень высокого уровня тревоги, 25—40 баллов — высокого уровня тревоги, 15—25 — среднего (с тенденцией к высокому) и 0—5 баллов — низкого уровня тревоги.

Вегетативные проявления у наблюдаемых больнх изучали с помощью специального опросника для выявления признаков вегетативных изменений (по А.М. Вейну). Если общее количество баллов было более 15, то мы диагностировали вторичный синдром вегетативной дисфункции, менее 15 баллов — расценивали как норму.

Основную группу составили 46 пациентов с ХП, имеющих выявленную нами тревожно-депрессивную симптоматику. Больные этой группы получали комбинированную терапию Коаксилем в дозе 25 мг/сут в сочетании с гИдазепамом в дозе 20 мг/сут на протяжении 30 дней. В I контрольную группу вошли 16 больнх ХП, которые принимали гИдазепам в дозе 20 мг/сут, во II контрольную — 18 пациентов, получавших Коаксил в дозе

25 мг/сут. Контроль состояния больнх и анализ оценочных шкал проводили на 14-е и 30-е сутки лечения.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ Statistica и Excel.

### Результаты и обсуждение

Среди психопатологических симптомов у больнх с ХП доминирует диссомния, характеризующаяся трудностью засыпания, чутким, прерывистым сном, ночным пробуждением длительностью 1—2 ч, чувством усталости и вялости при пробуждении. Такую симптоматику наблюдали практически у всех обследуемых больнх (95,6 %). Одной из наиболее распространенных жалоб была головная боль давящего или стягивающего характера, преимущественно лобной, височной или лобно-височной локализации, возникающая в дневное время, — у 40 (87 %) пациентов. У 46 (100 %) больнх имели место хронические боли в верхнем или среднем отделе живота слева или посередине, иррадиирующие в спину, иногда принимавшие опоясывающий характер, распространявшиеся в левую половину грудной клетки кзади, в левую половину поясницы по типу «левого полупояса» или по типу «полного пояса», носящие тупой характер и отличающиеся стойкостью и выраженностью.

При исследовании вегетативной нервной системы с помощью вопросника по выявлению признаков вегетативных расстройств (по А.М. Вейну) у всех больнх общая сумма баллов превышала норму в 2—3 раза. Нами установлено, что соматовегетативные проявления со стороны пищеварительной системы в большинстве случаев сочетались с общими вегетативными симптомами. У 44 (95,6 %) больнх отмечено повышенную утомляемость, снижение трудоспособности. У 41 (89,1 %) — наблюдали сенситивные нарушения в виде парестезий, онемения в конечностях, гипергидроза, у 34 (73,9 %) — явления цефалгии, изменения вегетативных реакций в виде бледности кожных покровов, ощущения сердцебиения, чувства страха и тревоги [3].

Для больнх с ХП была характерна яркая эмоциональная реакция — раздражительность, вспыльчивость, часто слезливость. Некоторые из них испытывали снижение фона настроения, ощущение немотивированной печали, пустоты, жаловались на потерю интереса к жизни, снижение способности концентрировать внимание.

По данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS-A и HADS-D), преобладающими нарушениями в психоемоциональной сфере у больнх ХП была тревога — у 25 (54,3 %) пациентов, у 14 (30,4 %) — выявлено преобладание тревоги над депрессивными проявлениями, у 5 (10,9 %) — преобладание депрессии при незначительном повышении тревожности и у 2 (4,3 %) — депрессив-

Т а б л и ц а

## Динамика показателей личностной тревожности у пациентов с ХП

Группа	Исходный уровень	14-е сутки	p	30-е сутки	p
Основная	32,8 ± 7,2	23 ± 5,4*	0,0003	19,8 ± 4,6*	0,019
I контрольная	31,9 ± 5,8	30,2 ± 4,9	0,57	29 ± 3,8	0,09
II контрольная	33,4 ± 8,1	29,7 ± 5,5	0,07	25 ± 4,2*	0,02

\* Статистически значимый критерий Вилкоксона для зависимых выборок.

ную симптоматику в виде апатии и снижения фона настроения.

При изучении степени выраженности тревожно-депрессивных расстройств (по данным личностной шкалы проявлений тревоги J. Taylor) выявлено, что большинство больных (31 (67,4) %) с психопатологической симптоматикой имели высокий уровень тревоги, 9 (19,6 %) — очень высокий, 6 (13,0 %) — средний с тенденцией к высокому. По данным шкалы HADS-A, у 32 (70 %) пациентов имела место клинически выраженная тревога, у 14 (30 %) — субклинически выраженная тревога.

Анализ исходных результатов клинико-неврологического и нейропсихологического обследования показал, что средний уровень тревоги по шкале J. Taylor у больных основной группы составил (32,8 ± 7,2) балла, у больных I контрольной группы — (31,9 ± 5,8), II контрольной — (33,4 ± 8,1) балла. Повышенная тревожность у пациентов подтверждалась также с помощью шкалы HADS-A: у больных основной группы — в среднем (12,2 ± 3,4) балла, I контрольной — (11,9 ± 2,4) балла, II контрольной — (13,5 ± 3,3) балла.

В результате проведенной терапии у пациентов основной группы отмечено достоверное уменьшение показателей тревожности. У больных, получавших комплексную терапию Коаксиллом и гидазепамом, более значимо снижался уровень тревоги, как по шкале J. Taylor, так и по шкале HADS-A. Все пациенты основной группы отмечали улучшение общего состояния, 44 (95 %) — нормализацию сна, 39 (84,7 %) — уменьшение головных болей, 38 (82,6 %) — абдоминалгий.

У пациентов I контрольной группы уменьшение количества баллов на фоне лечения было статис-

тически недостоверным. У больных II контрольной группы достоверные различия показателей выявлены только на 30-е сутки лечения (таблица).

Установлено, что применение комбинированной терапии Коаксиллом в дозе 25 мг/сут и гидазепамом в дозе 20 мг/сут позволяет получить положительный эффект в более короткий срок. Уже на 14-е сутки лечения у пациентов основной группы было выявлено снижение показателей тревожности на 28 % по сравнению с исходным уровнем. При сравнении показателей тревожности у больных основной и II контрольной групп на 30-е сутки мы установили достоверное снижение уровня тревоги на 38 % в основной и на 25 % — во II контрольной группе.

### Выводы

Проведенное клинико-психологическое исследование показало, что применение комбинированной терапии Коаксиллом в дозе 25 мг/сут и гидазепамом в дозе 20 мг/сут для лечения тревожно-депрессивных расстройств у больных ХП достоверно улучшало показатели как общего, так и психоэмоционального состояния. У пациентов основной группы было выявлено снижение уровня тревоги на 28 % через 14 сут терапии, на 38 % — через 30 сут. У больных II контрольной группы на 14-е сутки приема Коаксила отмечено недостоверное снижение уровня тревоги, на 30-е сутки — на 25 %. У пациентов I контрольной группы, принимавших гидазепам, не получено достоверных различий показателей на всех этапах лечения.

Применение предложенной схемы лечения больных ХП позволяет достигнуть более раннего и выраженного терапевтического эффекта.

### Литература

1. Погосова Н.В. Депрессия у пациентов соматического профиля в цифрах и лицах. — М.: Медицина, 2004. — 140 с.
2. Статинова Е.А. Особенности тревожно-депрессивных нарушений у больных хроническим панкреатитом // Питання експерта клін. мед. — 2008. — Т. 2, вип. 12. — С. 219—225.
3. Статинова Е.А. Особенности вегетативных нарушений у больных хроническим панкреатитом // Архив клин. и экспер. мед. — 2009. — Т. 18, № 1. — С. 55—58.
4. Трошин В.Д. Нейрогастроэнтерологические расстройства: диагностика, лечение и профилактика // Неврол. вестник. — 2004. — Т. XXXVI, вып. 1—2. — С. 76—81.
5. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Депрессивный синдром в гастроэнтерологии: диагностика и лечение // Клин. мед. — 2007. — № 5. — С. 15—21.
6. Ahmad S.A. et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges // Curr. Probl. Surg. — 2006. — Vol. 43. — P. 127—238.
7. Etemad B., Whitcomb D.C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 682—707.
8. Reddymasu S., Banks D.E., Jordan P.A. Acute pancreatitis in a patient with malnutrition due to major depressive disorder // Am. J. Med. — 2006. — N 11. — P. 179—180.
9. Wesson R.N., Sparaco A., Smith M.D. Chronic pancreatitis in a patient with malnutrition due to anorexia nervosa // J. Pancr. — 2008. — Vol. 9, N 3. — P. 327—331.

О.С. КОЧКАРЬОВА, О.А. СТАТІНОВА, С.В. СЕЛЕЗНЬОВА, В.С. СОХІНА  
**Комбінована терапія тривожно-депресивних розладів  
у хворих на хронічний панкреатит**

**Мета** — оцінити ступінь вираженості тривожно-депресивних порушень у хворих на хронічний панкреатит і провести їх медикаментозну корекцію.

**Матеріали і методи.** Виконано клініко-психологічне дослідження 46 хворих на хронічний панкреатит (ХП). Середній вік пацієнтів становив  $(50,4 \pm 9,2)$  року. Діагноз ХП встановлював лікар-гастроентеролог. Пацієнти основної групи отримували комбіновану терапію з використанням Коаксилу в дозі 25 мг/добу і гідазепаму в дозі 20 мг/добу. У I контрольну групу увійшли 16 хворих на ХП, які приймали гідазепам у дозі 20 мг/добу, в II контрольну — 18 пацієнтів, які отримували Коаксил у дозі 25 мг/добу. Аналіз стану хворих проводили на 14-ту і 30-ту добу лікування.

**Результати.** У психоемоційній сфері у хворих на ХП переважала тривога — у 54,3 % пацієнтів, у 30,4 % хворих виявлено переважання тривоги над депресивними проявами, у 10,9 % — переважання депресії при незначному підвищенні тривоги, у 4,3 % хворих — депресивну симптоматику у вигляді апатії, зниження настрою. Встановлено, що більшість хворих (67,4 %) з психопатологічною симптоматикою мали високий рівень тривоги, 19,6 % — дуже високий, 13,0 % — середній з тенденцією до високого. При використанні комбінованої терапії Коаксилом і гідазепамом у пацієнтів основної групи на 14-ту добу лікування виявлено значне зниження показників тривоги — на 28 % порівняно з початковим рівнем, через 30 днів — на 38 %. У пацієнтів I контрольної групи не отримано достовірного поліпшення стану на усіх етапах лікування, у пацієнтів II контрольної групи виявлено зниження рівня тривоги на 25 % лише на 30-ту добу лікування.

**Висновки.** Для корекції тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з хронічним панкреатитом рекомендовано застосування комбінованої терапії з використанням Коаксилу в дозі 25 мг/добу і гідазепаму в дозі 20 мг/добу, що дозволяє досягти більш раннього і вираженого терапевтичного ефекту.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, тривожно-депресивні розлади, лікування.

Ye.S. KOCHKAREVA, Ye.A. STATINOVA, S.V. SELEZNEVA, V.S. SOKHINA  
**Combination therapy of anxiety and depressive disorders  
in patients with chronic pancreatitis**

**Objective** – to estimate the degree of anxious-depressed violations evidences in patients with chronic pancreatitis and conduct their medicinal correction.

**Methods and subjects.** The clinical neurological research has been performed in 46 patients with chronic pancreatitis. Average age of patients was  $50.4 \pm 9.2$  years. The diagnosis of chronic pancreatitis was established by physician-gastroenterologist. The patients of basic group got the combined therapy with the use of coaxil 25 mg/day and gidazepam 20 mg/day. The I control group included 16 patients with chronic pancreatitis, who accepted gidazepam 20 mg/day, and II control contained 18 patients, getting coaxil 25 mg/day. The analysis of the state of patients was performed on 14 and 30 day of treatment.

**Results.** As a result of the conducted researches, from data of scale of anxiety and depression by prevailing violations in a psycho-emotional sphere for patients with chronic pancreatitis, there was an anxiety which was observed for 54.3 % patients, at 30.4 % patients predominance of anxiety was exposed above depressed displays, 10.9 % had predominance of depression at the insignificant increase of anxiety, and 4.3 % patients had depressive symptoms as apathy, decline of mood. It has been established, that most patients (67.4 %) with abnormal psychology symptoms demonstrated a high level of anxiety, an ever-higher level was observed at 19.6 %, middle with a tendency to high – at 13.0 %. At the use of the combined therapy of coaxil 25 mg/day and gidazepam 20 mg/day the patients of basic group on 14 days of treatment exposed considerable decline of indexes of anxiety – for 28 % as compared to an initial level, and for 38 % – after 30 days of treatment. For the patients of the I control group the authenticity of recovery was not achieved on all stages of treatment. The patients of the II control group showed the decline of level of anxiety for 25 % only on the 30th day of treatment.

**Conclusions.** For correction of anxiety-depressive disorders in patients with chronic pancreatitis the application of combination therapy with coaxil 25 mg/day and gidazepam 20 mg/day is highly recommended. That will allow to achieve early and marked therapeutic effect.

**Key words:** chronic pancreatitis, anxiety-depressive disorders, treatment.



М.Г. МАТЮШКО<sup>1</sup>, О.А. МЯЛОВИЦЬКА<sup>1</sup>,  
В.С. МЕЛЬНИК<sup>1</sup>, Л.О. ВОЛЕВАЧ<sup>2</sup>,  
Н.М. ЛАСКАРЖЕВСЬКА<sup>2</sup>, В.С. ТРЕЙТЯК<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня № 4

## Особливості клінічного перебігу оперізувального герпесу та післягерпетичної невралгії у хворих різного віку

**Мета** — вивчити особливості клінічного перебігу оперізувального герпесу в різних вікових групах, визначити частоту розвитку післягерпетичних невралгій та методику лікування пацієнтів із цими захворюваннями.

**Матеріали і методи.** Обстежено 40 хворих з різними формами оперізувального герпесу, які в 2010 році проходили лікування в КМКЛ № 4. Вивчено анамнез захворювання, проведено клініко-неврологічне обстеження та консультацію лікаря-інфекціоніста. Огляд хворих здійснювали на момент госпіталізації, на 7-му та 14-ту добу захворювання. Особливу увагу приділяли динаміці регресування висипки та больового синдрому.

**Результати.** Серед 13 осіб працездатного віку в 6 мав місце гангліоніт трійчастого (гассерового) вузла (у 4 — з висипкою в ділянці іннервації I гілки, у 1 — II гілки, у 1 — в ділянках іннервації II та III гілок), у 1 хворого — гангліоніт вузла зовнішнього колінця з гострою нейропатією лицьового нерва), у 4 — гангліоніт на шийному рівні та по одному хворому з гангліонітом на грудному та попереково-крижовому рівнях. У 19 пацієнтів другої вікової групи (похилий вік — 61—75 років) переважали гангліоніти гассерового вузла (у 9 хворих з висипкою в ділянці іннервації I гілки трійчастого нерва). У 2 хворих мали місце гангліоніти шийної локалізації, у 1 — шийно-грудної, у 4 — грудної, у 2 — грудної та поперекової, у 1 — поперекової локалізації. Всі хворі на оперізувальний герпес віком понад 75 років мали супутню соматичну патологію (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, дисциркуляторна енцефалопатія). У цій групі герпетичні висипи у 2 хворих локалізувалися на рівні шийних сегментів і у 6 — на шкірі тулуба на рівні грудних сегментів.

**Висновки.** Оперізувальний герпес трапляється в осіб різних вікових груп. За нашими даними, в 32 % випадків це особи працездатного віку. Найчастіше реєструють ураження гассерового вузла (40 % хворих), гангліоніт вузлів на шийному рівні (22,5 %), на грудному і частково попереково-крижовому рівнях (37,5 %). За наявності вираженого больового синдрому необхідно невідкладно розпочинати специфічну протиневралгічну терапію препаратами карбамазепіну, а у разі ураження гассерового вузла — габапентину для запобігання розвитку хронічної післягерпетичної невралгії, яку реєструють у 47,5 % хворих.

**Ключові слова:** оперізувальний герпес, гангліоніт.

Герпесвірусні інфекції належать до найпоширеніших вірусних хвороб. Герпесвірус (HSV) є одним з найрозповсюджених збудників у людській популяції. За даними ВООЗ, 90 % населення в усіх країнах світу інфіковані одним або кількома сероваріантами вірусів герпесу. Герпесвірусні інфекції є однією з провідних медико-соціальних проблем у світі [1].

Оперізувальний герпес (ОГ) спричиняється HSV, а саме вірусом *Varicella zoster*. Це один з 8 представників сімейства герпесвірусів і належить до родини *Herpesviridae* як вірус герпесу 3-го типу (ВГ-3). В організм людини вірус *V. zoster* найчасті-

ше проникає повітряно-крапельним шляхом, рідше контактним та парентеральним. Інфікування ВГ-3 відбувається в дитячому віці, при цьому розвивається клінічна картина вітряної віспи. Після одужання у дитини залишається стійкий імунітет. Як відомо, розвиток клінічно-маніфестних герпесвірусних нейроінфекцій відбувається переважно в імуноскомпрометованих хворих [4]. У разі зниження імунітету, яке може спостерігатися з віком або на тлі лікування імунодепресантами, чи з інших причин розвивається резистентна або вікова інфекція у вигляді ОГ [2, 5].

При зниженні імунітету вірус активується, починає розмножуватися і по периневральних щілинах виходить на поверхню шкіри, де виявляється герпетичною висипкою. При ураженні гассерового вузла вона найчастіше локалізується у ділянці іннервації I гілки трійчастого нерва, рідше — II та III гілки. При ураженні спинномозкових вузлів висипка виявляється на кінцівках у вигляді полос, на тулубі — у вигляді напівкілець, згідно із сегментарною іннервацією.

Хворіють на ОГ люди різних вікових груп, найчастіше — похилого віку, але нерідко молодого та середнього, тобто найбільш працездатного віку [3]. Гострий ОГ асоціюється зі значними соціальними і економічними втратами для суспільства, насамперед, за рахунок втрати хворими працездатності та зниження щоденної активності внаслідок вираженого нейропатичного болю, який має тривалий характер. Післягерпетичні невралгії є частотою причиною госпіталізації хворих [6]. Тому вивчення клінічних виявів ОГ є актуальним для клінічної неврології.

**Мета роботи** — вивчити особливості клінічного перебігу ОГ у різних вікових групах, визначити частоту розвитку післягерпетичних невралгій та методику лікування пацієнтів із цими захворюваннями.

#### Матеріали і методи

Під нашим спостереженням перебували 40 хворих (20 чоловіків та 20 жінок віком від 20 до 86 років, середній вік —  $(56,7 \pm 9,8)$  року) з різними формами ОГ, які в 2010 році проходили лікування в КМКЛ № 4. Гангліоніт гассерового вузла мали 15 хворих, гангліоніт вузла зовнішнього колінця лицьового нерва зліва — 1, гангліоніт на шийному рівні — 9, на грудному — 10, на попереково-крижовому — 5 хворих. Пацієнтів працездатного віку (від 20 до 60 років) було 13, віком від 61 до 80 років — 19, понад 80 років — 8 хворих.

Вивчено анамнез захворювання, проведено клініко-неврологічне обстеження та консультацію лікаря-інфекціоніста. Огляд хворих здійснювали на момент госпіталізації, на 7-му та 14-ту добу захворювання. Особливу увагу приділяли динаміці регресування висипки та больового синдрому.

#### Результати та обговорення

Серед 13 осіб працездатного віку в 6 мав місце гангліоніт трійчастого (гассерового) вузла (у 4 — з висипкою в ділянці іннервації I гілки, у 1 — II гілки, у 1 — в ділянках іннервації II та III гілок (рис. 1), у 1 хворого — гангліоніт вузла зовнішнього колінця з гострою нейропатією лицьового нерва), у 4 — гангліоніт на шийному рівні та по одному хворому з гангліонітом на грудному (рис. 2) і попереково-крижовому рівнях.

У більшості пацієнтів захворювання розпочиналося із загальноінфекційних виявів (підвищення

температури тіла до субфебрильних цифр, загальна слабкість, незначний лейкоцитоз та підвищення ШОЕ в периферійній крові) за 2—3 доби до появи висипу. Одного хворого госпіталізовано з підозрою на гострий пієлонефрит, але за 2 доби з'явилася герпетична висипка на шкірі в сегментах L1—L2. У пацієнтів з гангліонітами гассерового вузла та на шийному рівні спостерігали збільшення та болючість шийних лімфатичних вузлів. В анамнезі у двох жінок була екстирпація матки, в одного чоловіка віком 20 років — вітряна віспа 2 роки тому. Двоє хворих мали супутню соматичну патологію (хронічний бронхіт, холецистит, виразкову хворобу два-



Рис. 1. Хворий П., 20 років. Гангліоніт трійчастого вузла з висипкою в зоні іннервації III гілки трійчастого нерва



Рис. 2. Хворий С., 54 роки. Гангліоніт грудних спинномозкових вузлів T3—T5

надцятипалої кишки). Шести хворим віком до 30 років, які не мали супутніх захворювань, досліджували кров на наявність ВІЛ-інфекції. Результати були негативними.

Після проведеного лікування (до відлущування кірочок) післягерпетичну невралгію спостерігали у 8 хворих.

У 19 пацієнтів другої вікової групи (похилий вік — 61—75 років) переважали гангліоніти гассерового вузла (у 9 хворих з висипкою в ділянці іннервації I гілки трійчастого нерва). У 2 хворих мали місце гангліоніти шийної локалізації (рис. 3), у 1 — шийно-грудної, у 4 — грудної, у 2 — грудної та поперекової, у 1 — поперекової локалізації. У більшості випадків (17 хворих) захворювання починалося гостро, у двох — підгостро. Четверо хворих причиною захворювання вважали переохолодження. У 6 хворих мала місце супутня соматична патологія: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, загострення хронічного холециститу, хронічного панкреатиту.

На тлі загальноінфекційних виявів хворі відзначали появу болю, найчастіше пекучого характеру, на шкірі та свербіж у тих місцях, де через 2—3 доби виникала герпетична висипка. У 2 хворих з гангліонітом гассерового вузла та локалізацією висипки у ділянці іннервації I гілки трійчастого нерва захворювання супроводжувалося блефарокон'юнктивітом.

Після проведеного курсу лікування з позитивною динамікою у 8 пацієнтів похилого віку залишалися явища післягерпетичної невралгії.

Усі 8 хворих на ОГ віком понад 75 років мали супутню соматичну патологію (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, дисциркуляторна енцефалопатія). У цій групі герпетичні висипи у 2 хворих локалізувалися на рівні шийних сегментів і у 6 — на шкірі тулуба на рівні грудних сегментів.



Рис. 3. Хворий Т., 65 років. Гангліоніт шийних спинномозкових вузлів С2—С3

Таким чином, серед 22 хворих на ОГ переважали пацієнти з ураженням гассерового вузла (15 осіб) з локалізацією висипки в ділянці іннервації I гілки (13). Наступною за частотою була локалізація ураження на грудному (10) та шийному (9) рівнях. Найменше випадків висипки було зареєстровано на попереково-крижовому рівні — у 5 пацієнтів.

Після проведеного лікування післягерпетична невралгія мала місце у 5 хворих віком понад 75 років.

При неврологічному обстеженні хворих на ОГ у місцях висипки у більшості випадків зафіксовано гіперестезію. Крім того, у хворих старшого віку були наявні рефлекси орального автоматизму, легкі окорухові порушення, що свідчило про наявність у них ознак дисциркуляторної енцефалопатії.

При лікуванні хворих у гострий період застосовували протівірусні препарати: ацикловір по 5 мг/кг на 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно впродовж 2—3 діб з подальшим переходом на пероральний прийом по 800 мг 5 разів на добу протягом 5—7 діб. Для лікування гангліоніту трійчастого вузла ефективним було пероральне застосування валацикловіру по 1000 мг 3 рази на добу впродовж 7 діб.

Паралельно призначали людський імуноглобулін нормальний для внутрішньом'язового введення по 2 дози через день — 5 ін'єкцій, десенсибілізуючі засоби, індуктори інтерферону (циклоферон, Аміксин, Лаферобіон). Крім того, застосовували нестероїдні протизапальні препарати. Хворі з супутньою соматичною патологією отримували відповідну терапію (гіпотензивні засоби, нейропротектори та вазоактивні препарати).

Місцево застосовували Герпевір-мазь або змащували місця герпетичної висипки спиртовим розчином бриліантового зеленого.

У разі вираженого больового синдрому хворі отримували препарати для лікування післягерпетичної невралгії (карбамазепін, габапентин). За локалізації висипки в ділянці I гілки трійчастого нерва з розвитком блефарокон'юнктивіту, в кон'юнктивальну порожнину вводили препарати Окоферон або Офтадек.

Детальний аналіз динаміки больового синдрому у хворих з післягерпетичною невралгією засвідчив, що у більшості пацієнтів захворювання розпочалося з вираженої невралгії (14 хворих), а герпетична висипка виникла на 2-гу добу захворювання. Переважали пацієнти з ураженням гассерового вузла (10 хворих). Важливими для прогнозу виявилися строки початку протиневралгічної терапії — лише 2 пацієнти почали прийом карбамазепіну в день госпіталізації, решта — на 2-гу—5-ту добу перебування в стаціонарі.

За умови ураження гассерового вузла кращу ефективність виявив препарат габапентин у дозі 300 мг двічі на добу, знеболювальний ефект починався з наступної доби лікування та не потребував збільшення дози препарату.

## Висновки

Оперізувальний герпес є поширеним захворюванням і може траплятися серед осіб різних вікових груп. За нашими даними, в 32 % випадків ОГ виникає в осіб працездатного віку, у 48 % — в осіб похилого віку (60—75 років) та у 20 % — в осіб старечого віку (понад 75 років).

Найчастіше у хворих на ОГ реєструють ураження гассерового вузла — у 37,5 % випадків, ган-

гліоніт вузлів на шийному рівні — у 22,5 %, на грудному — у 25 % і частково на попереково-крижовому рівнях — у 12,5 % випадків.

За наявності вираженого больового синдрому необхідно невідкладно починати специфічну протиневралгічну терапію препаратами карбамазепіну, а у разі ураження гассерового вузла — габапентину для запобігання розвитку хронічної післягерпетичної невралгії.

## Література

1. Кононенко В.В., Руденко А.О., Чепкий Л.П та ін. Герпетичний енцефаліт у дорослих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія): Методичні рекомендації.— К., 2003.— 40 с.
2. Лебедюк М.Н. Клинико-эпидемиологические особенности опоясывающего лишая. Определение эффективности препарата Гевиран в комплексной терапии этой патологии // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 1.— С. 50—54.
3. Сельникова О.П. и др. Роль вируса Herpes zoster в патологии человека, пути специфической профилактики // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 1 (8).— С. 10—16.
4. Appelbaum E., Kreps S.J., Sunshine A. Herpes zoster encephalitis // Am. Journal of Medicine.— 1962.— Vol. 32.— P. 25—31.
5. Awan A.R., Bacon T.H. The pathogenesis of HSV-1, HSV-2 and V. zoster penciclovir or aciclovir-selected TK mutants in the zosteriform murine infection model.— Amsterdam: Antiviral Research, 1999.— P. 63.
6. Katz J., Cooper E., Walther K. et al. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life // Clin. Infect. Dis.— 2004.— Vol. 39.— P. 342—348.

Н.Г. МАТЮШКО, Е.А. МЯЛОВИЦКАЯ, В.С. МЕЛЬНИК,  
Л.А. ВОЛЕВАЧ, Н.М. ЛАСКАРЖЕВСКАЯ, В.С. ТРЕЙТЯК

## Особенности клинического течения опоясывающего герпеса и постгерпетической невралгии у больных разного возраста

**Цель** — изучить особенности клинического течения опоясывающего герпеса в разных возрастных группах, определить частоту развития постгерпетических невралгий и методику лечения пациентов с этими заболеваниями.

**Материалы и методы.** Обследовано 40 больных с разными формами опоясывающего герпеса, которые в 2010 году проходили лечение в КМКЛ № 4. Изучен анамнез заболевания, проведены клинико-неврологическое обследование и консультация врача-инфекциониста. Осмотр больных выполняли на момент госпитализации, на 7-е и 14-е сутки заболевания. Особое внимание уделяли динамике регресса высыпаний и болевого синдрома.

**Результаты.** Среди 13 лиц трудоспособного возраста у 6 имел место ганглионит тройного (гассерового) узла (у 4 — с высыпаниями в области иннервации I ветки, у 1 — II ветки, у 1 — в участках иннервации II и III веток), у 1 больного — ганглионит узла внешнего колена с острой нейропатией лицевого нерва), у 4 — ганглионит на шейном уровне и по одному больному с ганглионитом на грудном и пояснично-крестцовом уровнях. У 19 пациентов второй возрастной группы (пожилой возраст — 61—75 лет) преобладал ганглионит гассерового узла (у 9 больных с высыпанием в области иннервации I ветки тройчатого нерва). У 2 больных имели место ганглионит шейной локализации, у 1 — шейно-грудной, у 4 — грудной, у 2 — грудной и поясничной, у 1 — поясничной локализации. Все больные опоясывающим герпесом в возрасте старше 75 лет имели сопутствующую соматическую патологию (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия). В этой группе герпетические высыпания у 2 больных локализовались на уровне шейных сегментов и у 6 — на коже туловища на уровне грудных сегментов.

**Выводы.** Опоясывающий герпес встречается у лиц разных возрастных групп. По нашим данным, в 32 % случаев это лица трудоспособного возраста. Чаще всего регистрируют поражение гассерового узла (40 % больных), ганглионит узлов на шейном уровне (22,5 %), на грудном и частично пояснично-крестцовом уровнях (37,5 %). При наличии выраженного болевого синдрома необходимо безотлагательно начинать специфическую протиневралгическую терапию препаратами карбамазепина, а в случае поражения гассерового узла — габапентина для предотвращения развития хронической постгерпетической невралгии, которую регистрируют у 47,5 % больных.

**Ключевые слова:** опоясывающий герпес, ганглионит.

M.G. MATYUSHKO, O.A. MYALOVYTSKA, V.C. MELNYK,  
L.O. VOLEVACH, N.M. LASKARZHEVSKA, V.S. TREYTYAK

## Shingles clinical course peculiarities and post herpes neuralgia in patients of different age

**Objective** – to study shingles clinical course peculiarities in patients of different age group, determine the frequency of post herpes neuralgia development and management of these patients.

**Methods and subjects.** 40 patients with shingles were examined. They were under the treatment in 2010 in hospital. The anamnesis data collection, clinic-neurological examinations and infectious diseases specialist consultations were carried out. Patients examination was performed on the day of hospitalization, on the 7th and 14th days of disease. Rash regress and pain syndrome were specially attended.

**Results.** 6 patients among 13 ones (able-bodied age) had ganglion of trigeminal nerve (4 patients demonstrated rash in the area of the 1st innervations branch, 1 had rash in the area of the 2nd innervations branch and 1 had rash in the area of the 2nd and 3rd innervations branch), 1 patient had ganglion of external knee with acute facial nerve neuropathy, 4 patients had ganglion on the cervical level, 1 patient had ganglia on thoracic level and 1 had ganglia on lumbar level. 19 patients aged 61–75 years comprised the 2nd group. There was predominance of ganglion of trigeminal nerve (9 patients demonstrated rash in the area of the 1st innervations branch). 2 patients had ganglion on the cervical level, 1 had cervicothoracic ganglion, 4- thoracic ganglia, 2 – thoracic and lumbar ganglia, 1- lumbar ganglia. All patients over 75 years with shingles had somatic pathology (ischemic disease, hypertension, discirculatory encephalopathy. 2 patients had rash on cervical level, 6 patients had rash on the thoracic level.

**Conclusions.** Shingles can be observed in patients of all age groups. In 32 % of cases patients are of able-bodied age. Ganglion of trigeminal nerve is the most frequent (40 %), cervical level – 22.5 %, thoracic and lumbar level – 37.5 %. Under the marked pain syndrome it is necessary to carry out specific anti- neurological therapy with carbamazepine application. In case of ganglion of trigeminal nerve it is necessary to use hepapentine in order to prevent chronic post herpetic neuralgia, which is observed in 47.5 % of patients.

**Key words:** shingles, ganglia.



І.С. ЗОЗУЛЯ<sup>1</sup>, А.Ф. НЕЧАЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

<sup>2</sup>Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1

## Клініко-параклінічні зіставлення у дітей раннього віку з генералізованими епілептичними нападами

**Мета** — провести клініко-параклінічні порівняння та дослідити зв'язок між характером нападів і особливостями неврологічного статусу та між електроенцефалографічними патернами і даними візуалізуючих методів обстеження головного мозку.

**Матеріали і методи.** Обстежено 38 пацієнтів віком від 1 до 36 міс, госпіталізованих у лікарню з приводу генералізованих епілептичних нападів. Дослідження включало аналіз скарг, опису клінічних виявів нападів, даних сімейного та перинатального анамнезу, результатів параклінічних методів обстеження пацієнтів (лабораторних показників, ЕЕГ, ЕКГ, нейросонографії, магнітно-резонансної томографії (МРТ)).

**Результати.** У 22 (57,9 %) пацієнтів виявлено синдром Веста (вік-залежний епілептичний синдром) та у 16 (42,1 %) — інші форми генералізованих епілепсій. Вік дебюту згинальних спазмів у дітей із синдромом Веста варіював від 3 до 11 міс, у середньому — 6,4 міс. Вродженими вадами були лісенцефалія 1-го та 2-го типу, мікроцефалія з дисгенезією мозолистого тіла, поренцефалічна кіста та гіпоплазія мигдаликів мозочку, зменшення кількості білої речовини. У 12 пацієнтів з інфантильними спазмами під час МРТ-обстеження виявлено зміни, характерні для гіпоксичного ураження в пре- і перинатальний період (перивентрикулярна лейкомаляція, селективний некроз базальних гангліїв, ознаки атрофії, порушення мієлінізації). У 3 дітей з інфантильними спазмами за результатами МРТ не виявлено жодних ознак структурного ураження головного мозку. Серед 16 пацієнтів з іншими формами генералізованих епілепсій було 2 пацієнти з доведеними генетичними аномаліями: один — із синдромом Прадера—Віллі та один — із синдромом Кліппеля—Фейля. У одного пацієнта за допомогою МРТ виявлено вроджену ваду розвитку головного мозку — синдром Денді—Уолкера.

**Висновки.** Діагностика генералізованих форм епілепсії у дітей раннього віку потребує подальшого вдосконалення клінічних навичок, застосування поліграфічних ЕЕГ-записів під час сну та неспання, генетичного обстеження та обов'язкового проведення МРТ.

**Ключові слова:** діти, ранній вік, генералізована епілепсія, головний мозок, електроенцефалографія.

Частина генералізованих епілепсій серед усіх форм епілепсії в дитячому віці становить від 27 до 48 % [6, 13]. Генералізовані форми епілепсії переважають у віковій групі від 0 до 5 років [6]. У 45 % пацієнтів, які страждали на фокальну епілепсію у більш старшому віці, до 3 років відзначали генералізовані типи нападів, зокрема кластерні інфантильні спазми [1].

Відповідно до класифікації епілепсій та епілептичних синдромів (ILAE 1989), термін «генералізована епілепсія» можна застосовувати в тих випадках, коли у дитини повторюються непровоковані генералізовані напади, а іктальна електроенцефалограма (ЕЕГ) демонструє первинно генералізова-

ну білатеральну синхронну активність. Специфічною ЕЕГ-ознакою для генералізованих форм епілепсії є наявність інтеріктальної та іктальної первинно генералізованої білатерально синхронної активності різної структури у різних комбінаціях, але наявність невиражених поодиноких локальних епілептиформних змін вважається припустимим і не виключає діагнозу навіть ідіопатичної генералізованої епілепсії [2]. За даними різних авторів, ЕЕГ-ознаки є типовими для різних епілептичних синдромів, але при деяких з них ЕЕГ-картина є нормальною. Таким чином, анамнез та клінічні вияви вважають визначальними діагностичними критері-



У дітей з туберозним склерозом напади дебютували у 4 і 11 місяців, в обох пацієнтів спостерігали типові симетричні згинальні спазми до 3 серій на добу, на EEG виявлено типову гіпсаритмію. В обох пацієнтів зміни в неврологічному статусі виявлялися незначною затримкою психофізичного розвитку та психологічними порушеннями.

Серед 12 пацієнтів з інфантильними спазмами, у котрих під час МРТ виявлено зміни, які могли відповідати гіпоксичному ураженню в пре- і перинатальний період (перивентрикулярна лейкомаляція, селективний некроз базальних гангліїв, ознаки атрофії, порушення мієлінізації), напади дебютували у віці 4—8 місяців, у більшості випадків вони мали типовий характер без асиметрії в структурі нападу, повторювалися серіями тривалістю до 5 хв 5—7 разів на добу. 5 дітей у цій групі помірно відставали у розвитку до початку нападів, 7 мали вогнищеву неврологічну симптоматику, при цьому в одного пацієнта відзначено спастичний тетрапарез та грубий когнітивний дефект (асиметричні згинальні спазми). У 8 пацієнтів за даними EEG виявлено типову гіпсаритмію, у 4 — високоамплітудні латералізовані пік-хвильові розряди у тім'яно-скроневій ділянці з ознаками генералізації.

У 3 дітей з інфантильними спазмами за результатами МРТ не виявлено жодних ознак структурного ураження головного мозку. До початку нападів вони розвивалися нормально, не мали жодних ознак ураження нервової системи. Згинальні спазми почалися у 2 пацієнтів у віці 6 місяців, у 1 — 4 місяці, перебігали типово серійно, без асиметрії, у кількості 4—5 серій на добу, кожна тривалістю 2—3 хв. За даними EEG у 2 дітей мала місце типова гіпсаритмія, у 1 — високоамплітудні пік-хвильові розряди у тім'яно-скроневих ділянках з обох боків.

Серед 16 пацієнтів з іншими (неінфантильними спазмами) формами генералізованих епілепсій виявлено 2 з доведеними генетичними аномаліями: один — із синдромом Прадера — Віллі та один — із синдромом Кліппеля — Фейля. В першому випадку відзначено абсанси та генералізовані тоніко-клонічні przypadки зі статусним перебігом до 6 разів на добу, які дебютували на 28-му місяці життя, в неврологічному та загальному статусі відзначено типові для цього синдрому стигми дизембріогенезу, м'язову гіпотонію, затримку психічного та мовленнєвого розвитку, під час МРТ не виявлено жодних ознак структурного ураження головного мозку, під час EEG зафіксовано високоамплітудну повільнохвильову активність з максимальною амплітудою у тім'яно-скроневих ділянках з обох боків.

У пацієнта із синдромом Кліппеля — Фейля генералізовані тоніко-клонічні przypadки зі статусним перебігом дебютували у віці 15 місяців, повторювалися 1 раз на тиждень. Під час МРТ виявлено порушення диференціації сірої та білої речовини, аплазію мозолистого тіла, на EEG відзначено високоамплітудні повільні хвилі у лівій скроневій ділянці.

У одного пацієнта за допомогою МРТ виявлено вроджену ваду розвитку головного мозку — синдром Денді — Уолкера. Припадки у вигляді відкидання голови, відведення очних яблук вгору, напруження та клонічних посмикувань у руках тривалістю близько 15 с з частотою 17 на добу дебютували у віці 1,5 місяця. У 4 місяці у дитини відзначено затримку психомоторного розвитку, високий м'язовий тонус з високими сухожилковими рефлексми. Під час EEG на тлі вираженого зниження напруження виявлено пік-хвильові розряди в лівій тім'яно-скроневій ділянці з ознаками генералізації.

У 6 пацієнтів відзначено генералізовані тоніко-клонічні przypadки та у 1 — складні абсанси за відсутності будь-яких ознак ураження головного мозку за даними МРТ і порушень у неврологічному статусі та за нормального розвитку. У цій групі przypadки дебютували у віці від 10 до 32 місяців (у середньому — у 18 місяців), у дитини зі складними абсансами — у 29 місяців. У 5 дітей з цієї групи під час EEG виявлено наявність генералізованої пік-хвильової активності, у 1 — інтеріктальна EEG була нормальною, у 1 — відзначалися поодинокі гострі хвилі у потиличних відведеннях.

У 4 пацієнтів зафіксовано єдиний в житті генералізований тоніко-клонічний випадок. Його виникнення припадало на вік 16—30 місяців (у середньому — 22 місяців). Під час МРТ у одного з них виявлено зменшення кількості білої речовини, ознаки перивентрикулярної лейкомаляції, у решти патології не виявлено. Всі 4 пацієнти мали нормальний розвиток та неврологічний статус. Під час EEG у одного з них порушень виявлено не було, у одного — на тлі першої фази повільного сну відзначено генералізовані повільнохвильові спалахи з переважанням амплітуди у лівій центрально-тім'яній ділянці, у одного — в інтеріктальному записі на тлі дифузної іризації зафіксовано гострі хвилі у правій лобно-скроневій ділянці. У дитини з ознаками перивентрикулярної лейкомаляції на МРТ EEG-крива мала високоамплітудне сповільнення у лівій скроневій ділянці.

Двом дітям з типовими клінічними та EEG-ознаками встановлено діагноз спеціальних епілептичних синдромів дітей раннього віку — синдром Ленокс — Гасто в одному випадку та синдром Отахара — в іншому.

### Обговорення

Наведені дані свідчать, що інфантильні спазми є найчастішим типом генералізованих епілептичних przypadків у дітей раннього віку. При цьому пацієнти з типовими клініко-електрофізіологічними ознаками синдрому Веста являють собою неоднорідну групу з різними ураженнями ЦНС та без них. Існує думка, що така особливість може бути зумовлена переважанням збуджуючих нейротрансмітерів, недостатньою зрілістю інгібіторної системи, деякими особливостями будови головного

мозку немовлят [8, 11]. У всіх пацієнтів із синдромом Веста згинальні спазми дебютували на першому році життя. У 19 (86,3 %) пацієнтів відзначено симптоматичний характер згинальних спазмів. А. Холін та співавт. при обстеженні 130 дітей із синдромом Веста встановили симптоматичний характер захворювання в 95,4 % випадків [3]. Частіше наявність порушень у неврологічному статусі до початку згинальних спазмів реєстрували у дітей з вродженими вадами розвитку головного мозку. У 36,3 % дітей з інфантильними спазмами не виявлено типової гіпсаритмії, причому ознаки фокальної епілептиформної активності, встановлено у пацієнтів з асиметричними згинальними спазмами, частіше фіксували у дітей з вродженими вадами головного мозку та з ознаками перенесеного гіпоксичного ураження головного мозку. Це відповідає даним літератури, згідно з якими гіпсаритмія має місце у 40—70 % пацієнтів із синдромом Веста і найчастіше спостерігається на початку захворювання [4, 7]. Ці пацієнти являють собою групу ризику щодо розвитку у них в подальшому симптоматичної парціальної епілепсії. До 45 % хворих з фокальною епілепсією у віці до 3 років страждали від генералізованих нападів, а саме від кластерних інфантильних спазмів [1].

Виникнення інфантильних спазмів у дітей з нормальним неврологічним статусом та відсутністю будь-яких ознак ураження головного мозку за даними МРТ (3 пацієнти) дає підставу висунути гіпотезу про наявність у них ідіопатичних (генетично зумовлених) інфантильних спазмів. Про існування ідіопатичних випадків синдрому Веста неодноразово повідомлялося у літературі [9, 10].

У 16 пацієнтів з генералізованими формами епілепсії, відмінними від синдрому Веста, вік дебюту генералізованих тоніко-клонічних припадків переважно припадав на другий рік життя. Дебют припадків у перші місяці життя мав місце у дітей з вродженими аномаліями розвитку головного мозку та супроводжувався тяжким перебігом епілепсії. Нормальний неврологічний статус відзначено у 11 (68,8 %) пацієнтів, у них не виявлено ознак ураження головного мозку за даними МРТ. Не виключена можливість ідіопатичного походження припад-

ків зі сприятливим прогнозом у цих дітей. Е. Шахар та співавт. [12] описують синдром генералізованої епілепсії раннього віку з доброякісним перебігом, швидкою відповіддю на антиконвульсантну терапію і пропонують назвати його «інфантильна первинно-генералізована епілепсія» за аналогією з первинно-генералізованою епілепсією підлітків.

Три пацієнти на інтеріктальній ЕЕГ не мали ознак епілептиформної активності, у 5 (31,3 %) спостерігали ознаки фокальної епілептиформної активності. Це не суперечить даним літератури про те, що наявність поодиноких локальних епілептиформних змін на електроенцефалограмі у дітей з генералізованими формами епілепсії вважається припустимою і абсолютно не виключає діагнозу навіть ідіопатичної генералізованої епілепсії [2].

Розлади в неврологічному статусі супроводжувалися структурними порушеннями головного мозку (за даними МРТ) та тяжким перебігом епілепсії (часті випадки зі статусним перебігом). Специфічні епілептичні синдроми раннього дитячого віку вдалося виділити лише в 2 випадках. Діагностування специфічних епілептичних синдромів, особливо при первинному зверненні, є складним завданням, оскільки у багатьох хворих є лише деякі характерні риси протягом певного періоду, крім того, у хворого можуть бути не всі клінічні вияви [5].

## Висновки

Діагностика генералізованих форм епілепсії у дітей раннього віку є складним завданням, яке потребує подальшого вдосконалення клінічних навичок, застосування поліграфічних ЕЕГ-записів під час сну та неспання, генетичного обстеження та обов'язкового проведення МРТ.

МРТ виявилось високоінформативним методом щодо виявлення етіології генералізованих епілептичних нападів у дітей раннього віку.

У певної кількості пацієнтів вдається виявити типові для різних епілептичних синдромів ЕЕГ-ознаки, але часто інтеріктальна ЕЕГ може не демонструвати типових змін і навіть бути нормальною. Таким чином, анамнез та клінічна картина є визначальними діагностичними критеріями у цієї категорії пацієнтів.

## Література

1. Айвазян С.О., Ширяев Ю.С., Головтеев А.Л. и др. Неинвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике фокальной эпилепсии у детей // Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2009. — № 1.
2. Кордонская И.С., Ермаков А.Ю. Идиопатические генерализованные эпилепсии с дебютом в детском возрасте // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии: (Вопросы материнства и детства). — 2009. — Т. 54, № 2. — С. 38—44.
3. Холин А.А., Ильина Е.С., Мухин К.Ю. и др. Синдром Веста: клинко-электро-анатомическая характеристика и дифференцированный подход к терапии // Журн. неврологи и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006. — № 6. — С. 42—46.
4. Холин А.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Ильина Е.С. Электроэнцефалографические характеристики синдрома Веста // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002. — Т. 102, № 5. — С. 40—44.
5. Beaumanoir A., Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome // Roger J., Bureau M., Dravet Ch. et al. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. — 2nd ed. — London: John Libbey, 1992. — P. 115—132.
6. Eriksson K.J., Koivikko M.J. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children // Epilepsia. — 1997. — Vol. 38 (12). — P. 1275—1282.
7. Jeavons P.M., Livet M.O. West syndrome: infantile spasms // Roger J., Bureau M., Dravet C. et al. Epileptic syndromes in infancy

- cy, childhood and adolescence.— 2nd ed.— London: John Libbey, 1992.— P. 53—65.
8. Moshe S.L. Seizures in the developing brain // *Neurology*. — 1993. — Vol. 43, suppl. 5. — P. S3-S7.
  9. Panayiotopoulos C.P. The epilepsies. Seizures, Syndromes and Management.— Bladon Medical Publishing, 2007.— 541 p.
  10. Reiter E., Tiefenthaler M., Freilinger M. et al. Familial idiopathic West syndrome // *J. Child. Neurol.*— 2000.— Vol. 15, N 4.— P. 249—252.
  11. Sander J.W. The epidemiology of epilepsy revisited // *Curr. Opin. Neurol.* — 2003. — Vol. 16, N 2. — P. 165—170.
  12. Shahar E., Barak S., Andraus J., Kramer U. Primary generalized epilepsy during infancy and early childhood // *J. Child. Neurol.* — 2004.— Vol. 19 (3).— P. 170—174.
  13. Sillanpaa M., Jalava M., Shinnar S. Epilepsy syndromes in patients with childhood-onset seizures in Finland // *Pediatr. Neurol.*— 1999.— Vol. 21 (2).— P. 533—537.

И.С. ЗОЗУЛЯ, А.Ф. НЕЧАЙ

## Клинико-параклинические сопоставления у детей раннего возраста с генерализованными эпилептическими припадками

**Цель** — провести клинико-параклиническое сравнение и исследовать связь между характером приступов и особенностями неврологического статуса и между электроэнцефалографическими паттернами и данными визуализирующих методов обследования головного мозга.

**Материалы и методы.** Обследовано 38 пациентов в возрасте от 1 до 36 мес, госпитализированных в больницу по поводу генерализованных эпилептических припадков. Исследование включало анализ жалоб, описания клинических проявлений приступов, данных семейного и перинатального анамнеза, результатов параклинических методов обследования пациентов (лабораторных показателей, ЭЭГ, ЭКГ, нейросонографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ)).

**Результаты.** У 22 (57,9 %) пациентов обнаружен синдром Веста (возрастозависимый эпилептический синдром) и у 16 (42,1 %) — другие формы генерализованных эпилепсий. Возраст дебюта судорожных приступов у детей с синдромом Веста варьировал от 3 до 11 мес, в среднем — 6,4 мес. Врожденными пороками были лиссэнцефалия 1-го и 2-го типа, микроцефалия с дисгенезией мозолистого тела, порэнцефалическая киста и гипоплазия миндалин мозжечка, уменьшение количества белого вещества. У 12 пациентов с инфантильными спазмами во время МРТ-обследования обнаружены изменения, характерные для гипоксического поражения в пре- и перинатальный период (перивентрикулярная лейкомаляция, селективный некроз базальных ганглиев, признаки атрофии, нарушения миелинизации). У 3 детей с инфантильными спазмами по результатам МРТ не обнаружено никаких признаков структурного поражения головного мозга. Среди 16 пациентов с другими формами генерализованных эпилепсий были 2 пациента с доказанными генетическими аномалиями: один — с синдромом Прадера—Вилли и один — с синдромом Клиппеля—Фейля. У одного пациента с помощью МРТ обнаружен врожденный порок развития головного мозга — синдром Денди—Уолкера.

**Выводы.** Диагностика генерализованных форм эпилепсии у детей раннего возраста требует дальнейшего совершенствования клинических навыков, применения полиграфических ЭЭГ-записей во время сна и бодрствования, генетического обследования и обязательного проведения МРТ.

**Ключевые слова:** дети, ранний возраст, генерализованная эпилепсия, головной мозг, электроэнцефалография.

I.S. ZOZULYA, A.F. NECHAY

## Clinical and paraclinical comparisons in infants with generalized epileptic seizures

**Objective** – to conduct clinical and paraclinical comparisons and investigate the connection between seizure manifestations and neurological state and between EEG patterns and brain examinations imaging methods data.

**Methods and subjects.** 38 patients (1–36 mo aged) with generalized epileptic seizures were examined. Examination included anamnesis data, seizure manifestations description, family and perinatal anamnesis data, paraclinical examinations data (EEG, MRI, NSG).

**Results.** 22 (57.9 %) patients suffered from West syndrome and 16 (42.1 %) were with other types of generalized epilepsy. Onset of bending seizures in children with West syndrome at the age of 3–11 mo, average – 6.4 mo. Congenital diseases included 1 and 2 type lissencephaly, microcephaly with corpus callosum dysgenesis, porencephalic cyst, cerebellar tonsil hyperplasia, white substance amount reduction. On MRI 12 patients demonstrated changes typical for hypoxic impairment during perinatal and prenatal periods (periventricular leukomalazie, basal ganglion selective necrosis, atrophy). 3 children with infantile seizures did not have any brain structural impairments. Among 16 patients with other generalized seizures forms 2 patients were with evidenced genetic abnormalities: first had Prader–Willi syndrome and the second patient had Klippel–Feil syndrome. One patients had congenital brain development disorder – Dandy–Walker syndrome.

**Conclusions.** Diagnosis of generalized epilepsy in infants needs further improvement of clinical skills, using of EEG polygraph, genetic studies and obligatory MRI study.

**Key words:** infants, early age generalized epilepsy, brain, electroencephalography.



Н.Г. СТАРИНЕЦЬ

Вінницький національний медичний університет  
ім. М.І. Пирогова

## Оцінка емоційно-особистісних характеристик у хворих на множинний склероз

**Мета** — вивчити за допомогою клінічного та експериментально-психологічного методів емоційно-особистісні особливості хворих на множинний склероз (МС) залежно від типу перебігу захворювання та ступеня інвалідизації за розширеною шкалою Куртцке.

**Матеріали і методи.** Обстежено 169 хворих з верифікованим діагнозом МС. Ступінь інвалідизації оцінювали за розширеною шкалою Куртцке. Емоційну патологію вивчали за допомогою клінічного, експериментально-психологічного методів та Міннесотського багатопрофільного опитувальника.

**Результати.** Виявлено емоційні порушення у хворих на МС у вигляді депресивного, тривожного, гіпоманіакального, апатичного та дисфоричного синдромів.

**Висновки.** Встановлено, що депресивні та тривожні порушення у хворих на МС мають місце при всіх ступенях фізичної неспроможності і не залежать від типу перебігу захворювання. Наявність субдепресивного синдрому характерна для легкого та середнього ступеня інвалідизації. Гіпоманіакальний та апатичний синдроми спостерігаються у хворих на МС за різних типів перебігу захворювання і не залежать від ступеня інвалідизації. Дисфоричний синдром притаманний лише особам чоловічої статі з середнім ступенем інвалідизації.

**Ключові слова:** множинний склероз, ступінь інвалідизації, емоційна патологія, Міннесотський багатопрофільний опитувальник.

Множинний склероз (МС) — це прогресуюче запально-дем'єлінізуюче захворювання центральної нервової системи, яке є найчастішою причиною інвалідизації осіб молодого та середнього віку. У зв'язку з непередбачуваним перебігом і різноманіттям неврологічних симптомів хворі на МС є дуже вразливими, враховуючи небезпеку появи фізичних вад унаслідок захворювання. Встановлення діагнозу часто асоціюється з початком різних психологічних реакцій [9, 14]. У клінічній картині захворювання, поряд із зоровими, руховими, сенсорними, координаторними, тазовими порушеннями, часто фіксують нейропатопсихологічні симптоми (поведінкові, когнітивні та емоційні порушення): депресію, біполярні, тривожні, obsesивно-компульсивні розлади та ейфорію [1—3, 8]. Їхня частота та вплив на клініку МС не однозначні. Так, депресії при МС є найчастішим синдромом і спостерігаються майже у половини хворих [2, 7, 9, 13—15], тривожну симптоматику відзначають у 14—41 % випадків [8—10, 13, 16]. Ейфорію спостерігають у

10—20 % хворих на МС [2, 6]. На думку одних авторів, вираженість емоційних виявів не пов'язана з тяжкістю неврологічних порушень, інші вказують на те, що виникнення емоційних порушень пов'язане з органічним ураженням центральної нервової системи [2, 4, 6, 8].

**Мета роботи** — вивчити за допомогою клінічного та експериментально-психологічного методів емоційно-особистісні особливості хворих на множинний склероз залежно від типу перебігу захворювання та ступеня інвалідизації за розширеною шкалою Куртцке (EDSS).

### Матеріали і методи

Обстежено 169 хворих на МС, які перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні Вінницької обласної психоневрологічної лікарні у період 2005—2010 рр. З дослідження було вилучено хворих з порушенням пам'яті (оцінка за MMSE — до 26 балів), в анамнезі яких мали місце коливання настрою та обтяжлива психопатологіч-

на спадковість. Хворі консультовані психологом та психіатром. Діагноз МС встановлювали згідно з критеріями McDonald (2005) [12]. Виділяли такі типи його перебігу: ремітуючо-рецидивуючий (РР), первинно-прогресуючий (ПП), вторинно-прогресуючий (ВП). Ступінь інвалідизації оцінювали за розширеною шкалою Куртцке (EDSS) [11].

Хворих розподілили на три групи: з легким ступенем інвалідизації (від 1 до 3 балів), із середнім (від 3,5 до 5,5 бала), з тяжким (від 6 балів).

Емоційну патологію вивчали за допомогою клінічного, експериментально-психологічного Міннесотського багатопрофільного опитувальника (ММРІ) [5].

### Результати та обговорення

У дослідженні взяли участь 59 ((34,91 ± 3,68) %) чоловіків, 110 ((65,09 ± 3,68) %) жінок. Середній вік хворих становив 37,6 року. Вік дебюту захворювання — 27,94 року, тривалість першої ремісії — 2,58 року, тривалість захворювання в середньому — 9,46 року. Мешканців міста — 91 ((53,85 ± 3,85) %), села — 78 ((46,15 ± 3,85) %). Середню освіту мали 20 ((11,83 ± 2,49) %), середню спеціальну — 107 ((63,31 ± 3,72) %), вищу — 42 ((24,86 ± 3,33) %). За професійним станом розподіл пацієнтів був таким: наймані працівники — 21 ((12,43 ± 2,55) %), керівники — 2 ((1,18 ± 0,83) %), безробітні — 16 ((9,47 ± 2,26) %), працюючі інваліди — 35 ((20,71 ± 3,13) %), інваліди на утриманні — 95 ((56,21 ± 3,83) %). За сімейним станом: неодружені — 32 ((18,93 ± 3,02) %), розлучені — 30 ((17,75 ± 2,95) %), одружені — 100 ((59,17 ± 3,79) %), удова/удовець — 7 ((4,14 ± 1,54) %). За проживанням: в сім'ї — 131 ((77,51 ± 3,22) %), самотні — 38 ((22,49 ± 3,22) %).

За типом перебігу група обстежених хворих була звичайною популяцією стаціонарних хворих на МС. Більшість пацієнтів мали РР тип перебігу — 126 ((74,54 ± 7,46) %), фазу загострення та фазу ремісії — по 63 ((37,28 ± 3,73) %) хворих; ПП тип перебігу — 11 ((6,51 ± 1,90) %) хворих, ВП тип перебігу — 32 ((18,93 ± 3,02) %).

Розподіл хворих за тяжкістю інвалідності наведено у таблиці.

З легким ступенем інвалідизації було 49 ((28,99 ± 6,27) %) хворих, із середнім — 89 ((52,66 ± 11,62) %), з тяжким — 31 ((18,3 ± 5,58) %). Таким чином, переважали хворі з легким та середнім ступенем інвалідизації — 138 ((81,65 ± 19,62) %).

Дослідження емоційної сфери за допомогою опитувальника ММРІ виявило, що для всіх хворих було характерним: високий рівень тривожності, високі показники як тривожності, так і депресії за астеничним типом, соціальний дискомфорт та реакції захисту, що свідчить про незадоволення якістю життя, вияви тривожності в міжособистісних стосунках. За результатами тесту ММРІ виділили такі групи, які демонструють найбільш типові особис-

тісні особливості пацієнтів: у 19 ((11,24 ± 2,60) %) хворих діагностували субдепресивний синдром, за якого профіль особистості характеризувався підвищенням показника за 2-ю шкалою (депресії) та зниженням Т-балів за 9-ю шкалою (гіпоманії). Клінічно спостерігали незначні зміни настрою, втому, зниження загального тону, зменшення інтересу до оточуючого та рівня спонукань; оцінка за EDSS — від 3,0 до 5,5 бала: у хворих з РР типом перебігу в фазі ремісії — від 2,0 до 4,5 бала, у фазі загострення — від 3,0 до 5,5 бала, з ВП типом перебігу — від 3,5 до 5,5 бала.

Під час дослідження індивідуальних особливостей у 23 ((13,60 ± 0,9) %) хворих виявлено астено-депресивний синдром. Індивідуальні особливості тесту характеризувалися наявністю високих показників за шкалою депресії в поєднанні з психастеничними виявами (пригнічений настрій, підвищена уразливість, виснаженість, втрата продуктивності). У клінічній картині домінували підвищена втома, в'ялість, сонливість. Оцінка за EDSS — від 2,5 до 6,5 бала: у хворих з РР типом перебігу в фазі ремісії — від 2,5 до 4,0 балів, у фазі загострення — від 2,5 до 6,0 балів, з ВП типом перебігу — від 3,0 до 6,5 бала, з ПП типом перебігу — 6,5 бала.

У 12 ((7,10 ± 0,6) %) жінок діагностовано депресивно-іпохондричний синдром. За результатами тесту ММРІ виявлено велику соматичну стурбова-

Т а б л и ц я  
Розподіл хворих залежно від оцінки тяжкості інвалідності за шкалою EDSS

EDSS, бали	Кількість	Похибка, %	95 % довірчий інтервал
1,0	1 (0,59 %)	0,59	0,00—1,76
1,5	4 (2,37 %)	1,17	0,05—4,68
2,0	8 (4,73 %)	1,64	1,50—7,97
2,5	8 (4,73 %)	1,64	1,50—7,97
3,0	28 (16,57 %)	2,87	10,91—22,23
3,5	26 (15,38 %)	2,78	9,89—20,88
4,0	20 (11,83 %)	2,49	6,91—16,75
4,5	15 (8,88 %)	2,19	4,54—13,21
5,0	15 (8,88 %)	2,19	4,54—13,21
5,5	13 (7,69 %)	2,06	3,63—11,75
6,0	25 (14,79 %)	2,74	9,39—20,20
6,5	2 (1,18 %)	0,83	0,00—2,83
7,0	2 (1,18 %)	0,83	0,00—2,83
8,5	2 (1,18 %)	1,18	0,00—2,83

ність, фіксацію на власних хворобливих відчуттях. У структурі профілю особистості максимальний пік відзначено за 1-ю шкалою (іпохондрії), рівень Т-балів за 2-ю шкалою (депресії) — підвищений, а за 9-ю шкалою (гіпоманіакальності) — знижений. Усі хворі мали РР тип перебігу: у фазу загострення оцінка за EDSS — від 3,0 до 3,5 бала, у фазі ремісії — від 3,0 до 5,0 балів.

У 35 ((20,71 ± 0,25) %) хворих мав місце тривожно-депресивний синдром, профіль особистості характеризувався підвищенням показників за 6-ю шкалою (паранояльності) в поєднанні з високими показниками за 7-ю (психастенії) та 2-ю (депресії) шкалами. Клінічно це виявлялося появою неприємного емоційного відтінку та відчуттям конкретної загрози для свого стану на тлі зниженого настрою. Оцінка за EDSS — від 1,5 до 6,5 бала: у хворих з РР типом перебігу у фазі загострення — від 1,5 до 6,0 балів, у фазі ремісії — від 1,5 до 5,5 бала, з ВП типом перебігу — від 3,5 до 6,5 бала, з ПП типом перебігу — від 3,5 до 4,5 бала.

У 20 ((11,83 ± 4,30) %) хворих діагностовано депресивний синдром. За даними тесту MMPI реєстрували високий ізольований пік за 2-ю шкалою (депресії) в поєднанні зі зниженням за 9-ю шкалою (гіпоманії), переважали виражені депресивні тенденції. На запитання хворі відповідали після паузи, тихим монотонним голосом, заявляли, що «жити так більше не можуть», «потрібно з цим щось робити», скаржилися на постійну втому і не вірили в своє одуження. Оцінка за EDSS — від 2,5 до 8,5 бала: у хворих з РР типом перебігу, як у фазу загострення, так і у фазу ремісії, — від 2,5 до 5,0 балів, з ВП типом перебігу — 5,5 бала, з ПП типом перебігу — від 6,0 до 8,5 бала.

Отже, результати дослідження засвідчили у 109 ((64,50 ± 3,69) %) хворих на МС високий ізольований пік за 2-ю шкалою (депресії) в поєднанні зі зниженням за 9-ю шкалою (гіпоманії), що кваліфікувалося психіатром як депресивний стан різного ступеня вираження. Депресивні розлади виявляються субдепресивним, астено-депресивним, депресивно-іпохондричним, тривожно-депресивним та депресивним синдромами. У цій когорті хворих ступінь інвалідації — від легкого до важкого стану.

У 32 ((18,34 ± 6,31) %) хворих на МС діагностували тривожний синдром. Профіль особистості характеризувався підвищенням показників за 6-ю шкалою (паранояльності) у поєднанні з високим показником за 7-ю шкалою (психастенії). Клінічно хворі відчували внутрішній неспокій, напруження, відчуття небезпеки, яка загрожує як їм самим, так і близьким їм людям. За шкалою EDSS ступінь тяжкості інвалідації оцінювали від 1,0 до 7,0 балів: з РР типом перебігу в фазі загострення — від 2,5 до 5,5 бала, у фазі ремісії — від 4,0 до 4,5 бала, з ВП типом перебігу — від 3,5 до 7,0 балів, з ПП типом перебігу — 6,0 балів.

Серед обстежених хворих на МС у 16 ((9,47 ± 2,25) %) відзначено гіпоманіакальний синдром. У профілі особистості спостерігали пікове підвищення показників за 9-ю шкалою (гіпоманії) та зниження показників за 2-ю шкалою (депресії), що свідчить про зниження здатності критично оцінювати себе та оточення, завищену самооцінку. Оцінка за EDSS — від 2,5 до 8,5 бала: з РР типом перебігу в фазі загострення — від 2,0 до 6,0 балів, у фазі ремісії — від 2,5 до 5,0 балів, з ВП типом перебігу — від 3,5 до 8,5 бала.

У 6 ((3,55 ± 2,00) %) чоловіків, які проживали в сільській місцевості та мали низький рівень освіти, виявлено дисфоричний синдром. У профілі особистості спостерігали високі показники за 6-ю (паранояльності), 8-ю (шизоїдності) та 9-ю (гіпоманії) шкалами, що свідчить про втрату контролю за поведінкою та наявність агресивності. Клінічно спостерігали роздратованість, злобність, запальність, гнівливість, невдоволеність як собою, так і оточенням, іноді відзначали спалахи гніву та агресії. Оцінка за EDSS — від 4,0 до 6,0 балів: з РР типом перебігу, як у фазі загострення, так і у фазі ремісії, — 4,0 бали, у хворих з ВП типом перебігу — 6,0 балів.

У 6 ((3,55 ± 2,00) %) хворих виявлено апатичний синдром. Профіль особистості характеризувався піком за 8-ю шкалою (шизоїдності) та зниженням за 9-ю шкалою (гіпоманії). Клінічною ознакою цієї групи була втрата інтересу до навколишнього середовища, близьких, значне зниження рівня спонукань. Цей стан спостерігали з однаковою частотою як у чоловіків, так і у жінок з РР та ВП типом перебігу. За шкалою EDSS ступінь тяжкості інвалідації оцінювали від 3,0 до 6,0 балів.

## Висновки

У хворих на МС мають місце емоційні порушення, які виявляються у вигляді депресивного, тривожного, гіпоманіакального, апатичного та дисфоричного синдромів.

Депресивна симптоматика варіює від субдепресивного, астено-депресивного, депресивно-іпохондричного, тривожно-депресивного до депресивного синдромів. Депресивно-іпохондрична симптоматика характерна для жінок з ремітуючо-рецидивуючим типом перебігу, як у фазі загострення, так і ремісії, з легким та середнім ступенем інвалідації.

Тривожні порушення у хворих на МС мають місце при всіх ступенях фізичної неспроможності і не залежать від типу перебігу захворювання.

Гіпоманіакальний та апатичний синдроми спостерігаються у хворих на МС за різних типів перебігу захворювання і не залежать від тяжкості інвалідації.

Дисфоричний синдром притаманний лише особам чоловічої статі з середнім ступенем інвалідації.

## Література

1. Алексеева Т.Г., Ениколопова Е.В., Садалская Е.В. и др. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сферы у больных рассеянным склерозом // Рассеянный склероз.— 2002.— № 1.— С. 20—25.
2. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Ботышева Т.Т. и др. Когнитивные и эмоционально-личностные нарушения при рассеянном склерозе // Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко.— М.: Миклош, 2004.— С. 199—217.
3. Віничук С.М., Мяловицька О.А. Розсіяний склероз: Навчальний посібник.— К., 2001.— 56 с.
4. Мяловицька О.А., Гулкевич О.В., Лемберська О.П. Характеристика психоемоційних розладів у хворих на розсіяний склероз із застосуванням методики багатостороннього дослідження особи // Лікарська справа.— 1999.— № 2.— С. 91—93.
5. Собчик Л.Н. Пособие по применению психологической методики ММРІ.— М.: МНИИП МЗ РСФСР, 1971.— 63 с.
6. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей.— М.: МЕДпресс-информ, 2010.— 272 с.
7. Weiske A.G., Svensson E., Sandanger I. et al. Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients // Eur. J. Neurology.— 2008.— Vol. 15.— P. 239—245.
8. Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis // J. Neurol.— 2006.— Vol. 253 (suppl. I).— P. 1/10 — 1/15.
9. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis // Can J. Psychiatry.— 2004.— Vol. 49.— P. 157—163.
10. Korostil M., Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients // Multiple sclerosis.— 2007.— Vol. 17.— P. 67—72.
11. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) // Neurol.— 1983.— Vol. 33.— P. 1444—1452.
12. McDonald I.W., Compston A., Edan G. et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of Multiple Sclerosis // Ann. Neurol.— 2001.— Vol. 50, N 1 -P. 121—127.
13. Michalski D., Liebig S., Thomae E. Anxiety, depression and impaired health-related quality of life are therapeutic challenges in patients with multiple sclerosis // University of Leipzig. Mental Illness.— 2010.— Vol. 2.— P. 22—24.
14. Sa M.J. Psychological aspects of multiple sclerosis // Clin. Neurol. Neurosurg.— 2008.— Vol. 110.— P. 868—877.
15. Siegert R.J., Abernethy D.A. Depression in multiple sclerosis: a review // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.— 2005.— Vol. 76.— P. 469—475.
16. Tsvigoulis G., Triantafyllou N., Papagrorgiou C. et al. Associations of the Expanded Disability Status Scale with anxiety and depression in multiple sclerosis outpatients // Acta Neurologica Scandinavica.— 2007.— Vol. 115.— P. 67—72.

Н.Г. СТАРИНЕЦ

## Оценка эмоционально-личностных характеристик у больных рассеянным склерозом

**Цель** — изучить с помощью клинического и экспериментально-психологического методов эмоционально-личностные особенности больных рассеянным склерозом (РС) в зависимости от типа течения заболевания и степени инвалидизации по расширенной шкале Куртцке.

**Материалы и методы.** Обследовано 169 пациентов с верифицированным диагнозом РС. Степень инвалидизации оценивали по расширенной шкале Куртцке. Эмоциональную патологию изучали с помощью клинического, экспериментально-психологического методов и Миннесотского многопрофильного опросника.

**Результаты.** Выявлены эмоциональные расстройства у больных с РС в виде депрессивного, тревожного, гипоманиакального, апатического и дисфорического синдромов.

**Выводы.** Установлено, что депрессивные и тревожные расстройства у больных с РС встречаются при всех степенях физической неспособности и не зависят от типа течения заболевания. Наличие субдепрессивного синдрома характерно для легкой и средней степени инвалидизации. Гипоманиакальный и апатический синдромы выявлены у больных РС при различных типах течения заболевания и не зависят от степени инвалидизации. Синдром дисфории характерен только для пациентов мужского пола со средней степенью инвалидизации.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, степень инвалидизации, эмоциональная патология, Миннесотский многопрофильный опросник.

N.G. STARYNETS

## Evaluation of emotional and personal characteristics in multiple sclerosis patients

**Objective** – to investigate the occurrence of emotional-personal response in patients with multiple sclerosis (MS) with the use of clinical and experimental-psychological methods according to disease course and measure of physical disability according to Kurtzke Expanded Disability Status Scale.

**Methods and subjects.** 169 patients with a verified MS diagnosis were examined. The measure of disability was assessed with the Kurtzke Expanded Disability Status Scale. The emotional pathology was surveyed with the use of the clinical, experimental-psychological Minnesota Multiphase Personality Inventory.

**Results.** Various emotional disorders were diagnosed in MS patients, which showed as depressive, anxiety, hypomanic, apathetic and dysphoric syndromes.

**Conclusions.** Depression and anxiety disorders in MS patients are common for all degrees of physical disability and independent of disease course. The sub depressive syndrome is specific to the mild and moderate degrees of disability. The hypomanic and apathetic syndromes are observed in MS patients with different disease courses, irrespective of the degree of disability. The dysphoric syndrome is common for only male subjects with a moderate degree of disability.

**Key words:** multiple sclerosis, measure of physical disability, emotional pathology, Minnesota Multiphase Personality Inventory.

Е.И. СЛЫНЬКО<sup>1</sup>, В.А. ХОНДА<sup>2</sup><sup>1</sup>ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины», Киев<sup>2</sup>Киевский медицинский университет УАНМ

## Дуральные артериовенозные фистулы спинного мозга — разновидность сосудистой спинальной миелопатии. Хирургическое лечение

Проанализированы результаты лечения 92 больных, оперированных по поводу дуральных артериовенозных фистул (АВФ) в период с 1998 по 2010 г. У всех больных выполнено открытое микрохирургическое выключение АВФ. Ранее у 27 больных применена эндоваскулярная облитерация АВФ как самостоятельный метод лечения. Однако в связи с возникновением рецидива АВФ и усугублением неврологических симптомов больные госпитализированы для выполнения открытого микрохирургического вмешательства. Для изучения эффективности лечения проведена стандартизованная оценка неврологического статуса перед вмешательством, перед выпиской больных из стационара и в отдаленный период (через 4—48 мес). Непосредственно после операции значительное улучшение отмечено у 21 больного, улучшение — у 62, без изменений — у 9, случаев ухудшения неврологического статуса не наблюдали. Результат лечения спинальных дуральных АВФ зависит от полноты и адекватности устранения патологического соустья между питающей артерией и перимедуллярной веной, что безопасно и радикально можно выполнить только с помощью микрохирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** спинальная артериовенозная мальформация, дуральная фистула, хирургическое лечение.

Спинальные дуральные артериовенозные фистулы (АВФ) являются разновидностью артериовенозных мальформаций и характеризуются патологическим соустьем между артериями твердой мозговой оболочки дурального выворота корешка и спинальной сегментарной дренирующей веной [3]. Заболевание характеризуется шунтированием в спинальную венозную систему (перимедуллярные вены) большого количества крови, повышением венозного давления во всей спинальной венозной системе. Высокое давление в спинальной венозной системе затрудняет отток крови из капиллярной системы спинного мозга, приводит к развитию так называемой гипертензионной венозной сосудистой миелопатии [4]. Клинически такое заболевание характеризуется неуклонным прогрессированием. При естественном течении у 94 % больных через 5 лет от начала заболевания развивается нижняя параплегия [4, 5].

Основным методом хирургического лечения спинальных дуральных АВФ является выключение патологического соустья между артерией и веной. Для этого применяют как эндоваскулярные эмболизирующие вмешательства, так и прямые микрохирургические вмешательства [3, 7]. Показания к этим вмешательствам, так же как и оценка их эффективности, спорны [3, 7, 14]. Из эндоваскулярных процедур применяют облитерацию клеевыми композициями, эмболизацию дуральных АВФ поливинилалкогольными частицами, имеются даже сообщения об использовании микроспиралей [4, 14]. Однако по данным подавляющего большинства авторов, эндоваскулярное лечение приводит только к временному эффекту. Леченные эндоваскулярно дуральные АВФ часто реканализуются (в 21—43 % случаев, по данным различных авторов), что ведет к рецидиву и дальнейшему прогрессированию клинической неврологической симпто-

матики [9, 4, 7, 10]. Эндоваскулярное лечение не может быть проведено безопасно в тех случаях, когда фистулу и спинной мозг питает одна и та же артерия. В случае дуральных АВФ, если удастся провести селективную катетеризацию притоков фистулы, предпочитают использовать жидкие эмболизирующие агенты [13]. Временная окклюзия частицами часто ведет к скорой реканализации [6, 9, 13]. Полагают, что жидкие материалы проникают более дистально в сосудистое русло АВФ. Однако слишком дистальное проникновение чревато отсроченным тромбозом вен коронарного сплетения спинного мозга и поздними осложнениями в виде кровоизлияний и параплегии. У большинства больных притоки к дуральным фистулам слишком тонкие и извитые, чтобы применить селективную эмболизацию, чаще эмболизируется вся сегментарная артерия [7]. Учитывая, что фистула питается множеством тонких радикуломенингеальных артерий, впадающих в сегментарную спинальную вену в месте прободения ею твердой мозговой оболочки дурального выворота корешка, полная их эмболизация невозможна. Со временем происходит расширение мелких артерий оболочки, впадение их в сегментарную спинальную вену и реканализация фистулы. В таких случаях требуется проведение открытых хирургических вмешательств. Во время эмболизации имеется также опасность проникновения эмболов в коронарное венозное сплетение спинного мозга с последующей венозной гипертензией. В этих случаях необходимо проведение последующей открытой операции [6].

Наиболее часто эмболизация дуральных АВФ заканчивается полным выключением сегментарной артерии [7, 14]. Однако из-за коллатерального перетока крови между сегментарными артериями через мышечные параспинальные ветви кровотоков в сегментарной артерии быстро восстанавливается, также как и возможность реканализации самой АВФ [8].

Микрохирургические вмешательства большинством авторов признаются более оптимальным альтернативным вмешательством, позволяющим радикально выключить спинальную дуральную АВФ, избежать повторных операций [3]. При микрохирургическом вмешательстве выключается сегментарная, ретроградно дренирующая дуральную фистулу вена. Выключение данной вены полностью исключает возможность рецидивов фистулы [2]. В то же время, учитывая, что эта вена ретроградно дренирует артериальную кровь в перимедуллярные вены, она в спинальном дренаже участия уже не принимает, и ее выключение абсолютно безопасно. Выключение сегментарной вены ни разу не сопровождалось неврологическим усугублением симптоматики [3, 5, 12].

Многие интервенционные радиологи, занимающиеся эндоваскулярным лечением дуральных АВФ,

считают преимуществом эндоваскулярного лечения минимальную инвазивность процедуры [8]. Однако, несмотря на это, эндоваскулярное лечение сопровождается большим количеством случаев с глубоким неврологическим усугублением по сравнению с открытыми микрохирургическими операциями, так как подвергаются угрозе магистральные спинальные сосуды [11]. Сторонники эндоваскулярного лечения также уверяют, что рецидив дуральной АВФ можно повторно лечить эндоваскулярно [1, 8]. Многие авторы даже не стремятся к радикальному эндоваскулярному выключению фистулы [14]. Однако такая нерадикальность и частота рецидивов фистул требуют, чтобы больным после эндоваскулярных процедур постоянно проводили МРТ-контроль и контрольное ангиографическое исследование как минимум раз в 6 месяцев в течение всей дальнейшей жизни, что ведет к огромным материальным и временным затратам [10].

**Цель работы** — анализ собственных результатов лечения спинальных дуральных АВФ.

### Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 92 больных с дуральными АВФ, оперированных в период с 1998 по 2010 г. Всем больным применили открытое микрохирургическое выключение АВФ. Ранее у 27 больных проведена трансвазальная облитерация фистулы как самостоятельный метод лечения. Однако в связи с рецидивом фистулы и прогрессированием неврологической симптоматики больных госпитализировали для проведения открытого микрохирургического вмешательства.

Для изучения эффективности проведенного лечения проводили стандартизованную оценку неврологического статуса перед вмешательствами, при выписке больного из стационара и в отдаленный период (через 4—48 мес). Полученные данные обработаны методами статистического анализа с помощью программного пакета Statistica 8 (2007 г., Stat Soft, Inc., США).

Нейровизуальную оценку проводили с помощью повторной спинальной селективной ангиографии в ранний послеоперационный период и магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной через 6, 12, 24 и 48 мес после операции.

### Результаты

#### Диагностика

По данным миелографии, выполненной 26 больным, при дуральных АВФ выявляли единичные расширенные дренирующие вены, расположенные на поверхности спинного мозга. Иногда удавалось четко определить расширение спинного мозга. При МРТ (выполненной всем больным) низкий сигнал от этих сосудов в T1- и T2-режимах свидетельствовал о высоком кровотоке в дренирующих венах. Место начала дренирующих вен, по

данным МРТ, как правило, указывало на уровень локализации фистулы (рис. 1).

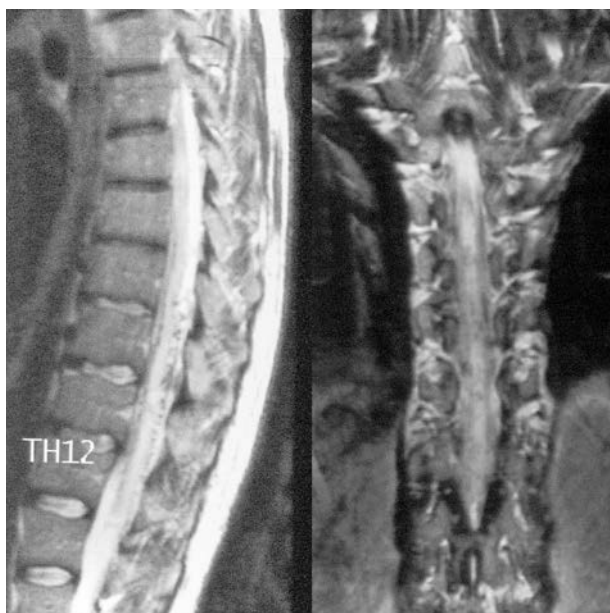
Важным МРТ-признаком было расширение и отек спинного мозга как признак хронической гипертензионной миелопатии. Вторым важным признаком являлся серпантин расширенных вен на поверхности спинного мозга (см. рис. 1).

При проведении МРТ-ангиографии удавалось увидеть расширенные перимедуллярные вены на поверхности спинного мозга, проследить ход этих вен вдоль всей передней или задней поверхности спинного мозга. Однако даже при МРТ-ангиографии не всегда удавалось визуализировать место фистулы (рис. 2).

В целом обычное МРТ-исследование было информативным скрининг-методом, который позволял заподозрить дуральную АВФ и отобрать больных для проведения спинальной селективной ангиографии.

Исчезновение отека спинного мозга, нормализация его размеров в сочетании с отсутствием серпантина расширенных вен в послеоперационный период были хорошими диагностическими МР-признаками отсутствия фистулы или ее рецидива.

При проведении спинальной селективной ангиографии (выполненной всем больным) обнаруживали фистулу, локализованную в зоне дурального выворота корешка, рентгенологически — проекционно в зоне межпозвонкового отверстия. Приток крови к фистуле происходил через радикуло-менингеальные или радикулярные артерии, отходящие от сегментарных артерий. Отличительной чертой дуральных АВФ являлось то, что радикуло-медуллярные артерии в их образовании участия



**Рис. 1.** Случай дуральной АВФ на уровне Th10. МРТ, фронтальный и сагиттальный срез. Отек и утолщение спинного мозга. Перимедуллярный конгломерат дренирующих вен

никогда не принимали. Собственно спинальные артерии не были изменены. Место шунтирования располагалось в области межпозвонкового отверстия. Дренировалась фистула ретроградно сегментарной спинальной веной в перимедуллярные вены (рис. 3). В наших наблюдениях количество питающих сосудов варьировало от 1 до 4, дренирующих вен — от 1 до 3. Дренаж в 73 случаях происходил в краниальном направлении, в 6 — в обоих направлениях, в 13 — в каудальном направлении.

### Хирургическое лечение

Открытые микрохирургические вмешательства были применены у всех больных при дуральных АВФ. Важным моментом хирургического вмешательства была скелетотопическая ориентировка, позволяющая существенно уменьшить объем операции. Для этого во время спинальной селективной ангиографии устанавливали рентгеноконтрастные метки. Хирургическое вмешательство ограни-



**Рис. 2.** Случай дуральной АВФ на уровне Th7. МРТ-ангиография, сагиттальная и фронтальная проекция. Увеличение в объеме и полнокровие всей перимедуллярной и эпидуральной венозной сети. Серпантин дорсальной перимедуллярной вены, лакунарное расширение передних перимедуллярных вен. Отек и утолщение спинного мозга

чивалось ламинэктомией 1-го (26 случаев), 2-го (31), 3-го (19) уровней в зоне расположения фистулы. В некоторых случаях его ограничивали гемиламинэктомией (10 случаев) или даже интерляминэктомией (6 случаев). Выполняли медиальную фасетэктомию на уровне расположения ретроградно дренирующей фистулы сегментарной вены. Вскрывали твердую мозговую оболочку. Выявляли дренирующие фистулы перимедуллярные вены. Исследуя спинальные корешки, выходящие из дуральных выворотов, обнаруживали расширенную, артериализированную сегментарную вену, ретроградно дренирующую фистулу. Сама фистула располагалась в листках твердой мозговой оболочки дурального выворота корешка и была местом аномального контакта расширенных радикуломенингеальных артерий со спинальными венами. Необходимости в выделении места фистулы и выключении в самом месте контакта не было. Более того, наш ранний опыт (1995—1997 гг.) показал, что выключение в месте дурального выворота сопровождается рецидивами АВФ и ликвореей вследствие сложности герметизации дурального выворота корешков.

Выключение фистулы выполняли выключением расширенной артериализированной сегментарной вены, ретроградно дренирующей фистулу. На эту вену накладывали временный аневризматический клипс и в течение 10—15 мин убеждались, что перимедуллярные вены спадаются, изменяется их окраска в сторону цианотической. Выключение сегментарной спинальной вены фистулы проводили с помощью электрокоагуляции с последующим ее пересечением. Хирургическое иссечение или коагуляцию дренирующих перимедуллярных вен не выполняли. Опыт 1995—1997 гг. показал, что выключение перимедуллярных вен в зоне фистулы всегда сопровождается неврологическим усугублением.

После эффективного выключения фистулы наб-

людали резкое уменьшение объема дренирующих вен, масс-эффект исчезал через 10—15 мин. Если шунтирующие вены после выключения фистулы не спадались, то продолжали поиск дополнительных фистул или источника ретроградного кровотока в венах. Феномен ретроградного кровотока наблюдали в шейном отделе, где кровь ретроградно поступала в перимедуллярные вены из венозной системы задней черепной ямки. Такая картина в поясничном отделе обусловлена ретроградным кровотоком в ростральном направлении из поясничной перивертебральной венозной сети. При обнаружении ретроградного кровотока накладывали клипсы на венозные коллекторы с учетом направления ретроградного кровотока.

Для оценки эффективности хирургического лечения после операции выполняли контрольное ангиографическое исследование. Отсутствие зоны шунтирования, контрастирования сегментарной спинальной артерии и перимедуллярных вен считали признаком полного выключения фистулы (рис. 4).

Для оценки клинической эффективности хирургического лечения проводили детальное стандартизованное неврологическое исследование больных до операции и после нее. Наиболее важными показателями были выраженность проводниковых двигательных и чувствительных нарушений, которые оценивали по 5-балльной шкале. Результат оценивали как «значительное улучшение» при уменьшении выраженности проводниковых двигательных и чувствительных нарушений более чем на 2 балла; как «улучшение» — при уменьшении выраженности проводниковых двигательных и чувствительных нарушений менее чем на 2 балла или положительной динамике тазовых расстройств, сегментарной чувствительности; как «без изменений» — при отсутствии неврологической динамики; как «ухудшение» — при отрицательной неврологической динамике.



**Рис. 3.** Случай дуральной АВФ на уровне L1. Контрастируется сеть радикуломенингеальных сосудов, через них кровь шунтируется в сегментарную спинальную вену, далее — в перимедуллярные вены



**Рис. 4.** Случай дуральной АВФ на уровне Th10. После селективной катетеризации Th10 сегментарного сосуда. Контрастируются сегментарная артерия, отходящая от аорты, сеть радикуломенингеальных артерий

Нами проведено изучение влияния выраженности дооперационных неврологических нарушений, структурных особенностей АВФ и характера хирургического вмешательства на динамику неврологических нарушений в послеоперационный период. Для этого полученные данные были отражены в категориальной шкале и обработаны с помощью методики корреляционного анализа. Параметрические данные (уровень моторных нарушений в баллах, количество притоков в структуре АВФ) обрабатывали с помощью корреляционного анализа по методу Пирсона, непараметрические данные (локализация АВФ, особенности дренирующих сосудов) — с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Для определения независимого влияния различных параметров на результаты хирургического лечения использованы одно- и мультилинейные регрессионные модели. Из параметров АВФ использовали количество артериальных притоков АВФ, локализацию АВФ, особенности венозных коллекторов, количество дренирующих вен. Линейный анализ проведен для изучения как независимого, так и сочетанного влияния структурных особенностей АВФ и характера хирургического вмешательства на уровень моторных нарушений до и после оперативного вмешательства.

Из 92 оперированных больных с дуральными АВФ непосредственно после операции значительное улучшение отмечено у 21 больного, улучшение — у 62, без изменений — у 9 больных. Ухудшений неврологического статуса не наблюдали.

Среди больных, которым удалось провести обследование через 12 мес после операции ( $n = 61$ ), значительное улучшение отмечено у 26 больных, улучшение — у 32, без изменений — у 3 больных. Ухудшений неврологического статуса не наблюдали.

Из 47 больных, которым удалось провести обследование через 48 мес после операции, значительное улучшение отмечено у 24 больных, улучшение — у 23. Ухудшений неврологического статуса не наблюдали.

Из 92 оперированных микрохирургически больных со спинальными дуральными АВФ ни в одном из случаев не обнаружена реканализация АВФ в ранний или отдаленный период по данным МРТ и спинальной селективной ангиографии.

Таким образом, обследование больных в отдаленный период четко продемонстрировало стабильную тенденцию к положительной динамике и продолжающийся регресс неврологической симптоматики.

С помощью метода ранговой корреляции Спирмена ( $p = 0,00014$ ) и корреляции Пирсона обнаружена ( $p < 0,0001$ ) прямая корреляция между выраженностью проводниковых неврологических нарушений у больных в дооперационный период и количеством притоков в структуре АВФ. Выявлена корреляция уровня проводниковых неврологичес-

ких нарушений с размерами дренирующих коллекторов ( $p < 0,0001$ ).

В линейной регрессионной модели в качестве зависимого фактора использовали выраженность проводниковых неврологических нарушений до и после операции, а в качестве независимых факторов — количество притоков, локализацию АВФ, особенности дренирования. Это позволило установить взаимосвязь независимых факторов с динамикой неврологических нарушений в послеоперационный период. Так, в однолинейной модели прогностическое значение количества притоков и влияние этого фактора на уровень проводниковых неврологических нарушений (как до операции, так и после нее) было высоким ( $R^2 = 0,75$ ). Высока также прогностическая значимость объема венозного дренажа для выраженности проводниковых нарушений ( $R^2 = 0,61$ ). Прогностическое значение влияния количества притоков в структуре АВФ на особенности венозного дренирования было большим ( $R^2 = 0,70$ ). Выявлена убедительная прогностическая значимость линейной модели влияния уровня неврологических нарушений в дооперационный период на таковые после операции ( $R^2 = 0,80$ ).

Обнаружена высокая прогностическая значимость модели сочетанного влияния количества притоков, особенностей венозного оттока, размеров дренажных вен, локализации АВФ на уровень проводниковых неврологических нарушений как до, так и после операции ( $R^2 = 0,63$  и  $R^2 = 0,73$  соответственно).

### Выводы

Таким образом, результат лечения спинальных дуральных АВФ целиком зависит от полноты и адекватности выключения патологического соустья между питающей артерией и перимедуллярной веной, что безопасно и радикально возможно провести только с помощью микрохирургического лечения. Микрохирургические вмешательства, по нашим данным, практически не требуют МРТ и ангиографического контроля, также как и повторно неврологического обследования.

Леченные эндоваскулярно дуральные АВФ часто реканализуются, что ведет к рецидиву и дальнейшему прогрессированию клинической неврологической симптоматики, что подтвердило наше исследование.

При эмболизации дуральных АВФ важна оценка функциональной значимости питающего сосуда. Если передняя спинальная артерия получает кровоснабжение из той же сегментарной артерии, что и радикуломенингеальные притоки дуральной АВФ, это является противопоказанием к эмболизации. При решении вопроса об эмболизации должна учитываться возможность селективной катетеризации притока.

## Литература

1. Aghakhani N., Parker F., David P. et al. Curable cause of paraplegia: spinal dural arteriovenous fistulae // *Stroke*.— 2008.— Vol. 39 (10).— P. 2756—2759.
2. Colby G.P., Coon A.L., Sciubba D.M. et al. Intraoperative indocyanine green angiography for obliteration of a spinal dural arteriovenous fistula // *J. Neurosurg. Spine*.— 2009.— Vol. 11 (6).— P. 705—709.
3. da Costa L., Dehdashti A.R., terBrugge K.G. Spinal cord vascular shunts: spinal cord vascular malformations and dural arteriovenous fistulas // *Neurosurg. Focus*.— 2009.— Vol. (1).— P. E6.
4. Dehdashti A.R., Da Costa L.B., terBrugge K.G. et al. Overview of the current role of endovascular and surgical treatment in spinal dural arteriovenous fistulas // *Neurosurg. Focus*.— 2009.— Vol. 26 (1).— P. E8.
5. Diaz Day J. Minimally invasive surgical closure of a spinal dural arteriovenous fistula // *Minim. Invasive Neurosurg*.— 2008.— Vol. 51 (3).— P. 183—186.
6. Geibprasert S., Pongpech S., Jiarakongmun P., Krings T. Cervical spine dural arteriovenous fistula presenting with congestive myelopathy of the conus // *J. Neurosurg. Spine*.— 2009.— Vol. 11 (4).— P. 427—431.
7. Hessler C., Regelsberger J., Grzyska U. et al. Therapeutic clues in spinal dural arteriovenous fistulas — a 30 year experience of 156 cases // *Cen. Eur. Neurosurg*.— 2010.— Vol. 71 (1).— P. 8—12.
8. Krings T., Geibprasert S. Spinal dural arteriovenous fistulas // *Am. J. Neuroradiol.*— 2009.— Vol. 30 (4).— P. 639—648.
9. Krings T., Thron A.K., Geibprasert S. et al. Endovascular management of spinal vascular malformations // *Neurosurg. Rev.*— 2010.— Vol. 33 (1).— P. 1—9.
10. Lad S.P., Santarelli J.G., Patil C.G. et al. National trends in spinal arteriovenous malformations // *Neurosurg. Focus*.— 2009.— Vol. 26 (1).— P. 1—5.
11. Marquardt G., Berkefeld J., Seifert V., Gerlach R. Preoperative coil marking to facilitate intraoperative localization of spinal dural arteriovenous fistulas // *Eur. Spine J.*— 2009.— Vol. 18 (8).— P. 1117—1120.
12. Prieto R., Pascual J.M., Gutierrez R., Santos E. Recovery from paraplegia after the treatment of spinal dural arteriovenous fistula: case report and review of the literature // *Acta Neurochir. (Wien)*.— 2009.— Vol. 151 (11).— P. 1385—1397.
13. Shedid D., Podichetty V.K. Common origin of the artery of Adamkiewicz and a posterior spinal artery with a spinal dural arteriovenous fistula: a case report // *Br. J. Neurosurg*.— 2009.— 4.— P. 1—4.
14. Sivakumar W., Zada G., Yashar P. et al. Endovascular management of spinal dural arteriovenous fistulas. A review // *Neurosurg. Focus*.— 2009.— Vol. 26 (5).— P. E15.

Є.І. СЛИНЬКО, В.О. ХОНДА

## Дуральні артеріовенозні фістули спинного мозку — різновид судинної спінальної мієлопатії. Хірургічне лікування

Проаналізовано результати лікування 92 хворих, оперованих в період 1998—2010 рр. з приводу дуральних артеріовенозних фістул (АВФ). В усіх хворих здійснено відкрите мікрохірургічне вимкнення АВФ. Раніше у 27 хворих застосовано ендовазальну облітерацію АВФ як самостійний метод лікування. Однак у зв'язку з виникненням рецидиву і прогресуванням неврологічних симптомів хворих госпіталізовано для виконання відкритого мікрохірургічного втручання. Для вивчення ефективності лікування проведено стандартизовану оцінку неврологічного статусу перед втручанням, при виписуванні хворого зі стаціонару, а також у віддалений період (через 4—48 міс). Безпосередньо після операції значне поліпшення відзначено у 21 хворого, поліпшення — у 62, без змін — у 9, випадків погіршення неврологічного статусу не було. Результат лікування спінальних дуральних АВФ залежить від повноти та адекватності усунення патологічного з'єднання між живлячою артерією і перимедулярною веною, що безпечно і радикально можливо здійснити лише за допомогою мікрохірургічного втручання.

**Ключові слова:** спінальна артеріовенозна мальформація, дуральна фістула, хірургічне лікування.

Ye.I. SLYNKO, V.A. KHONDA

## Spinal dural arteriovenous fistulas — a type of vascular spinal myelopathy. Surgical treatment

92 patients with dural arteriovenous fistulas (AVF), operated from 1998 to 2010, were under observation. Open microsurgical AVF switch-off was performed in all these patients. Before that AVF endovascular obliteration was used at 27 patients as an independent treatment method. However, because of AVF recurrence and neurologic symptoms progression patients were hospitalized for open microsurgical operation performing. To study treatment effectiveness we used the standardized assessment of neurological status before operation and before patient's discharging from the hospital, and also in remote period (4–48 months later). After surgery significant improvement was observed at 21 patients, improvement — at 62 patients, no changes — at 9, there was no neurological status worsening. AVF treatment results depend on the completeness and adequacy of pathological anastomosis between feeding artery and drain vein switching-off that can be performed safely and radically only using microsurgical treatment.

**Key words:** spinal arteriovenous malformation, dural fistula, surgical treatment.



С.Г. БУРЧИНСКИЙ

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарёва  
АМН Украины», Киев

## Нейропротекторы нового поколения в современной неврологии: от фармакологии к фармакотерапии

Рассмотрены современные взгляды на проблему нейропротекции в неврологической практике. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимального фармакологического инструмента отмеченной стратегии. Особое внимание уделено механизмам действия и особенностям клинического применения препарата Сомаксон (цитиколин) — средству с уникальными клиничко-фармакологическими свойствами, которые позволяют реализовать стратегию патогенетически обоснованной нейропротекторной фармакотерапии при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения и других формах патологии головного мозга. Детально рассмотрены клиническая эффективность Сомаксона, его характеристики безопасности и рекомендации относительно практического применения препарата.

**Ключевые слова:** нейропротекция, нарушение мозгового кровообращения, Сомаксон.

На современном этапе развития медицины проблема неврологической патологии как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения сохраняет свою актуальность. Важную роль в структуре заболеваний центральной нервной системы играют сосудистые поражения — как острые, так и хронические. В структуре форм сердечно-сосудистых заболеваний доля цереброваскулярной патологии — 30—50 %. Распространенность инсультов в разных странах в среднем составляет от 150 до 200 случаев на 100 тыс. населения [10, 39], причем в последние годы этот показатель имеет четкую тенденцию к росту. В Украине регистрируют около 100—120 тыс. инсультов ежегодно, при этом показатель смертности от данной патологии превышает в 2,5 раза аналогичные показатели в странах Западной Европы и США и составляет 91,3 случая на 100 тыс. населения, причем ишемический инсульт занимает первое место (44 %) в структуре смертности от цереброваскулярной патологии [9].

В последние годы, благодаря применению методов нейровизуализации структурно-функциональных особенностей сосудистой системы мозга

(позитронно-эмиссионная, магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография), новых биохимических методов и т. д., появились новые данные о патофизиологии острой церебральной ишемии, которые изменили взгляды на стратегию и тактику ведения больных острым ишемическим инсультом (ИИ) [5, 6, 30]. Наибольшее влияние оказали концепции «ишемической полутени» и «окна терапевтических возможностей». В свете данных концепций особенно возросла роль неотложных мероприятий (прежде всего, фармакологической коррекции), воздействующих на основные патофизиологические и нейрохимические механизмы ИИ в первые часы его развития.

Ведущими направлениями специфической фармакотерапии острой стадии ИИ являются: 1) реперфузия (тромболитики, антикоагулянты, антиагреганты, вазодилататоры), 2) нейропротекция. На последней следует остановиться более подробно.

При поиске эффективных инструментов коррекции как ИИ, так и хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК), нередко упускают из виду или не в полной мере учитывают сложный, многозвеньевой, интегральный характер двух

ключевых факторов патогенеза данных форм патологии: ишемии и возраста.

Чрезвычайно важно, что сама по себе ишемия головного мозга является всего лишь пусковым фактором развития многообразного комплекса патобиохимических реакций, нередко косвенно связанных с гипоксией и в то же время фатальных с точки зрения их роли в процессах дегенерации и гибели нейронов в результате нарушений мозгового кровообращения. Из этого следует важный практический вывод: фармакотерапевтическое воздействие при любой форме ишемического поражения мозга должно быть направлено не только на восстановление нормального кровотока в пораженном участке, но и на устранение (или ослабление) «ишемического каскада», то есть комплекса нейрометаболических, нейромедиаторных, нейротрофических и других реакций, непосредственно определяющих развитие дегенеративно-деструктивных изменений в нейронах. Это касается не только ИИ, для которого концепция «ишемического каскада» достаточно хорошо разработана, но и транзиторных ишемических атак, при которых отмеченный «каскад» может развиваться в «усеченном» виде, а также ХНМК [1].

С другой стороны, абсолютно необходимым условием разработки и внедрения в практику адекватных средств и методов фармакотерапии сосудистой и нейродегенеративной патологии ЦНС является оценка роли возрастных физиологических изменений сосудов, нейронов, нейромедиаторных систем при старении как фундамента развития тех или иных патологических процессов в мозге, позволяющих характеризовать их как возраст-зависимые заболевания. Именно такими заболеваниями являются все формы ХНМК (и в определенной мере инсульты), деменции, болезнь Паркинсона и др. Поэтому фармакотерапия упомянутых нозологических форм может быть успешной только при применении лекарственных средств, воздействующих на фундаментальные механизмы старения мозга, неразрывно связанные с патогенетическими механизмами формирования той или иной патологии [3, 12].

В настоящее время общепринятой является концепция, согласно которой необходимое условие эффективности лекарственной терапии сосудистых и нейродегенеративных заболеваний ЦНС — применение препаратов, обладающих нейро- и геропротекторным потенциалом [3, 33].

Важнейшими звеньями реализации направленного нейропротекторного действия с помощью фармакологических средств можно считать:

- 1) нейромедиаторное;
- 2) мембраностабилизирующее;
- 3) нейрометаболическое;
- 4) антиоксидантное;
- 5) антиапоптозное;
- 6) белоксинтетическое;

7) нейротрофическое;

8) вазотропное.

Комплексное мультимодальное нейропротекторное действие является наиболее привлекательным, но, к сожалению, труднодостижимым с точки зрения клинической практики.

В настоящее время накоплен значительный клинический опыт применения при ИИ различных нейропротекторов (антиглутаматергические вещества пре- и постсинаптического типа действия, блокаторы кальциевых каналов, антиоксиданты, антигипоксанты, ноотропы, нейропептиды, нейротрофические вещества, блокаторы клеточной адгезии, антагонисты провоспалительных цитокинов и т. д.). Вместе с тем, до последнего времени отсутствовали убедительные и неоспоримые доказательства клинической эффективности нейропротекторной фармакотерапии в острой стадии ИИ [4, 16, 30]. В большинстве случаев затруднена оценка эффективности нейропротекции при ХНМК — как в силу сложностей и разночтений при выборе критериев эффективности, так и из-за значительных отличий в методологии и форматах исследований. Все это обусловило не всегда оправданный пессимизм по поводу возможностей нейропротекторной терапии, прежде всего, при ИИ, и скептический взгляд на перспективы дальнейших исследований в данном направлении, особенно по сравнению с методами тромболизиса.

Хотя во многих случаях неудачи нейропротекции в клинической практике можно отнести к недостаткам или ошибкам в дизайне исследований [4], следует признать, что одной из ведущих причин недостаточной эффективности данной лечебной стратегии является выбор неадекватного инструмента ее реализации, то есть конкретного лекарственного средства.

В значительной степени это связано с тем обстоятельством, что до недавнего времени в практической неврологии по сути отсутствовали препараты с «универсальным» нейропротекторным эффектом, позволяющим широко применять их при разных заболеваниях ЦНС. Во многом это объясняется тем, что большинство современных нейрофармакологических средств являются, в первую очередь, препаратами нейромедиаторного либо вазотропного типа действия с косвенным влиянием на структурно-функциональные характеристики нейрональных мембран, ионный транспорт, процессы энергетического метаболизма и т. д. Исключением является ряд ноотропных средств, сочетающих в своем спектре действия нейромедиаторные, нейрометаболические и в большинстве случаев также вазотропные эффекты. Однако неспецифичность действия большинства классических ноотропных средств на важнейшие нейрохимические параметры функционирования ЦНС, а также на сосудистую стенку и процессы гемодинамики во многих случа-

ях затрудняє оцінку їх ефективності, наприклад, при інсультах, а також в рамках комплексної терапії нейродегенеративної патології. Поєднанням новим, але дуже перспективним напрямком нейротекції слід вважати розробку та впровадження в практику препаратів з цільовим впливом на ключові ланки процесу нейродегенерації судинної, травматичної, токсичної та іншої етіології. Одним з таких препаратів, ознаменований новим етапом у розвитку нейро- та геропротекції, є цитиколін.

Цитиколін — препарат у багатьох відношеннях унікальний як з точки зору фармакологічних властивостей, так і в плані клінічних можливостей. Він є мононуклеотидом (холінцитидиндифосфатом) і складається з двох біологічно активних речовин — природних метаболітів — цитидину та холіну, звідси його хімічне називається CDP-холін.

Даний препарат — природний метаболіт біохімічних процесів в організмі, тобто не є чужорідним хімічним сполученням — ксенобіотиком, як більшість лікарських засобів.

При екзогенному введенні біодоступність цитиколіну становить близько 100%. В організмі він розпадається на цитидин та холін, які з системного кровотоку проникають через гематоенцефалічний бар'єр в мозок, де з них ресинтезується цитиколін-5-дифосфохолін — один з найважливіших компонентів біологічних реакцій в організмі, зокрема: 1) синтез фосфоліпідів нейронних мембран, 2) синтез ацетилхоліну, 3) окислення бетаїну — ведучого донатора метильних груп в енергетичних реакціях в ЦНС.

Цитиколін поєднує в своєму спектрі дії нейромедіаторні та нейрорегуляторні ефекти. Найважливішим з них є активація біосинтезу мембранних фосфоліпідів нейронів мозку, зокрема, фосфатидилхоліну [34].

Роль фосфоліпідів в головному мозку дуже велика. Вони формують структурно-функціональну основу нейронних мембран, забезпечують діяльність нервових клітин та мозку в цілому (підтримання іонного балансу та активності мембранозв'язаних ферментів, забезпечення проведення нервового імпульсу та ін.). При ішемії або травмі головного мозку, токсичному впливі, а також при фізіологічному старінні спостерігається зниження вмісту фосфоліпідів в мозку, причому лімітуючими ланками в цьому процесі є ослаблення біосинтезу, а також посилення деградації фосфатидилхоліну за рахунок активації ведучого ферменту катаболізму фосфоліпідів — фосфоліпази A<sub>2</sub> [14]. Сьогодні цей механізм розглядають як один з ведучих нейрохімічних механізмів старіння мозку та основний компонент ураження нейронів при різних формах це-

реброваскулярної патології [15, 34], однак ні один з широко використовуваних в неврології препаратів не має здатності безпосередньо впливати на даний процес.

Відомо, що ішемія та гіпоксія сприяють: 1) ослабленню біосинтезу глутатіону та активації вільнорадикальних процесів; 2) підвищенню активності провоспалительних цитокінів — фактора некрозу опухолей  $\alpha$  та інтерлейкіну-1, в свою чергу, активують фосфоліпазу A<sub>2</sub> та руйнування мембранних фосфоліпідів; 3) ослабленню активності Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы та порушенням іонного гомеостазу [25, 29]. В умовах ішемії значно зменшується фізіологічний механізм синтезу ендogenous CDP-холіну за рахунок порушення енергетичного метаболізму та дефіциту макроергічних сполучень [34, 35]. Розвиток всіх згаданих деструктивних процесів прямо корелює з тривалістю ішемії, тобто при несвоєчасній корекції деструкція структурно-функціональних компонентів нейронних мембран стає незворотною.

Поєднанням особливим інтересом є ефекти цитиколіну як універсального мембранопротектора, не маючого аналогів в клінічній практиці. Під впливом цитиколіну забезпечується:

- а) підтримання нормального рівня кардіоліпідів (основний компонент мітохондріальних мембран) та сфінгомієліну;
- б) активація біосинтезу фосфатидилхоліну;
- в) стимуляція синтезу глутатіону та ослаблення процесів пероксидації ліпідів (антиоксидантний ефект);
- г) нормалізація активності Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы;
- д) ослаблення активності фосфоліпази A<sub>2</sub>;
- е) активація енергетичних процесів в нейронах;
- ж) активація нейронних мітохондріальних цитохромоксидаз (нормалізація процесів тканевого дихання) [2, 11].

Нещодавно виявлено, що одним з механізмів дії цитиколіну є також профілактика розвитку феномену ексайтотоксичності, зокрема, блокада викликані ішемією активації выброса глутамату, що грає ведучу роль в деструкції нейронних мембран та розвитку процесів апоптозу [15, 28]. Крім того, цитиколін стимулює зворотний захват глутамату, тобто має комплексний різносторонній вплив, спрямований на зниження активної синаптичної концентрації даного медіатора. Відомі ефекти в відношенні глутамату безпосередньо корелюють з зменшенням розміру ураженої ішемією в мозку та підвищенням рівня АТФ в корі та стріатумі під впливом цитиколіну [15].

В цілому ефекти цитиколіну спрямовані на припинення ведучих ланок «ішемічного каскаду» та збереження нейронів в зоні пенумбри, то

есть на блокаду основного механизма развития гибели нейронов и формирования неврологического дефицита.

Несмотря на многообразие вышеописанных эффектов, они представляют собой только часть фармакологического спектра цитиколина. Не менее значимыми представляются и такие нейромедиаторные механизмы его действия, как холин- и дофаминергические.

Поскольку холин является предшественником ацетилхолина в процессе его биосинтеза, то естественно предположить возможность стимуляции холинергических процессов в мозге под влиянием цитиколина, особенно в условиях ослабления холинергической нейромедиации.

Не менее актуальным в исследовании нейро- и геропротекторных возможностей цитиколина стало установление его дофаминергических свойств, в частности, способности активировать дофаминергические процессы в мозге путем стимуляции ключевого фермента биосинтеза дофамина — тирозингидроксилазы [34]. Особенно существенно повышалась концентрация дофамина в стриатуме, что напрямую связано с интересом к данному препарату как к потенциальному инструменту фармакотерапии болезни Паркинсона. Дефицит дофамина рассматривается как ведущий нейромедиаторный механизм старения мозга, а болезнь Паркинсона — как классическая возраст-зависимая патология [8].

Большое значение имеет прямой нейропластический эффект цитиколина, то есть способность активировать образование новых межнейронных контактов за счет роста дендритов пирамидальных нейронов коры в зоне ишемии [27] — уникального нейропротекторного механизма, играющего важную роль в восстановлении функций мозга при ишемическом инсульте.

Еще одним существенным аспектом действия цитиколина является наличие у него свойств антиагреганта, то есть способности уменьшать агрегацию тромбоцитов — важнейшего компонента развития ишемического поражения головного мозга [31]. И хотя детальные механизмы этого эффекта остаются недостаточно выясненными, подобное действие цитиколина дает ему дополнительное преимущество в терапии цереброваскулярной патологии.

Таким образом, цитиколин является принципиально новым препаратом — нейропротектором широкого спектра действия, что определяет его клинические возможности и перспективы [21, 35].

На сегодняшний день цитиколин согласно результатам проведенных многочисленных клинических исследований различного формата (мультицентровые, рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые) оказался эффективным инструментом фармакотерапии разных форм патологии головного мозга.

В Западной Европе, США и Японии история клинического изучения цитиколина насчитывает уже более 30 лет. За это время в его клинических исследованиях приняло участие более 11 тыс. здоровых добровольцев и пациентов с инсультом, хроническими нарушениями мозгового кровообращения, когнитивными нарушениями различной этиологии и болезнью Паркинсона [11, 35].

Наибольший опыт накоплен по применению данного препарата в лечении различных форм цереброваскулярной патологии.

Цитиколин в настоящее время рассматривается как важный компонент комплексной терапии острой стадии ишемического инсульта [6, 21, 35]. На первом этапе исследований применяли внутривенную инфузию препарата в дозах 750—1000 мг/сут в первые 48 ч развития инсульта и далее на протяжении 14—30 суток. Эффективность препарата оценивали по окончании 2—3 нед лечения. В одном из исследований общее улучшение клинического состояния через 2 нед терапии цитиколином отмечено у 54 % пациентов, в то время как в группе плацебо этот показатель составил 29 % [21]. В другом исследовании через 3 нед терапии в группе пациентов, получавших цитиколин, зафиксировано улучшение неврологических функций по шкале NIHSS на 9,3 балла (на 8,0 балла при стандартной терапии), а по шкале MMSE — на 10,6 балла (на 2,7 балла при стандартной терапии) [6]. По результатам проведенных исследований, цитиколин по сравнению с плацебо также существенно улучшал такие клинические параметры, как моторный дефицит (особенно при гемиплегии), артериальное давление, способствовал восстановлению двигательных функций и ходьбы, нормализовал ЭЭГ-показатели и результаты психометрических тестов [19, 32], то есть оказывал комплексное, разностороннее нормализующее воздействие на различные аспекты жизнедеятельности мозга при острой ишемии. В более поздних исследованиях установлена адекватная эффективность дозы 500 мг/сут, однако курс лечения составлял 6 нед [20]. В рамках сравнительного исследования эффективности цитиколина и традиционной терапии в острый период инсульта (курс лечения 10 дней) показатели различных шкал, характеризующих состояние пациента (Glasgow Coma Scale, Matthew Scale, Barthel Scale и др.), после окончания терапии были существенно выше в группе больных, получавших цитиколин [34]. Например, при оценке по шкале Рэнкина (группа цитиколина — показатель после лечения 2,5 балла, в группе плацебо — 3,1 балла) в упомянутом исследовании именно доза 500 мг оказалась наиболее эффективной. При этом во всех исследованиях отмечены высокие показатели безопасности и переносимости лечения, практически полное отсутствие побочных эффектов.

С помощью метода ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) выявлено прямое влияние цитиколина на уменьшение объема пораженного участка мозга, четко коррелирующее со степенью клинического улучшения [38].

При проведении обширного метаанализа применения оральной формы цитиколина в лечении острого ишемического инсульта была подтверждена достоверная способность препарата увеличивать вероятность полного выздоровления, а также наибольшая эффективность дозы препарата 2000 мг/сут, при этом показатели безопасности цитиколина были сопоставимы с таковыми плацебо [5, 11, 22].

Учитывая отсутствие до настоящего времени другого нейропротекторного препарата с доказанной первичной эффективностью при остром инсульте, цитиколин можно рассматривать как новый этап в фармакотерапии острой ишемии головного мозга. Особенно важны полученные данные о потенцировании цитиколином действия других препаратов, применяемых при данной патологии, в частности тромболитиков, антиагрегантов и нейротрофических средств [17, 32], что еще больше повышает ценность цитиколина в ангионеврологии.

Еще одной областью клинической медицины, в которой целесообразность применения цитиколина была доказана в ряде исследований, являются ХНМК с психоорганическим синдромом и деменции различного генеза (сосудистые, болезнь Альцгеймера). Цитиколин продемонстрировал высокую эффективность как инструмент коррекции когнитивных нарушений при упомянутых формах патологии, тесно связанных с возрастными изменениями мозга [37]. Так, в упомянутом исследовании при 3-недельном курсе лечения цитиколином прирост баллов по результатам логического теста Стэнфорда—Беннета составил 60 %, а теста памяти Болла — 120 %, что является очень высоким показателем. Важными с клинической точки зрения представляются выявленные у данного препарата свойства улучшать память, ориентацию и способность к обучению, повышать общительность и уровень самооценки, что благоприятно влияет на интегральный показатель качества жизни, о чем свидетельствуют показатели шкал Sandoz (SCAG) и Mini Mental (MMSE) при сосудистых деменциях и болезни Альцгеймера [34, 35]. Например, показатели шкалы SCAG у пациентов, получавших цитиколин в течение 5 нед, улучшились на 80 %, а в группе, получавшей стандартную терапию, — на 73 % (различие достоверно) [34]. При этом эффективные дозы цитиколина составляли 300—600 мг/сут, а курс лечения — от 20 дней до 2 мес.

Доказанное улучшение когнитивных функций у таких больных под влиянием цитиколина можно рассматривать как рекомендацию относительно включения данного препарата в схемы лечения

деменций различного генеза, однако целесообразность упомянутой терапии следует считать доказанной только на ранних стадиях развития дементного процесса.

Необходимо отметить выраженный благоприятный эффект цитиколина (1000—2000 мг/сут) в отношении различных параметров памяти и внимания (улучшение на 5—7 баллов по шкале MMSE) у пожилых людей независимо от нозологической формы, то есть влияние на собственно возрастные изменения когнитивных функций [36]. Этот факт подтверждает наличие у данного препарата истинного геропротекторного эффекта и позволяет обосновать возможность фармакопрофилактического применения данного препарата в старости при наличии проявлений мягкого когнитивного снижения.

Еще одной формой нейродегенеративной возраст-зависимой патологии, при которой накоплен положительный опыт применения цитиколина, является болезнь Паркинсона. Цитиколин в виде монотерапии (600 мг/сут в течение 20 дней) оказался инструментом коррекции основных симптомов данной патологии — брадикинезии (в большей степени), ригидности и тремора (в меньшей степени) [24]. Кроме того, включение цитиколина в состав комплексной терапии болезни Паркинсона позволяет вдвое снизить необходимую дозу L-DOPA и, соответственно, минимизировать побочные эффекты заместительной L-DOPA-терапии, а на ранних стадиях заболевания — существенно отсрочить назначение L-DOPA [11, 13]. Наконец, цитиколин существенно улучшает когнитивные функции, страдающие при болезни Паркинсона, и замедляет развитие когнитивного дефицита.

Учитывая тот факт, что адекватная нейропротекторная терапия болезни Паркинсона, наряду с применением L-DOPA и агонистов дофаминовых рецепторов, рассматривается как важнейший компонент комплексной лечебной стратегии при данном заболевании [8], имеются все основания для широкого включения цитиколина в схемы лечения болезни Паркинсона.

Как уже упоминалось, в клинической практике применение цитиколина характеризуется благоприятными параметрами безопасности, обусловленными тем обстоятельством, что данный препарат не является ксенобиотиком, а содержит природные физиологически активные вещества, являющиеся компонентами естественных метаболических процессов в организме. Цитиколин не вызывает каких-либо системных холинергических реакций даже при длительном приеме в больших дозах. Из побочных эффектов изредка (в 3—5 % случаев) выявляются небольшие диспепсические расстройства, слабость, легкая гипотензия [34, 35]. В рамках достаточно большого клинического опыта применения цитиколина не зафиксировано случа-

ев отказа от лечения в связи с непереносимостью или развитием побочных эффектов, что свидетельствует о высокой степени комплайенса при лечении данным препаратом.

Основными преимуществами цитиколина как инструмента нейропротекторной фармакотерапии являются:

1) это естественный метаболит природных физиологических реакций организма, что позволяет сочетать высокую эффективность и безопасность в процессе лечения;

2) наличие комплексного разностороннего механизма действия, обеспечивающего реализацию всех основных компонентов нейропротекторного эффекта;

3) уникальное сочетание клеточных и системных механизмов действия;

4) наличие непосредственного геропротекторного эффекта, позволяющего целенаправленно влиять на фундаментальные механизмы старения мозга и развития возраст-зависимой патологии;

5) доказанная эффективность при основных формах цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии;

6) целесообразность применения в качестве средства фармакопрофилактики развития патологии ЦНС у лиц пожилого и старческого возраста;

7) высокий уровень безопасности (минимальное количество побочных эффектов, отсутствие серьезных побочных эффектов).

Из препаратов цитиколина, представленных на фармакологическом рынке Украины, особого упоминания заслуживает новый препарат Сомаксон производства компании Миля Хелскере Лтд. (Ве-

ликобритания), выпускаемый в двух формах: раствор для инъекций (ампулы по 2 мл и 4 мл; 1 мл содержит 250 мг цитиколина) и таблетки (содержат по 500 мг и 1000 мг цитиколина). Подобное разнообразие лекарственных и дозовых форм позволяет: 1) максимально индивидуализировать лечение в зависимости от диагноза, анамнеза, состояния больного, особенностей сопутствующей фармакотерапии; 2) эффективно комбинировать различные дозовые режимы и схемы; 3) обеспечивать комплайенс в процессе лечения. Особенно следует подчеркнуть возможность с помощью Сомаксона поэтапной фармакотерапии у пациентов с ургентной патологией, предусматривающей переход от инъекционной формы введения препарата в острой фазе заболевания к пероральному приему в восстановительный и реабилитационный период.

Сомаксон выпускается в полном соответствии с европейскими критериями качества. Он является одним из наиболее доступных препаратов цитиколина в Украине, что способствует его широкому внедрению в отечественную клиническую практику.

Таким образом, цитиколин представляет собой нейропротектор «нового поколения», обладающий также геропротекторными свойствами, завоевавший широкую популярность во многих странах мира и, по сути, не имеющий фармакологических аналогов среди нейротропных средств. Дальнейшее расширение клинической базы исследований возможностей цитиколина (Сомаксона) позволит оптимизировать терапию ведущих форм неврологической патологии и открыть новые перспективы стратегии нейропротекции в отечественной медицине.

## Литература

- Бурчинский С.Г. Новые подходы к нейрометаболической и вазотропной фармакотерапии патологии центральной нервной системы // Журн. практ. лікаря.— 2005.— № 5.— С. 42—45.
- Бурчинский С.Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности // Укр. неврол. журн.— 2007.— № 3.— С. 65—70.
- Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия // Therapia.— 2008.— № 2.— С. 53—56.
- Гуляев Д.В. Нейрозащитное лечение при инсульте: реалии и перспективы // Therapia.— 2007.— № 2.— С. 47—51.
- Елисеев Е.В., Кориюкова И.В., Румянцева С.А. и др. Комплексная нейропротекция у больных с сосудистой патологией мозга // Міжнар. неврол. журн.— 2008.— № 6.— С. 109—113.
- Зозуля І.С. Нейропротекторна терапія цераксоном у гострому періоді ішемічного інсульту // Міжнар. неврол. журн.— 2008.— № 5.— С. 47—50.
- Зозуля Т.В., Грачева Т.В. Динамика и прогноз заболеваемости психическими расстройствами лиц старшего возраста // Журн. невропатол. психиат.— 2001.— № 3.— С. 37—41.
- Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. Болезнь Паркинсона.— М.: Медицина, 2002.— 336 с.
- Мищенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // НейроNews.— 2008.— № 3 — С. 76—77.
- Мищенко Т.С., Здесенко І.В., Коленко О.І. та ін. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні // Укр. вісн. психоневрол.— 2005.— Т. 13, вип. 1.— С. 23—27.
- Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Нейропротекция — стратегическое направление в лечении ишемического инсульта // Рус. мед. журн.— 2010.— Т.18, № 8.— С. 441—444.
- Старение мозга.— Л.: Наука, 1991.— 277 с.
- Acosta J., Nombela M., Palao A. et al. Multicentre trial: treatment of Parkinson's disease with CDP-choline (citicoline) // New Trends in Clinical Neuropharmacology: Calcium antagonists, Acute Neurology, Headache and Movement Disorders.— London: John Libbey&Co, 1988.— P. 289—296.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem.— 2002.— Vol. 80.— P. 12—23.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochem. Res.— 2005.— Vol. 30.— P. 15—23.
- Alonso de Lecinana M., Diez-Tejedor E., Gutierrez M. et al. New goals in ischemic stroke therapy: the experimental approach — harmonizing science with practice // Cerebrovasc. Dis.— 2005.— Vol. 20, suppl. 2.— P. 159—168.
- Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model // Stroke.— 1999.— Vol. 30.— P. 1464—1471.
- Bruhwyler J., Liegeois J.F., Geczy J. Facilitatory effects of chronically administered citicoline on learning and memory processes in

- the dog // Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat.— 1998.— Vol. 22.— P. 115—128.
19. Chinchilla A., Lopez-Ibor J.J., Vega M. et al. CDP-collina en la evolucion de las funciones mentales en el síndrome de abstinencia alcoholica // Psiquiat. Biol.— 1995.— Vol. 2.— P. 171—175.
  20. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // Stroke.— 1999.— Vol. 30.— P. 2592—2597.
  21. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunctions in the elderly: a review of the literature // Alternative Med. Rev.— 2004.— Vol. 9.— P. 17—31.
  22. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke.— 2002.— Vol. 33.— P. 2850—2857.
  23. Doody R.S., Stevens J.C., Beck C. et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review) // Neurology.— 2001.— Vol. 56.— P. 1154—1166.
  24. Eberhardt R., Birbamer G., Gerstenbrand F. et al. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // Clin. Ther.— 1990.— Vol. 12.— P. 489—495.
  25. Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders // Chem. Phys. Lipids.— 2000.— Vol. 106.— P. 1—29.
  26. Guillen F., Buendia C., Herrera J.A. CDP-choline in the treatment of acute ischemic stroke // Proc. 5th Meet. Eur. Neurol. Soc. (Munich, Germany, June 17—21, 1995).— P. 198.
  27. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // Neurobiol. Dis.— 2005.— Vol. 18.— P. 336—345.
  28. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. Длительная терапия ЦДФ-холином способствует функциональному восстановлению и увеличивает пластичность нейронов после инсульта // Міжнар. неврол. журн.— 2009.— № 1.— С. 9—17.
  29. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids // J. Neural Transm.— 2000.— Vol. 107.— P. 1027—1063.
  30. Labiche L.A., Grotta J.C. Clinical trials for cytoprotection in stroke // Neuro Rx.— 2004.— Vol. 1.— P. 46—70.
  31. Masi I., Giani E., Galli C. Effects of CDP-choline on platelet aggregation and the antiaggregatory activity of arterial wall in the rat // Pharmacol. Res. Commun.— 1986.— Vol. 18.— P. 273—281.
  32. Schabitz W.R., Li F., Irie K. et al. Synergistic effects of a combination of low-doses basic fibroblast growth factor and citicoline after temporary experimental focal ischemia // Stroke.— 1999.— Vol. 30.— P. 427—432.
  33. Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. Textbook of Psychopharmacology.— Washington: Am. Psychiat. Ass., 1998.— 732 p.
  34. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // Methods & Find. Exp. Clin. Pharmacol.— 2002.— Vol. 24, suppl. B.— P. 1—53.
  35. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review. 2006 update // Methods & Find. Exp. Clin. Pharmacol.— 2006.— Suppl. B.— P. 1—56.
  36. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Citicoline improves verbal memory in aging // Arch. Neurol.— 1996.— Vol. 53.— P. 441—448.
  37. Suryani L.K., Adnjana T.A.K., Jensen G.D. Citicoline treatment of memory deficits in elderly people // Int. J. Geriatr. Psychiat.— 1988.— Vol. 3.— P. 235—236.
  38. Warach S.J., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // Ann. Neurol.— 2000.— Vol. 48.— P. 713—722.
  39. Wolfe C.D. The impact stroke // Brit. Med. Bull.— 2000.— Vol. 56.— P. 275—286.

С.Г. БУРЧИНСЬКИЙ

## Нейропротектори нового покоління в сучасній неврології: від фармакології до фармакотерапії

Розглянуто сучасні погляди на проблему нейропротекції в неврологічній практиці. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимального фармакологічного інструменту зазначеної стратегії. Особливу увагу приділено механізмам дії та особливостям клінічного застосування препарату Сомаксон (цитиколін) — засобу з унікальними клініко-фармакологічними властивостями, які дають змогу реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої нейропротекторної фармакотерапії при гострих та хронічних порушеннях мозкового кровообігу та інших формах патології головного мозку. Детально розглянуто клінічну ефективність Сомаксону, його характеристики безпечності та рекомендації щодо практичного застосування препарату.

**Ключові слова:** нейропротекція, порушення мозкового кровообігу, Сомаксон.

S.G. BURCHINSKY

## Neuroprotectors of new generation in modern neurology: from pharmacology to pharmacotherapy

In the present paper a modern approaches to the problem of neuroprotection in neurological practice have been presented. Based on this point of view, the requirements of choice of optimal pharmacological tool of this strategy have been analyzed. The attention was paid to mechanisms of action and peculiarities of clinical use of drug Somaxon (citicolin) with unique pharmacological and clinical properties, that make it possible to realize the strategy of pathogenetical pharmacotherapy in treatment of acute and chronic cerebrovascular disturbances, and other forms of brain pathology. A clinical efficacy of Somaxon, its safety characteristics, and recommendations of practical use have been defined in details.

**Key words:** neuroprotection, cerebrovascular disturbances, Somaxon.



И.Н. КАРАБАНЬ<sup>1</sup>, Е.П. ЛУХАНИНА<sup>2</sup>,  
Н.В. КАРАБАНЬ<sup>1</sup>, Н.В. КАРАСЕВИЧ<sup>1</sup>,  
В.В. ГАРКАВЕНКО<sup>2</sup>, М.А. ЧИВЛИКЛИЙ<sup>1</sup>,  
Н.А. МЕЛЬНИК<sup>1</sup>, Т.А. ХНЫКИНА<sup>1</sup>,  
Н.М. БЕРЕЗЕЦКАЯ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева  
АМН Украины», Киев

<sup>2</sup>Институт физиологии им. А.А. Богомольца  
НАН Украины, Киев

## Ноотропный препарат нового поколения Энтроп в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона

**Цель** – оценить эффективность курсового приема ноотропного препарата Энтроп в комплексной патогенетической терапии у пациентов с болезнью Паркинсона.

**Материалы и методы.** Обследовано 32 пациента с болезнью Паркинсона (БП) в возрасте 45–74 лет со стадией заболевания 1,5–3,0 (по шкале Хена—Яра). Препарат Энтроп назначали на фоне стабильной базисной противопаркинсонической терапии в течение 1 мес в дозе 200 мг в утреннее время. Комплексное клинико-нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование больных БП, проведенное до и после курсового лечения, включало количественную оценку двигательных нарушений по шкале Unified Parkinson's Disease Rating Scale, стадийности заболевания – по шкале Хена—Яра, качества жизни с помощью специализированного опросника PDQ-39, оценку по шкале MMSE и шкале депрессии Бэка, по шкале Спилбергера, батарею тестов на лобную дисфункцию, ЭМГ, изучение когнитивного потенциала Р300, условной негативной волны, ЭЭГ-картирование, ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга.

**Результаты.** Под влиянием курсового лечения Энтропом отмечено улучшение общей моторной активности, качества выполнения батареи тестов на лобную дисфункцию, уменьшение выраженности депрессии и тревожности, уменьшение латентного периода Р300, увеличение площади условной негативной волны. Позитивные изменения частотно-интегральных показателей ЭЭГ и церебральной гемодинамики совпадали с динамикой параметров когнитивных и психоэмоциональных нарушений. Установлено улучшение качества жизни больных БП по показателям мобильности, эмоциональности, стигматизации.

**Выводы.** Препарат Энтроп улучшает корковую нейродинамику, когнитивные функции, психоэмоциональный статус, общий жизненный тонус и качество жизни больных БП и, обладая хорошей переносимостью, может применяться в комплексной патогенетической терапии БП на всех стадиях течения заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, лечение, Энтроп.

В настоящее время считается общепризнанным, что болезнь Паркинсона (БП) характеризуется не только двигательными расстройствами, но и широким спектром так называемых немоторных нарушений, которые отмечают практически у всех пациентов, независимо от возраста дебюта и стадии болезни [4, 6, 8]. К немоторным проявлениям, нарушающим качество жизни пациентов, относят: нервно-психические симптомы (эмоциональные, когнитивные, психотические, поведенческие), нарушения сна и бодрствования, вегетативные нарушения, сенсорные расстройства и боль, утомля-

емость. Многие немоторные нарушения появляются уже на доклинической стадии БП, опережая манифестацию классических двигательных симптомов паркинсонизма [8, 11, 17, 18].

В настоящее время одним из наиболее актуальных направлений в изучении БП является исследование влияния немоторных нарушений и подходов к их терапии на качество жизни пациентов.

Наряду с базисной терапией специальными противопаркинсоническими препаратами существенное влияние на клиническую симптоматику, течение заболевания, степень социальной активности боль-

ных могут оказывать препараты с ноотропным действием. О важности препаратов с ноотропным действием свидетельствуют данные о широком спектре их применения: по статистике ВОЗ, треть взрослого населения Европы и Японии принимает ноотропы, и их с полным основанием относят к группе жизненно важных препаратов [1, 3]. Среди них следует особо выделить группу пирролидоновых производных, которые, как и классический эталонный представитель ноотропов — пирацетам, близки по химическому строению к эндогенным медиаторам [2]. Механизм нейрорхимических эффектов пирролидоновых ноотропов — рацетамов, семейство которых включает более 10 оригинальных препаратов (пирацетам, оксирацетам, анирацетам, прамирацетам и др.), обусловлен стимуляцией метаболических, биоэнергетических и пластических процессов в головном мозге, в том числе усилением синтеза белка и фосфолипидов [5]. Вместе с тем, пирролидоновые ноотропы влияют на основные синаптические системы — холинергическую, ГАМК-эргическую и глутаматергическую. В связи с этим новый оригинальный препарат Энтроп (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон) заслуживает особого внимания. Так, в эксперименте показано, что препарат оказался активным, в первую очередь, в отношении N-холинергических и глутаматных NMDA-рецепторов. Под влиянием N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидона увеличивается на 65 % концентрация NMDA-рецепторов в гиппокампе, на 56 % — никотиновых рецепторов в коре мозга и на 29 % — D3-дофаминовых рецепторов в стриатуме, что свидетельствует о патогенетически значимом действии препарата на основные топические зоны мозга, ответственные за мнестические функции [3, 7].

Показано также, что препарат Энтроп улучшает процессы обучения, восстанавливает и регулирует интегративные функции мозга за счет позитивного влияния на церебральный метаболизм и гемодинамику, стимулируя окислительно-восстановительные процессы, повышая утилизацию глюкозы, выявляя анксиолитическую активность и антидепрессивное действие [2, 5]. При всех известных клинических показаниях применение Энтропа вполне соответствует понятию «патогенетическая терапия», так как его нейрометаболическое воздействие направлено не на устранение тех или иных симптомов, а прежде всего, на коррекцию основных звеньев обменных процессов в мозге, непосредственно вовлеченных в развитие многогранной клинической симптоматики при БП [4, 8, 19]. Минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия у Энтропа позволяет широко его применять в рамках комплексной терапии.

**Цель исследования** — оценить эффективность курсового приема препарата Энтроп в комплексной патогенетической терапии у пациентов с болезнью Паркинсона.

## Материалы и методы

Обследовано 32 больных БП в возрасте 45—74 года (средний возраст —  $(61,5 \pm 1,6)$  года) со стадией заболевания 1,5—3,0 (по шкале Хена — Яра). Средняя длительность болезни составляла  $(5,02 \pm 2,3)$  года.

Базисная терапия противопаркинсоническими препаратами оставалась неизменной в течение одного месяца до начала курсового приема Энтропа и на протяжении всего курса лечения данным препаратом. Препарат назначали в течение 1 месяца с режимом дозирования 200 мг в утреннее время.

Комплексное клиничко-нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование больных БП проведено до и после курсового лечения Энтропом в условиях стационара Центра паркинсонизма ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева АМН Украины». Все больные подписали информированное согласие на добровольное участие в клиническом исследовании.

Клиническое неврологическое обследование включало установление диагноза БП в соответствии с критериями неврологического общества Великобритании (UK Brain Bank) и критериями A. Hughes и соавт. [14].

Для количественной оценки двигательных нарушений использовали унифицированную шкалу болезни Паркинсона UPDRS (S. Fahn, R. Elton). Оценку стадии заболевания проводили по шкале Хена — Яра, повседневной активности — по шкале Шваба и Инглэнда.

Изменения качества жизни пациентов оценивали с помощью специфического опросника качества жизни для пациентов с БП — PDQ-39 [10, 21].

Комплексное нейропсихологическое исследование включало качественный и количественный анализ когнитивных нарушений с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), шкалы оценки батареи тестов на лобную дисфункцию (БТЛД) [12, 13]. Аффективные расстройства оценивали по шкале Бэка, психоэмоциональное состояние — с помощью шкалы Спилбергера, которая позволяла анализировать личностную и ситуационную тревожность.

Регистрацию электрофизиологических показателей у больных БП осуществляли в утреннее время не ранее чем через 2 ч после приема противопаркинсонических препаратов. Потенциал P300, являющийся нейрофизиологическим компонентом когнитивных функций, а также условную негативную волну — УНВ, отражающую готовность нейрональных структур к осуществлению действия [9], исследовали монополярно (С Z) на универсальной компьютерной системе «МБ-Нейрокартограф» (Москва). Определяли продолжительность УНВ (мкВ), площадь негативности, среднюю амплитуду УНВ (мкВ), а также латентный период (ЛП) P300 (мс).

ЭЭГ-исследование проводили с помощью универсальной компьютерной системы «DX-Системы» (Харьков) от обоих полушарий мозга монополярным методом по Международной системе 10—20 с объединенным референтным электродом на мочках ушей. Частота оцифровки составляла 400 Гц. Специальный спектральный анализ ЭЭГ проводили в следующих отведениях: фронтальные (F3, F4), центральные (C3, C4), височные (T3, T4), теменные (P3, P4) и затылочные (O1, O2). Определяли параметры волн в следующих диапазонах:  $\delta$  (1—4 Гц),  $\theta$  (4—8 Гц), включая  $\theta_1$  (4,0—5,5 Гц),  $\theta_2$  (5,5—7,0 Гц),  $\theta_3$  (7—8 Гц),  $\alpha$  (8,1—13,0 Гц), включая  $\alpha_1$  (8,00—9,35),  $\alpha_2$  (9,35—11,70),  $\alpha_3$  (11,7—13,0), а также  $\beta$  (13—30 Гц), включая  $\beta_1$  (13,0—18,5 Гц) и  $\beta_2$  (18,5—30,0 Гц). Различали передние (anterior) (F, C) и задние (posterior) (P, O) отведения. Для сравнительного анализа использовали показатели мощности анализируемых ритмов. Измеряли также соотношения показателей мощности  $\delta$  и  $\alpha$ ,  $\delta/\alpha$ .

Моторный темп определяли посредством компьютерной программы как время между последовательным нажатием одним и тем же пальцем двух клавиш, разнесенных на клавиатуре на расстояние 20 см. Время простой сенсомоторной реакции оценивали как интервал между моментом предъявления зрительного сигнала на мониторе компьютера и моментом нажатия клавиш в ответ на сигнал.

Состояние церебральной гемодинамики определяли с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) на аппарате Sonomed (Москва). Оценивали показатели линейной скорости мозгового

кровотока в основных сосудистых бассейнах левого и правого полушарий: внутренней сонной артерии (ВСА), средней мозговой артерии (СМА), общей сонной артерии (ОСА) и основной артерии (ОА).

Суммарную электромиограмму (ЭМГ) записывали биполярно на приборе «Нейро МПВ» (Москва) с помощью поверхностных электродов, которые помещали на сгибателе (*m. biceps brahii*) и разгибателе (*m. triceps brahii*) плеча. Определяли амплитуду ЭМГ покоя максимальную, среднюю и суммарную; выделяли также характерные для экстрапирамидной недостаточности «залповые» мышечные разряды с частотой 4—9 Гц.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 6. Для сравнения данных до и после курсового лечения Энтропом использовали t-тест для попарно связанных вариантов. Статистический критерий достоверности был принят на уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

После курсового приема Энтропа наблюдали положительную динамику клинической симптоматики по шкале UPDRS у больных БП (табл. 1). Это касалось, в первую очередь, I части UPDRS, отражающей мнестические функции и депрессию. Выявлена тенденция к улучшению общей моторной активности под влиянием курсового лечения Энтропом по показателю суммарного моторного балла, а также по данным сенсомоторной реакции.

В результате приема Энтропа отмечена положительная динамика ряда показателей, отображающих психоэмоциональные функции (табл. 2)

Т а б л и ц а 1

#### Динамика двигательных нарушений у больных БП на фоне лечения Энтропом

Клинический показатель	До лечения	После лечения	p
Шкала UPDRS, баллы			
I часть (мышление, настроение)	2,15 ± 0,33	1,7 ± 0,27	0,0043
II часть (повседневная активность)	14,85 ± 0,90	14,65 ± 0,97	0,35
III часть (двигательная активность в фазе «оп»)	37,35 ± 1,64	36,6 ± 1,65	0,08
Суммарный моторный балл	54,8 ± 2,30	52,85 ± 2,29	0,012
Моторный темп, мс	601,38 ± 24,1	592,27 ± 18,3	0,2
Сенсомоторная реакция, мс	391,34 ± 8,2	363,51 ± 6,4	0,04

Т а б л и ц а 2

#### Динамика психоэмоциональных функций у больных БП на фоне лечения Энтропом, баллы

Показатель	До лечения	После лечения	p
Шкала MMSE (суммарный балл)	26,01 ± 0,76	28,76 ± 0,42	< 0,05
Батарея тестов на лобную дисфункцию	16,1 ± 0,24	17,52 ± 0,31	< 0,01
Шкала тревожности Спилберга			
Личностная тревожность	50,5 ± 1,4	47,2 ± 1,36	< 0,05
Ситуационная тревожность	44,2 ± 1,71	41,3 ± 1,65	< 0,05
Шкала депрессии Бека	10,8 ± 0,45	8,66 ± 0,37	< 0,05

Зафіксовано улучшення якості виконання психологічних завдань в БТЛД, що виражалося в об'легченні виконання проби на концептуалізацію, улучшенні беглості речі, динамічного праксису, простої і ускладненої реакції вибору. Степень вираженості когнітивних порушень, вимірюваних по шкалі БТЛД, у обстежуваних хворих до лікування трактували як легку. Після курсу лікування Ентропом всі показателі лобної дисфункції наблизились до норми.

Курсове лікування Ентропом оказало позитивне впливання на емоціональний статус хворих БП. В частині, спостерігали значительне зменшення вираженості депресії і тривожності по шкалі Спилбергера. На фоні прийому Ентропа відзначено позитивну динаміку когнітивних порушень, визначаються по шкалі MMSE, що відповідає з позитивними змінами мнестических функцій по даним III частини шкали UPDRS.

При дослідженні нейрофізіологіческіх показателів когнітивних функцій до лікування у хворих виявлено більшу продовжителюність латентного періоду P300 по порівнянню з контрольною групою. Курсове лікування Ентропом сприяло зменшенню періоду латентності P300 у 56 % хворих БП і збільшенню площі УНВ — у 63 % (табл. 3).

При ЕЕГ-дослідженні впливання курсового лікування Ентропом на функціональну активність головного мозгу відзначено тенденція до збільшення частотно-інтегративних характеристик ритмів  $\alpha$ -діапазона, переважно в затылочних відведеннях. Статистически достовірним було також зменшення потужності  $\alpha$ -ритма в правому теменному відведенні, прежде всего, в  $\alpha_2$ -піддіапазоні, що поєднувалося з зменшенням потужності  $\alpha$ -активності. Важливим фактом слід вважати позитивні зміни показателів ЕЕГ, що відповідають достовірній динаміці параметрів когнітивних і психоемоціональних порушень (БТЛД, шкала тривожності Спилбергера, шкала MMSE) в 62,4 % випадків ( $r = 0,47$ ).

В 48,5 % спостережень курсове лікування Ентропом оказало впливання на церебральну гемодинаміку (табл. 4). Достовірне злучення лінійної швидкості мозгового кровотоку зареєстрували во всіх судинистих басейнах, во коррелувало з зменшенням рівня тривожно-депресивних розладів ( $r = 0,36$ ).

Після курсового лікування Ентропом також відзначено статистически достовірне злучення координаційних м'язових взаємозв'язків по даним суммарної ЕМГ (табл. 5). Це проявлялось зменшенням значень коефіцієнтів рефлекторного залучення в м'язах кінцівок, проти-

Т а б л и ц а 3

Динаміка когнітивного потенціалу P300 і УНВ у хворих БП на фоні курсового лікування Ентропом

Показатель	Больные БП			Контрольная группа (n = 18)
	До лечения	После лечения	p	
ЛП P300, мс	343,7 ± 8,0	312,5 ± 12,1	< 0,05	321,1 ± 9,6
Площадь УНВ, мкВ·мс	3,75 ± 0,42	4,81 ± 0,51	< 0,05	6,3 ± 0,6

Т а б л и ц а 4

Показатели церебральной гемодинамики у хворих БП на фоні лікування Ентропом, по даним УЗДГ, см/с

Сосудистый бассейн	До лечения	После лечения	p
ОСА (s)	5,24 ± 0,69	3,87 ± 0,15	0,03
ВСА (d)	2,57 ± 0,09	2,26 ± 0,05	0,03
СМА (d)	2,68 ± 0,18	2,35 ± 0,08	0,03
ОА	2,84 ± 0,30	2,27 ± 0,11	0,04

Т а б л и ц а 5

Змінення коефіцієнтів рефлекторного залучення у хворих БП на фоні курсового лікування Ентропом, по даним ЕМГ, %

Мышца	До лечения	После лечения	p
Biceps brahii	61,15 ± 10,45	39,21 ± 6,15	0,019
Triceps brahii	47,29 ± 10,08	33,40 ± 6,76	0,028

Таблиця 6

Динамика показателей качества жизни больных БП по данным опросника PDQ-39 на фоне курсового лечения препаратом Энтроп, баллы

Показатель	До лечения	После лечения	p
Мобильность	15 ± 1,57	12 ± 1,22	0,009
Дневная активность	14 ± 1,47	12 ± 1,34	0,05
Эмоциональность	8 ± 1,09	7 ± 0,95	0,04
Стигматизация	11 ± 1,24	9 ± 1,18	0,05
Социальная поддержка	3 ± 0,64	2 ± 0,58	0,26
Память	7 ± 0,85	6 ± 0,87	0,11
Коммуникация	3 ± 0,43	3 ± 0,38	0,5
Дискомфорт тела	4 ± 0,43	4 ± 0,50	0,44

воположных гемисиндрому паркинсонизма, что свидетельствовало об уменьшении реципрокных взаимоотношений, включении механизма дальних синергий при выполнении функциональных сенсibilизированных проб с тоническим напряжением и об улучшении общей моторики у больных БП, определяемой по III части шкалы UPDRS.

Выявлены определенные ЭМГ-изменения при исследовании феномена залповой активности мышц. Так, до лечения Энтропом у больных БП в ЭМГ покоя отмечали залповые разряды с частотой паркинсонического тремора 4—8 Гц. После лечения в 33 % наблюдений залповые разряды в ЭМГ покоя не регистрировались, а в 25 % — участились с 5—7 Гц до 9—12 Гц, приближаясь к частоте физиологического тремора.

Полученные клиничко-нейрофизиологические данные, свидетельствующие об эффективности курсового лечения Энтропом, в значительной степени определяют показатели качества жизни больных БП, которые играют ключевую роль при реализации программы комплексной реабилитации и лечения в каждом индивидуальном случае. Именно с этой точки зрения качество жизни определяется субъективной удовлетворенностью больного (самооценкой) своими психофизиологическими возможностями для жизнедеятельности в условиях хронически прогрессирующего заболевания. Для количественной оценки качества жизни пациентов БП мы применяли специализированный опросник — PDQ-39, основными субшкалами которого являются: мобильность, эмоциональность, стигматизация, социальная поддержка, память, коммуникация, дискомфорт тела [10].

При анализе полученных результатов установлено, что под влиянием курсового лечения Энтро-

пом достоверно улучшились мобильность, дневная активность больных, эмоциональность, смягчилась стигматизация, причем изменение эмоциональности достоверно коррелировало с показателями II части UPDRS ( $r = 0,37$ ), отражающими повседневную активность (табл. 6).

Таким образом, анализ эффективности лечения Энтропом по шкале PDQ-39 выявил такие же основные изменения, как и анализ с использованием шкалы UPDRS, что, по-видимому, связано с высокой корреляцией опросника с тяжестью проявлений заболевания.

### Выводы

Полученные результаты комплексных клиничко-нейрофизиологических и психосоциальных исследований эффективности курсового лечения препаратом Энтроп на фоне базисной терапии больных БП позволяют предположить, что Энтроп оказывает позитивное влияние на функциональную активность головного мозга, улучшает корковую нейродинамику, когнитивные функции, центральную гемодинамику и психоэмоциональный статус при этом заболевании, что, возможно, обусловлено улучшением церебрального метаболизма за счет активации обмена катехоламинов и объясняет повышение общего жизненного тонуса и качества жизни у больных БП.

В настоящей работе показано, что ноотропный препарат нового поколения Энтроп является перспективным средством, влияющим на немоторные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона, и, обладая хорошей переносимостью, может применяться в комплексной патогенетической терапии в виде курсового лечения на всех стадиях течения заболевания.

## Литература

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.Н. Пирацетам в свете современных исследований // Психиатрия и психофармакотерапия.— 2000.— Т. 2, № 6.— С. 178—184.
2. Ахапкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости // Атмосфера. Нервные болезни.— 2004.— № 3.— С. 28—32.
3. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила // Фарматека.— 2005.— № 13.— С. 1—14.
4. Бархатова В.П. Нейротрансмиттерная организация базальных ганглиев // Экстрапирамидные расстройства.— М.: Медпресс-Информ, 2002.— С. 9—14.
5. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспер. и клин. фармакол.— 1998.— Т. 61, № 4.— С. 3—9.
6. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма.— М.: Медпресс, 2000.— 416 с.
7. Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансдукции // Атмосфера. Нервные болезни.— 2007.— № 4.— С. 22—26.
8. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика).— М.: Медицина, 2002.— 336 с.
9. Луханина Е.П., Карабань И.Н., Буренок Ю.А. Две фазы условной негативной волны у человека: связь с двигательными и ментальными функциями // Рос. неврол. журн. им. И.М. Сеченова.— 2005.— Т. 91, № 4.— С. 364—373.
10. Маньковский Н.Б., Карабань Н.В. Качество жизни больных болезнью Паркинсона // Журн. психиатрии и мед. психол.— 2004.— № 2 (12).— С. 9—13.
11. Aarsland D., Litvan I., Larsen J.P. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.— 2001.— Vol. 13.— P. 42—49.
12. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria // Lancet. Neurol.— 2007.— Vol. 6.— P. 734—746.
13. Dubois B., Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease // J. Neurol.— 1997.— Vol. 244.— P. 2—8.
14. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1992.— Vol. 55.— P. 181—184.
15. Iijima M., Osawa M., Miyazaki A., Tei H. Topographic mapping of p300 and frontal cognitive function in Parkinson's disease // Behavioral neurology.— 2000.— Vol. 12, N 3.— P. 143—148.
16. Jenkinson C., Peto V., Fitzpatrick R. et al. Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson's disease: comparison of the short-form health survey (SF-36) and the Parkinson's disease Questionnaire (PDQ-39) // Age. Ageing.— 1995.— Vol. 24, N 6.— P. 505—509.
17. Levy G., Tang M.X., Cote L.J. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age // Neurology.— 2000.— Vol. 55, N 4.— P. 539—544.
18. Muslimovic D., Post B., Speelman J.D., Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease // Neurology.— 2005.— Vol. 65, N 8.— P. 1239—1245.
19. Schapira A., Hartmann A., Agid J. Parkinsonian Disorders in Clinical Practice.— Oxford: Black Publishing, 2009.— P. 196.
20. Schapira A.H., Olanov C.W. Neuroprotection in Parkinson's disease: myths, mysteries, and misconceptions // JAMA.— 2004.— Vol. 291.— P. 358—364.
21. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2000.— Vol. 69, N 3.— P. 308—312.

І.М. КАРАБАНЬ, О.П. ЛУХАНІНА, М.В. КАРАБАНЬ,  
Н.В. КАРАСЕВИЧ, В.В. ГАРКАВЕНКО, М.А. ЧІВЛІКЛІЙ,  
Н.О. МЕЛЬНИК, Т.А. ХНИКІНА, Н.М. БЕРЕЗЕЦЬКА

## Ноотропний препарат нового покоління Ентроп у комплексному патогенетичному лікуванні хвороби Паркінсона

**Мета** — оцінити ефективність курсового прийому ноотропного препарату Ентроп у комплексній патогенетичній терапії у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

**Матеріали і методи.** Обстежено 32 пацієнти з хворобою Паркінсона (ХП) віком 45—74 роки із стадією захворювання 1,5—3,0 (за шкалою Хена—Яра). Препарат Ентроп призначали на тлі стабільної базової протипаркінсонічної терапії протягом 1 міс у дозі 200 мг вранці. Комплексне клініко-нейрофізіологічне і нейропсихологічне обстеження хворих на ХП, проведене до і після курсового лікування, включало кількісну оцінку рухових порушень за шкалою Unified Parkinson's Disease Rating Scale, стабільності захворювання — за шкалою Хена—Яра, якості життя за спеціалізованим опитувальником PDQ-39, оцінку за шкалою MMSE, шкалою депресії Бека, шкалою Спілбергера, батарею тестів на лобну дисфункцію, ЕМГ, вивчення когнітивного потенціалу Р300, умовної негативної хвилі, ЕЕГ-картування, ультразвукову доплерографію судин головного мозку.

**Результати.** Під впливом курсового лікування Ентропом спостерігали поліпшення загальної рухової активності, якості виконання батареї тестів на лобну дисфункцію, зменшення вираженості депресії і тривожності, зменшення латентного періоду Р300, збільшення площі умовної негативної хвилі. Позитивні зміни частотно-інтегральних показників ЕЕГ і церебральної гемодинаміки збігалися з динамікою параметрів когнітивних та психоемоційних порушень. Встановлено поліпшення якості життя хворих на ХП за показниками мобільності, емоційності, стигматизації.

**Висновки.** Препарат Ентроп поліпшує коркову нейродинаміку, когнітивні функції, психоемоційний статус, загальний життєвий тонус і якість життя хворих на ХП і, маючи хорошу переносність, може застосовуватися в комплексній патогенетичній терапії ХП на всіх стадіях перебігу захворювання.

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона, лікування, Ентроп.

I.N. KARABAN, Ye.P. LUKHANINA, N.V. KARABAN,  
N.V. KARASEVYCH, V.V. GARKAVENKO, M.A. CHIVLIKLIY,  
N.A. MELNYK, T.A. KHNYKINA, N.M. BEREZETSKAYA

## The new nootrop generation Entrop in complex pathogenetic therapy of the Parkinson's disease

**Objective** – evaluation of the effectiveness of course administration of the nootrop Entrop as part of complex pathogenetic therapy of Parkinson's disease patients.

**Methods and subjects.** 32 patients with Parkinson's disease (PD), age range 45 to 74 years, with stable 1.5–3.0 stage (Hoehn–Yahr) were examined. The drug Entrop, in the dose 200 mg injected in the morning hours during one month, was administered to our study patients against the background of stable basic antiparkinsonian therapy. Complex clinico-neurophysiological and neuro-psychological investigations being conducted prior to and after course treatment included: quantitative evaluation of motor disorders according to UPDRS scale, Hoehn a.Yahr stage assessments, life quality evaluation by using purpose-designed PDQ-39 questionnaire, MMSE scale, test battery for lobe dysfunction, Beck depressivity scale, Spilbereger scale, EMG, cognitive potential P300, contingent negative variation, EEG-mapping, ultrasound dopplerography of brain vessels.

**Results.** Due to course treatment with Entrop there have occurred improvements in the overall motor activity and lobe dysfunction test performances along with reduction of depression and anxiety pronouncement, decrease of latent P300 and increase of contingent negative variation area values. Positive changes of the frequency-integral EEG indices and cerebral homodynamic coincided with the dynamic of the parameters of cognitive and psycho-emotional disturbances. Improvements were registered in the patients' life quality, as has been judged by the mobility, emotionality and stigmatization indices.

**Conclusions.** The drug Entrop improves cortex neurodynamics, cognitive functions, psycho-emotional status, overall vital tone and life quality of the Parkinson patients. Moreover, owing to its fair tolerability, this drug can be used in complex pathogenetic PD therapy at all disease stages.

**Key words:** Parkinson's disease, treatment, Entrop.

T. HEINEN-KAMMERER, K. MOTZKAT, R. RYCHLIK

## Лікування поперекового синдрому. Аналіз відношення прибутків до витрат на ліки для лікування неврологічних ускладнень\*

У західних країнах нині дедалі більша кількість захворювань стають хронічними. Захворювання спини, а особливо поперековий синдром, є поширеними скаргами. Захворювання хребта можуть призвести до тимчасової або повної втрати працездатності і вражають велику кількість людей саме працездатного віку.

Симптоматичне лікування поліневропатій, так само як і наслідки оперативних втручань з видалення поперекової грижі, потребує застосування такого препарату, як Келтикан. Цей препарат прискорює регенерацію нервових закінчень після травм та медичних втручань.

**Мета роботи** — визначити переваги лікування поперекового синдрому за допомогою препарату Келтикан порівняно з лікуванням без зазначеного препарату. У статті також розглядається питання прямих та непрямих витрат з урахуванням страхових виплат.

### Матеріали і методи

Проаналізовано 51 джерело, включаючи аналіз досліджень таких авторів, як Turner та співавт., Schulitz та співавт., Bouillet.

Для заповнення анкет Маркова було опитано 2083 пацієнтів. Метою анкетування було визначити частоту, тривалість лікування та витрати на ліки. Враховували як позитивні результати лікування, так і чинники, які спричиняли певні ускладнення. Під час проведення дослідження було застосовано метод аналізу витрат/ефективності.

На рисунку показано еволюцію лікування поперекового синдрому. Модель ґрунтується на оцінюванні Марковим постійного застосування Келтикану у 1000 пацієнтів під час хронічного та асимптоматичного стану.

### Розрахунки витрат

Фактори витрат було розраховано шляхом визначення прямих витрат на кожній стадії. Вони включали витрати на діагностування, консервативне лікування, хірургічні втручання під час госпіталізації та лікування ускладнень, терапевтичні заходи, медичні препарати, додаткові матеріали та діаліз.

Загальні витрати було розраховано шляхом додавання прямих витрат до непрямих під час повної або часткової втрати працездатності.

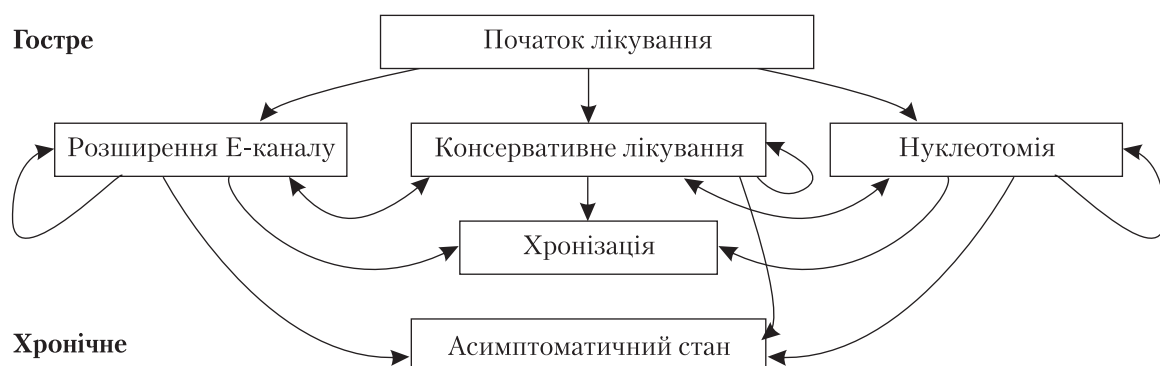


Рисунок. Модель Маркова для лікування поперекового синдрому

\* Orthopädie & Rheuma.— 2001.— September/October.— В 45170

Т а б л и ц я 1

**Загальні витрати при лікуванні із застосуванням препарату Келтикан та без нього, євро**

Показник	Без Келтикану	З Келтиканом
Витрати за моделлю	5 469 855,31	5 411 790,24
Витрати на додаткове лікування хронічних захворювань	10 650 596,51	10 087 419,35
Витрати на діаліз	5 554 007,94	2 262 578,85
Витрати внаслідок втрати працездатності	4 342 293,73	3 985 982,27
Витрати внаслідок часткової втрати працездатності	17 144 139,32	16 866 959,70
Загалом	43 160 892,81	38 614 730,41

Т а б л и ц я 2

**Порівняння витрат з ефективністю**

Терапія	Вартість лікування 1 пацієнта, євро	Можливість позитивного результату	Витрати відповідно до ефективності, євро
Лікування без Келтикану	43 160,89	0,66131	65 265,69
Лікування з Келтиканом	38 614,73	0,66430	58 128,39

Аналіз даних показав, що лікування за допомогою Келтикану порівняно з лікуванням без нього на 12,3 % економічно більш ефективно у розрахунку на 1 асимптоматичного пацієнта.

**Зменшення загальних витрат**

Витрати на 1000 пацієнтів, пролікованих без Келтикану, становлять 43,2 млн німецьких марок, або 43 161 євро на 1 пацієнта. Витрати на 1000 пацієнтів, пролікованих за допомогою Келтикану, становлять 38,6 млн німецьких марок або 38 615 євро на 1 пацієнта (табл. 1, 2).

Результати дослідження доводять, що вартість лікування без Келтикану, як і витрати внаслідок втрати працездатності у хворих з поперековим синдромом, вищі на 1,1 та 11,8 % відповідно. Можливість досягнення асимптоматичного стану і зменшення кількості хірургічних втручань сприяє зменшенню кількості хронічних пацієнтів та загальних витрат.

Крім того, лікування за допомогою Келтикану зменшує витрати на інші ліки і прямі витрати, пов'язані з діалізом, оскільки нефропатія є ускладненням, яке виникає внаслідок застосування аналгетиків.

У 28,1 % пацієнтів, які лікувалися Келтиканом, витрати внаслідок втрати працездатності були на 20 % меншими, що дало змогу зекономити 0,36 млн євро на кожну 1000 пацієнтів. Таке лікування також дало змогу зекономити 0,28 млн євро при частковій втраті працездатності. Таким чином, можемо стверджувати, що ефективність лікування із застосуванням Келтикану дає економію 4,55 млн євро на кожну тисячу пацієнтів.

**Висновки**

Аналіз стадій лікування відповідно до моделі Маркова показав, що використання Келтикану при лікуванні поперекового синдрому є економічно виправданим та ефективним порівняно з лікуванням без Келтикану.

Незважаючи на недостатню кількість економічних досліджень у цьому напрямі, використана модель, яка ґрунтується на опитуванні експертів та 2083 пацієнтів щодо ефективності Келтикану, є вагомим доказом на користь використання цього препарату для лікування поперекового синдрому.

Матеріали надано ТОВ «Нікомед Україна»

## Всемирная кампания по борьбе с инсультом

В 2010—2011 гг. Всемирной организацией инсульта (ВОИ) проводится Всемирная кампания по борьбе с инсультом. Главные постулаты кампании: инсульт можно предотвратить, инсульт можно лечить, для перенесших инсульт есть надежда.

ВОИ — международная неправительственная организация, официально связанная со Всемирной организацией здравоохранения, была создана в октябре 2006 года. Ее задачами являются: сделать доступным для населения лечение инсульта, распространение информации о его профилактике и уходе за перенесшими инсульт и страдающими от сосудистой деменции пациентами, внедрение наиболее эффективных методов лечения, в сотрудничестве с другими международными организациями (публичными и частными) способствовать клиническим исследованиям.

Одним из главных членов ВОИ является Ferrer — международная группа, объединяющая свыше 50 компаний. Основные секторы ее деятельности — фармацевтика, больничное оборудование, оборудование и средства диагностики, реактивы и пищевая промышленность. Продукты этой группы продаются в более чем 60 странах. Это интегрированная организация, с полным циклом производства, от разработки и исследования до представления на рынок, включая производство как сырья, так и готовых продуктов, а также продажу конечному потребителю. Ferrer выпускает препараты, влияющие на центральную нервную систему, метаболизм, сердечно-сосудистую систему, кожу, пищеварительный тракт, дыхательную систему, применяющиеся для лечения онкологических и аллергических заболеваний, облегчения боли, а также группу безрецептурных препаратов, средства по уходу за кожей и косметические средства.

В Украине продукцию группы Ferrer представляет компания Никомед.

Одним из ведущих продуктов компании Ferrer является препарат Цераксон (цитиколин). Цераксон входит в стандарты лечения ишемического инсульта

в ряде европейских стран (Испания, Шотландия, Португалия). Все основные исследования по применению цитиколина в мире и Европе (метаанализ Davalos A., 2002; кокрейновский обзор Saver, 2002; исследование RICH) были проведены с использованием цитиколина производства компании Ferrer.

Из всех нейропротекторных препаратов, представленных в Украине, цитиколин — единственный, который упоминается Европейской инсультной организацией в Рекомендациях по ведению больных с инсультами 2008—2009 гг. (на основании исследования Davalos A., 2002) как препарат с доказанной эффективностью при остром инсульте.

В настоящее время в мире проводят два исследования по применению цитиколина:

ICTUS — при остром ишемическом инсульте (Испания, Португалия, Германия, 2600 пациентов) (<http://www.thelancet.com/journals/lancet/misc/protocol/protocolreviews> /<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00331890?term=ictus&rank=1>);

COBRIT — при черепно-мозговой травме (проводится в США Американской ассоциацией сердца с одобрения FDA с использованием таблеток Цераксон) (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00545662?term=cobrit&rank=1>).

Основные исследования по применению цитиколина при инсульте (Davalos A., 2002; Saver, 2002) были проведены с пероральным использованием цитиколина.

ВОИ и группа Ferrer будут сотрудничать в различных областях, в частности создавая рабочие группы, объединяющие перенесших инсульт пациентов, их близких, специалистов здравоохранения, научные организации и законодателей для активного участия во Всемирной кампании по борьбе с инсультом.

*Информация предоставлена ООО «Никомед Украина»*

До 170-річчя заснування Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

С.М. ВІНИЧУК

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

## Видатний український невролог М.М. Лапінський і його роль у заснуванні Київської неврологічної школи



**5** листопада 2012 р. виповниться 150 років від дня народження М.М. Лапінського.

Ім'я професора Михайла Микитовича Лапінського (1862—1947), автора фундаментальних праць з експериментальної, клінічної неврології, фізіотерапії та гідротерапії, які заклали підвалини Київської неврологічної школи, медична громадськість нашої країни майже не знає, незважаючи на те, що за життя він набув широкого визнання не

тільки в Україні та Російській імперії, а й у багатьох країнах Європи. Його наукові праці публікували в російських, німецьких, французьких виданнях. М.М. Лапінський — перший завідувач кафедри нервових хвороб медичного факультету Імператорського університету Святого Володимира в Києві, а в еміграції — організатор медичного факультету, клініки і кафедри нервових і душевних хвороб Загребського університету (Хорватія), безумовно, був знаковою постаттю, лідером вітчизняної неврології наприкінці XIX ст. та у 20-ті роки XX ст. Проте ім'я цього видатного вченого-невролога, педагога незаслужено забулося. Досі немає жодної оглядової та наукової публікації про його життя і наукову діяльність. Причиною цього були ліберально-демократичні погляди Михайла Микитовича, який був змушений у 1918 р. покинути улюблене місто та емігрувати до Відня, де він жив і працював до 1921 р., а пізніше жив і працював у Загребі та Белграді.

У роки радянської влади замовчувалася наукова, лікарська і громадська діяльність професора Лапінського. На його праці не можна було посила-тися. Лише наприкінці XX — на початку XXI ст. в окремих публікаціях (Г.В. Архангельський, 1996; С.М. Віничук, 2005, 2008) зроблено спробу висвітлити наукові здобутки М.М. Лапінського з неврології.

Ця стаття написана в контексті підготовки до святкування 170-річчя заснування Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, оскільки наш обов'язок — ознайомити молоде покоління лікарів з фундаторами кафедри неврології, відомими вченими, чиї роботи збагатили вітчизняну та світову медичну науку.

5 листопада 1862 року у шляхетній заможній родині колезького асесора Микити Лапінського у селі Смолигівка Чернігівської губернії (тепер Ріпкинський район Чернігівської області) народився син, якого назвали Михайло, — майбутній доктор медицини, професор Імператорського університету Святого Володимира, статський, а згодом колезький радник.

Після успішного закінчення чоловічої гімназії в Чернігові М.М. Лапінський обрав своєю професією медицину і з 1886 до 1891 р. навчався на медичному факультеті Імператорського університету Святого Володимира у Києві. Під час навчання в університеті він виявив неабиякий інтерес до неврології. Тому після успішного закінчення медичного факультету Михайло впродовж двох років був стипендіатом (клінічна ординатура) кафедри нервових хвороб і психіатрії, очолюваної відомим психіатром професором І.О. Сікорським.

У подальшому (1894—1896) М.М. Лапінський удосконалював свої знання у клініках і лабораторіях за кордоном: у Парижі — у психіатричній лікарні Святої Анни, у психофізіологічному інституті Беріюна, клініці нервових хвороб Раймона, у видатного французького невролога, анатома і клініциста Дежеріна; у відомого невролога Германа Оппенгейма у Берліні, де він вивчав клінічну неврологію і патоморфологію нервової системи. Він також пройшов стажування в клініці Шаріте (Берлін) у відомого невролога і психіатра, доктора медицини Фрідріха Джоллі. Ця клініка була відкрита в 1710 р. під час епідемії бубонної чуми, пізніше вона стала лікарнею для бідних. У 1727 р. імператор Фрідріх Вільгельм I дав лікарні назву «Шаріте», що означає «милосердя». У різні роки у ній проходили стажування відомі лікарі та вчені: Т. Більрот, П. Еріх, Р. Кох, Г. Оппенгейм, Т. Шванн, Р. Вірхов та інші. Нині клініка має 3500 місць, у ній проходять навчання 7500 студентів, працюють 14 400 працівників.

Після повернення на батьківщину в 1897 р. М.М. Лапінський захищає дисертацію на тему «О заболеваниях сосудов при страдании первичных нервных стволов или периферических нервов». Згодом він знову їде у тривале наукове відрядження за кордон. У 1897 р. проводить електрофізіологічні дослідження у відомого фізіолога професора Фрідріха Гольца (Страсбург). Експериментальні роботи цього вченого мали безпосереднє відношення до клінічної неврології. Він вивчав неврологічні розлади після видалення окремих часток півкуль великого мозку або однієї півкулі (гемісферектомія) в експерименті на собаках. Вперше в історії фізіології Ф. Гольц видалив у собаки великі півкулі головного мозку, після чого проводив спостереження за твариною, яка жила протягом 18 днів. Висновки проведених Ф. Гольцем експериментальних досліджень не підтверджували існуючих тоді положень теорії Флуранса про рівнозначність різних ділянок ко-

ри і суперечили концепції вузької локалізації функцій у корі півкуль головного мозку Мунка і Гітцига. У лабораторії Ф. Гольца Михайло Микитович досконало оволодів методикою клінічного, морфологічного та експериментального дослідження нервової системи, ознайомився із сучасним станом фізіології та патофізіології нервової системи. Працюючи в лабораторії Ф. Гольца, М.М. Лапінський вперше довів, що у жаб можна спричинити епілептичні судороги, подразнюючи солями жовчних кислот кору півкуль головного мозку. Про це згадує В.М. Бехтерев у праці «Основы учения о функциях мозга».

Протягом 1899—1900 рр. М.М. Лапінський знову проходив стажування в Німеччині, спочатку у відомого німецького психіатра і патофізіолога, професора Берлінського університету Гуго Ліпмана, який вивчав порушення вищих мозкових функцій у клініці: досліджував так звану чисту сенсорну афазію; ним був описаний апраксічний симптомокомплекс, потім у досвідченого психіатра, педагога, професора університету у Мюнхені Еміля Крепеліна, який зробив значний внесок у вивчення раннього недоумства (*dententia praecox*) і маніакально-депресивного психозу. Клінічну неврологію Михайло Микитович вивчав також у відомого німецького невролога, професора медицини, директора кафедри неврології університету Гейдельберга Вільгельма Ерба, який розробляв методи електродіагностики, електротерапії, одним з перших описав міастенію гравіс.

Отже, становлення М.М. Лапінського як клініциста, невролога і вченого відбувалося під впливом провідних неврологів і психіатрів Німеччини та Франції. Цей період його науково-дослідної діяльності характеризують як клініко-анатомічний. У наукових працях він прилучав членів київської неврологічної школи до напряму в неврології, започаткованого працями Шарко, Ерба, Джексона і розвиненого Марі, Раймоном, Дежеріном, Кожевниковим, Бехтеревим (Б.Н. Маньковский, 1947).

Подальша наукова діяльність Михайла Микитовича тісно пов'язана з його вчителем, професором І.О. Сікорським. Блискучі здібності й працездатність М.М. Лапінського привертають увагу керівництва медичного факультету, і вже в 1901 р. йому було присвоєно вчене звання приват-доцента. У 1903 р., коли кафедру нервових і душевних хвороб було розділено на дві самостійні кафедри — нервових хвороб та психіатрії, його призначають завідувачем кафедри нервових хвороб і обирають ординарним професором, а в 1904 р. — екстраординарним професором університету тієї ж кафедри, яку він очолював до середини 1918 р. Професор М.М. Лапінський — кавалер орденів Святого Володимира 4 ступеня, Святої Анни 2 і 3 ступеня, а також Святого Станіслава 2 ступеня, нагороджений світло-бронзовою медаллю «У пам'ять 300-річчя царювання Романових».

Клініка нервових хвороб медичного університету розташовувалася в Олександрівській лікарні, займала один цегляний і один дерев'яний бараки і була розрахована на 60 ліжок. Для лекцій і практичних занять зі студентами використовували окремих дерев'яний барак, де діяли 2 лабораторії: патогістологічна і для дослідження спинномозкової рідини. Лекції для студентів М.М. Лапінський читав два рази на тиждень у VIII—IX семестрах — двогодинна лекція присвячувалася викладанню курсу нервових хвороб, одногодинна — мала характер госпітальної з демонстрацією і розбором поліклінічних хворих. Лекції професора були популярними серед студентів і лікарів міста. У цей період на медичному факультеті вчився і слухав лекції М.М. Лапінського студент Михайло Булгаков. Відомо, що саме професор Лапінський приймав іспит у студента-медика Булгакова і оцінив знання з неврології у майбутнього відомого письменника на «відмінно». М. Булгаков високо цінував професіоналізм і шляхетність Михайла Микитовича. Можна припустити, що основні риси героя роману «Майстер і Маргарита» лікаря Стравінського письменник запозичив у професора М.М. Лапінського (Ю.Г. Виленский, 1991).

Наукові інтереси професора М.М. Лапінського стосувалися різних проблем експериментальної та клінічної неврології. Він описав роль порушень *vasa vasorum* у виникненні патології нервів, а також вперше виділив три стадії змін стану артеріальних судин після перерізання волокон периферичного нерва, що має пріоритетне наукове значення. До нього помилково вважали, що перерізання периферичного нерва супроводжується лише розширенням судин. Досліджуючи роль взаємного впливу нервів і судин у виникненні їхньої патології, М.М. Лапінський довів (1897), що ураження периферичних нервів можуть впливати на функцію і трофіку судин у ділянці іннервації, а судинні порушення — на функцію нервових стовбурів. Ці зміни він пояснював відсутністю передачі збудження волокнами нервів, вторинними вазомоторними порушеннями, що, на думку автора, спостерігається при невритах і невралгіях. Учений переконливо довів існування подвійної іннервації м'язів — анімальної та вегетативної, дисфункція якої може зумовлювати розвиток м'язових дистрофічних синдромів. У 1900 р. вчений експериментально довів, що ішемічні паралічі — це не пряме ураження м'язів, а наслідок ішемії нерва. М.М. Лапінський одним із перших описав у зовнішньому і м'язовому шарах артерії задніх кінцівок собак мережі мієлінових і безм'якотних волокон.

Низка наукових праць М.М. Лапінського була присвячена вивченню іннервації судин головного мозку, дослідженню структури мозкових капілярів. Зокрема, використовуючи метод прижиттєвого фарбування тканин Ерліха—Леонтовича, автор

вперше виявив периваскулярну іннервацію мозкових судин просвіту 15—20 мм, а також одним з перших описав переродження мозкових капілярів як вияв трофічних розладів, що призводить до метаболічних порушень у тканині мозку. Мабуть, це були перші описи ендартеріїту та періартеріїту мозкових судин. Він був першим вітчизняним неврологом, який описав стан мозкових капілярів при атероматозних бляшках магістральних судин базисної поверхні мозку (1896).

У 1900—1902 рр. М.М. Лапінський вперше детально описав нервові закінчення симпатичних волокон на внутрішній сонній артерії, встановив периваскулярну іннервацію мозкових судин середнього калібру; переконливо довів вплив симпатичної іннервації на функціональний стан внутрішньої сонної артерії після екстирпації у кроля верхнього або нижнього шийного симпатичного вузла. Зміни судин голови після пошкодження шийного симпатичного нерва він розцінював як трофічні розлади. Ці експериментальні дані мали важливе значення для вчення про трофічну функцію нервової системи.

Досліджуючи в експерименті (1901—1902) локалізацію рухових функцій у спинному мозку, М.М. Лапінський запропонував нову теорію, згідно з якою ядра передніх рогів — це не центри для окремих частин тіла, м'язів або нервів, тобто не анатомічна одиниця, а функціональне об'єднання синергістів, і запропонував концепцію про спінальні моторні центри. Ця класична робота заклала підґрунтя для вчення про динамічну локалізацію функцій у спинному мозку, пояснення генезу спінальних автоматизмів та умов їх виникнення.

Експериментальні дослідження цього періоду стосувалися також вивчення особливостей рефлекторної функції після травми спинного мозку. Питання щодо режиму сухожилкових рефлексів нижче за рівень травми спинного мозку було суперечливим: вважалося, що сухожилкові рефлекси поживляються, однак були спостереження, які свідчили про пригнічення або згасання рефлексів. Бастіан навіть вважав останнє закономірним і постійним у разі високої шийної локалізації осередку травми. М.М. Лапінський вперше експериментально довів, що рефлекторна функція взаємозв'язана з характером травми і хронологічним фактором: перерізання шийного відділу спинного мозку зумовлювало поживлення рефлексів, груба травма нижньої кукси призводила до згасання рефлекторної функції. Рефлекси знову поживлялися після щадного перерізання спинного мозку нижче за куксу. Ці дослідження були подальшим розвитком вчення І.М. Сеченова про центральне гальмування. Практичне значення цих досліджень довів досвід Першої світової та Великої Вітчизняної війн.

Велике наукове значення мають дослідження М.М. Лапінського щодо патології периферичних нервів. Він вперше у літературі описав регенера-

цію та дегенерацію волокон периферичного нерва після пошкодження його стовбура. Результати експериментального дослідження були узагальнені у монографії «О дегенерации и регенерации периферических нервов», опублікованій у Росії та Німеччині (1904). Михайло Микитович вперше у вітчизняній неврології описав також відновлення нервових волокон у разі зближення перерізаних частин нерва. У монографії «Клинические и диагностические особенности идиопатической и симптоматической невралгии лица» він обґрунтував наукову неспроможність поняття «невралгія», вважаючи, що воно не відображує природи болю і не дає жодного патологоанатомічного або фізіологічного пояснення. У таких пацієнтів він описав дві зони Геда обличчя: задньо-вушну у вигляді трикутника з основою доверху в разі ураження нижньої щелепи; середньо-фронтальну зону на лобі у вигляді овала, що виникає при запаленні лобних пазух.

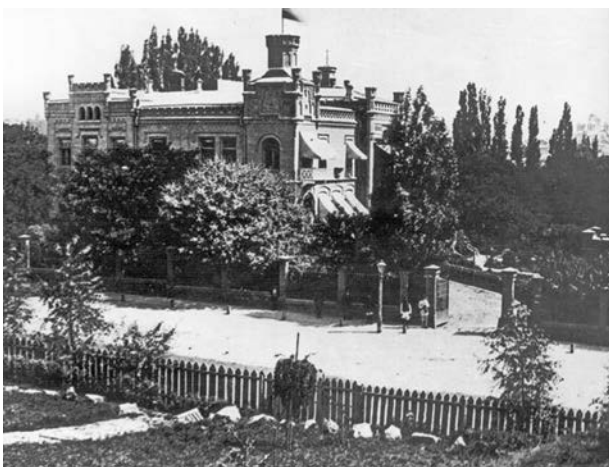
Оригінальними були роботи М.М. Лапінського (1911—1914), які стосувалися вивчення проєкційного, відбиткового болю в потилиці, шиї, обличчі, визначення ділянок порушень чутливості, зон гіперестезії голови у разі захворювань органів малого таза. Природу больового синдрому у такому разі він пояснював поширенням подразнення від хворобливого вісцерального органу на відповідні сегментарні симпатичні спінальні центри, які зумовлюють спазм або парез судин, біль, формування ділянок гіперестезії. На цю тему Михайло Микитович зробив доповідь на засіданні Київського товариства лікарів, яка отримала схвальну оцінку відомих терапевтів В.П. Образцова і Ф.Г. Яновського. Він довів, що існують вісцеровазомоторні, вісцеросенсорні рефлексії, і вперше розробив вчення про вісцерорефлекторну патологію нервової системи при захворюванні органів малого таза, яке можна вважати пріоритетним.

У 1913 р. М.М. Лапінський описав невралгію сідничного нерва при ураженні органів малого таза, часто пов'язану у чоловіків з гіпертрофією пе-

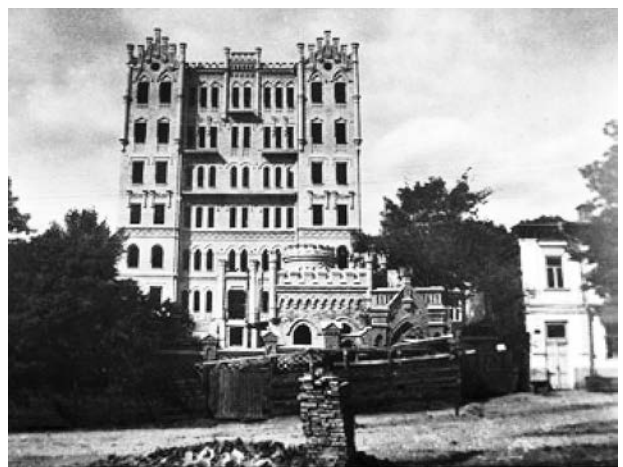
редміхурової залози, циститом, уретритом, гемороем, у жінок — із сальпінгітом. У 1914 р. вчений опублікував монографію про сідничну невралгію, виділив дві форми цієї патології: зумовлену ураженням корінців малого і великого гомілкових нервів, а також корінців гомілкового нерва у міжхребцевих ходах або в межах малого таза в зв'язку із захворюваннями прямої кишки, простатитом. Він одним з перших пояснив виникнення сідничного болю тривалим розширенням або звуженням капілярів сідничного нерва, вперше описав іррадіюючий біль у нижніх кінцівках, вегетативну судинну точку на внутрішній поверхні стегна — на 4 см вище від його внутрішнього виростка; ця точка названа вегетативно-судинною точкою Лапінського.

У 1913 р. у серії «Клинические монографии» було видано книгу М.М. Лапінського «Сущность боли, ее восприятие, проведение и механизмы», в якій він узагальнив результати експериментальних і клінічних досліджень механізмів розвитку болю, порушень чутливості. Це була перша монографія в Росії з проблеми болю. Про цінність досліджень Михайла Микитовича щодо семіотики чутливих порушень при захворюваннях малого таза повідомлялося в опублікованій В.Л. Бедером статті «Синдром малого таза» (1927). Автор зазначає, що М.М. Лапінський створив чітку теорію патогенетичних больових синдромів, зумовлених ураженням окремих органів малого таза. Унаслідок іррадіації збудження провідними шляхами центральної нервової системи біль суб'єктивно сприймається не в проєкції органа, а на периферії зонально. На пропозицію професора Б.М. Маньковського в очолюваній ним клініці «синдром малого таза» назвали синдромом Лапінського.

М.М. Лапінський як основоположник Київської неврологічної школи багато зробив також для розвитку суміжних галузей медицини — фізіотерапії, гідротерапії, які він почав розвивати у Києві з 1907 р.



Маєток барона Рудольфа Штенгеля на Бульварно-Кудрявській, 27 (1890 р.)



Будинок, який належав М.М. Лапінському, на вулиці Малій Володимирівській, 60 (1909 р.)



Портрет М.М. Лапінського у конференц-залі  
Національного медичного університету  
ім. О.О. Богомольця

У 1901 р. учений придбав особняк і сусідню садибу барона Р. Штейнгеля на Бульварно-Кудрявській вулиці (нині вул. Воровського, 27), на території нинішнього Інституту ортопедії, і створив там у 1907 р. фізіотерапевтичний санаторій для лікування неврозів з використанням водолікування, методів електротерапії, а в 1912 р. — приватний заклад на 75 місць під назвою «Бульварно-Кудрявський санаторій». Учений розробив і впровадив у практику лікування конструкцію ванн для підводного та надводного масажу, запропонував різні конструкції ванн для вихрового, ротаторного, проточного водного масажу, які використовували у лікуванні неврологічних хворих. У 1913—1914 рр. М.М. Лапінський опублікував низку наукових праць з гідротерапії. Його наукові ідеї були втілені в практику роботи лікувальних і курортних закладів Німеччини. Він був не тільки визнаним клініцистом-новатором неврологом, а й гідротерапевтом.

М.М. Лапінський — автор популярної монографії «О развитии личности у женщин» (Київ, 1915), у якій він висловлює цікаві думки стосовно жіночого мислення, відмінностей у рівні інтелекту. Михайло Микитович писав, що «...едва ли есть что-нибудь на свете, чего женский ум не может одолеть и понять наравне с мужским. Нужно для этого

только одно: предмет должен заинтересовать женщину».

У 1904 р. М.М. Лапінський і його дружина Марія Олександрівна Ігумнова придбали поряд з особняком Р. Штейнгеля суміжну земельну ділянку на Малій Володимирівській вулиці (нині О. Гончара), 60, де у 1908—1909 рр. був побудований 7-поверховий прибутковий дім, який за готичною архітектурою і досі є одним з найпривабливіших у Києві. На кожному поверсі цього справжнього замку в готичному стилі було по дві 7-кімнатні квартири.

У 1918 р. після встановлення в Києві радянської влади М.М. Лапінський передав санаторій колективу, залишивши за собою право управління медичною частиною. Цього ж року він змушений був емігрувати. Спочатку М.М. Лапінський жив у Відні, де займався лікарською практикою. У лютому 1921 р., після призначення професором Загребського університету за контрактом, він поселився у Загребі. Того ж року ним були організовані медичний факультет, клініка і кафедра нервових та душевних хвороб Загребського університету. У 1921—1928 рр. на кафедрі у М.М. Лапінського на посаді доцента працював Микола Васильович Країнський — випускник медичного факультету Імператорського Харківського університету (1893), який у 1917—1918 рр. працював на кафедрі нервових хвороб Імператорського університету Святого Володимира в Києві. У Загребі Михайло Микитович працював до своєї відставки в 1928 р., після чого переїхав до Белграда, де спочатку викладав на медичному факультеті місцевого університету, а у період з 1931 р. до 1934 р. керував клінікою ро-



Погруддя професора М.М. Лапінського у клініці  
нервових хвороб Загребського університету  
(Klinicki Bolnicki Centar Zagreb — Rebro)

сійського Червоного Хреста. Згодом, імовірно, напередодні німецької окупації Югославії, М.М. Лапінський емігрував до Аргентини, де помер у 1947 р.

У період еміграції М.М. Лапінський опублікував наукові статті, присвячені епідемічному енцефаліту, віддаленому болю при захворюваннях печінки, неврозам, клінічному опису інсульту, а також декілька науково-популярних брошур, присвячених академіку І.П. Павлову. Вчений розробляв теоретичні питання з неврології, публікував свої праці на сторінках «Записок русского научного института в Белграде». Багато часу Михайло Микитович віддавав навчанню лікарів-неврологів Хорватії.

У Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця і Загребському університеті пам'ятають та шанують професора-невролога, вченого-інтернаціоналіста Михайла Микитовича Лапінського. У конференц-залі Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і Центральному музеї медицини України портрет Михайла Микитовича — на почесному місці серед портретів інших відомих вчених. У клініці нервових хвороб Загребського університету встановлено погруддя професора М.М. Лапінського. У статті «Російські емігранти на медичному факультеті Сербії» (2010) Vladimir Dugacki з теплою згадує вченого.

Професор М.М. Лапінський був великим гуманістом. Саме він сприяв зарахуванню до Загребського університету на навчання Миколи Булгакова, який евакуювався в 1920 р. з Криму з росій-

ською армією і в 1921 р. перебрався у Хорватію. Брат Михайла Булгакова — прототип Ніколки у «Білій гвардії» і «Днях Турбінних» — у майбутньому став видатним бактеріологом. Михайло Булгаков дуже радів, що брат обрав своїм полем діяльності науку і в листі до нього писав, що «счастлив, что ты погружен в науку». Доля брата нагадувала письменнику долю його героя — хірурга професора Преображенського в «Собачому серці».

Проживаючи у Загребі, М.М. Лапінський підтримував дружні зв'язки з російськими неврологами В. Бехтерєвим, Г. Россолімо, опублікував декілька наукових праць у радянських медичних журналах, зокрема на сторінках «Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». Він є автором понад 150 наукових праць.

Учнями М.М. Лапінського були відомі професори: Б.М. Маньковський, О.Р. Киричинський, В.Г. Лазарєв, Г.О. Гольдблат, С.С. Владичко (у подальшому доцент у В.М. Бехтерєва і професор у Вільнюсі).

Знаменно, що така видатна постать в українській неврології, як Михайло Микитович Лапінський, і його учень Борис Микитович Маньковський фактично уособлюють Київську неврологічну школу — гідну гілку європейської нейронауки.

*Автор висловлює вдячність співробітникам кафедри канд. мед. наук Т.А. Довбонос і магістру медицини К.В. Антоненко за допомогу у підготовці цієї публікації.*

## Література

1. Архангельський Г.В. Выдающийся российский невролог М.Н. Лапинский // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.— 1996.— Т. 96, № 1.— С. 101—106.
2. Виленский Ю.Г. Доктор Булгаков.— К.: Здоров'я, 1991.
3. Віничук С.М. Професор М.М.Лапінський — перший завідувач кафедри нервових хвороб медичного факультету Київського університету Святого Володимира // Історія кафедри нервових хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.— К., 2005.— С. 27—32.
4. Віничук С.М. Наукові здобутки кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (до 105-річчя з дня заснування) // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту імені О.О. Богомольця.— 2008.— № 21.— С. 219—223.
5. Маньковский Б.Н. К истории кафедры нервных болезней // Сто лет Киевского медицинского института (1841—1941).— К.: Медгиз, 1947.— С. 125—137.
6. Dugacki V. Ruski emigranti na Medicinskom fakultetu // Sveuciste u Zagrebu medicinski fakultet List Medicinskog fakulteta.— 2010.— 29 br.1.— P. 105—106.

**Шановні читачі!**

Якщо ви бажаєте отримувати **«Український неврологічний журнал»** у **2011 році**, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- 1) у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 168, передплатний індекс 96474; вартість одного номера — 21 гривня 76 копійок);
- 2) у відділенні будь-якого банку оформити **редакційну передплату**. Для цього заповніть бланк заяви на переказ готівки, який подано нижче. У призначенні платежу напишіть рік та номери журналів, які бажаєте отримати. Копію квитанції про сплату та заповнену анкету читача надішліть на адресу:

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а  
 Редакція «Українського неврологічного журналу».

Вартість редакційної передплати одного номера становить 20 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (44) 465-30-83.

**Анкета читача**

Прізвище, ім'я, по батькові \_\_\_\_\_

Спеціальність, науковий ступінь, звання \_\_\_\_\_

Місце роботи, посада \_\_\_\_\_

Адреса місця роботи (індекс, місто, вулиця, номер будинку, номер кабінету) \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_ Електронна адреса (e-mail) \_\_\_\_\_



Дата здійснення операції: \_\_\_\_\_

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																										
	Банк отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																										
Код:				Розрахунковий рахунок:								МФО банку:															
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського неврологічного журналу»																									
Платник:				Контролер:				Бухгалтер:				Касир:															

Дата здійснення операції: \_\_\_\_\_

Сума:																											
Платник:																											
Місце проживання:																											
Отримувач	Назва: ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»																										
	Банк отримувач: Філія «Київське міське відділення ПАТ Промінвестбанку»																										
Код:				Розрахунковий рахунок:								МФО банку:															
2	3	7	2	0	2	9	2	2	6	0	0	4	3	0	1	2	4	2	7	0	5	3	2	2	2	5	0
Призначення платежу:		передплата «Українського неврологічного журналу»																									
Платник:				Контролер:				Бухгалтер:				Касир:															

Заява на переказ готівки

Квитанція

## 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 напрямі.

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 Гельсінкській 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 ідентичними.

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, ЕХОГРАМИ 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 рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові та нарядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті подають 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.**