

ISSN 1998-4235

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

Український неврологічний журнал

№ 1 (22)
2012

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»
2012

www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. Г. Коляденко (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

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)

С. К. Євтушенко (Донецьк)

С. П. Московко (Вінниця)

В. І. Цимбалюк (Київ)

В. М. Єфіменко (Краснодар, РФ)

Т. І. Нєгрич (Львів)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

Б. В. Западнюк (Київ)

Відповідальний секретар

В. С. Мельник

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 24.02.2012 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. 12,32
Замовлення № 0112N
Наклад – 2100 прим.
Формат 60 × 84/8
Папір крейдований, друк офсетний
Підписано до друку 06.03.2012 р.

Адреса редакції та видавця

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

Телефони редакції

(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 знаками © та □ друкуються на правах реклами

© Український неврологічний журнал, 2012 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2012

Передплатний індекс 96474

www.ukrneuroj.com.ua www.vitapol.com.ua

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

9 Особенности нарушения сна у больных с инсультом

С.М. КУЗНЕЦОВА, В.В. КУЗНЕЦОВ, Н.Н. КОРЖЕНЕВСКАЯ

Features of sleep disorders in patients with stroke

S.M. KUZNETSOVA, V.V. KUZNETSOV, N.N. KORZHENEVSKAYA

ОГЛЯДИ

16 Саркопения

В.А. МАЛАХОВ, А.П. СЫТНИК, Р.В. ДАНЬКО, Т.В. ДАНЬКО

Sarcopenia

V.A. MALAKHOV, A.P. SYTNIK, R.V. DANKO, T.V. DANKO

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

25 Роль транскраниальной магнитной стимуляции в медицинской реабилитации постинсультных больных

В.П. ЛЫСЕНЮК, А.П. БАЛИЦКИЙ, Н.И. САМОСЮК

Transcranial magnetic stimulation in medical rehabilitation of post-stroke patients

V.P. LYSENIUK, A.P. BALITSKII, N.I. SAMOSIUK

34 Оцінка констриктивно-стенотичної артеріопатії як чинника ризику відстроченої ішемії мозку, її роль в обґрунтуванні лікувальної тактики при аневризматичному субарахноїдальному крововиливі

М.В. ГЛОБА

Evaluation of constrictive stenotic arteriopathy as a risk factor in delayed cerebral ischemia and its role in substantiation

of treatment tactics in aneurysmal subarachnoid haemorrhage

M.V. GLOBA

41 Роль чинників ризику мозкового інсульту у розвитку післяінсультної когнітивної неспроможності

О.Р. ПУЛИК

Stroke risk factors and the development of post-stroke cognitive impairment

O.R. PULYK

46 Ранняя клинико-инструментальная диагностика миелино- и аксонопатий у детей с наследственными мотосенсорными полиневропатиями и их патогенетическая терапия

М.Р. ШАЙМУРЗИН

Early clinical and electroneuromyographic diagnostics of demyelinating

and axonal denervation for children with hereditary motosensory

polyneuropathies and their nosotropic therapy

M.R. SHAIMURZIN

53 Анализ клинико-неврологических и магниторезонансно-томографических показателей острого поперечного миелита как предиктора развития рассеянного склероза

Е.А. МЯЛОВИЦКАЯ, СЕПЕХРИ НУР СЕПИДЕ

Analysis of clinical-neurological and magnetic resonance imaging signs

of acute transverse myelitis as a predictor of multiple sclerosis

Ye.A. MIALOVITSKAYA, SEPEHRI NOUR SEPIDEH

57 Роль лептину в развитии когнитивных нарушений у больных с метаболическим синдромом

О.О. КОПЧАК

The role of leptin in the development of cognitive impairments in patients with metabolic syndrome

O.O. KOPCHAK

62 Особливості психічних та психосоматичних розладів при психоендокринному та метаболічному синдромах

О.Ю. ЖАБЕНКО

Mental and psychosomatic disorders among people with psychoendocrine and metabolic syndromes
O.Yu. ZHABENKO

66 Клініко-біохімічні зіставлення при психоорганічному синдромі у віддалений період черепно-мозкової травми

Б.В. ЗАДОРЖНА

Clinical and biochemical correlates in patients with psychoorganic syndrome in the remote period of craniocerebral trauma
B.V. ZADOROZHNA

70 Новые подходы в клинко-инструментальной диагностике структурных изменений мышечной ткани у больных с врожденными аномалиями развития спинного мозга

С.В. ВЛАСЕНКО, Г.М. КУШНИР, В.И. БИЛЬЦУК

New approaches in clinical and instrumental diagnostics of structural changes of a muscular tissue at patients with congenital anomalies of spinal cord development
S.V. VLASENKO, G.M. KUSHNIR, V.I. BILSHCHUK

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

75 Механізм лікувальної дії ізоформи $\epsilon 2$ аполіпопротеїну Е при черепно-мозковій травмі в експерименті

В.В. БІЛОШИЦЬКИЙ

The therapeutic mechanisms of $\epsilon 2$ isoform of apolipoprotein E after experimental traumatic brain injury
V.V. BILOSHYTSKYI

80 Вплив трансплантації ембріональної нервової тканини і тканини нюхової цибулини на відновлення функції стато-координаторної сфери після експериментального травматичного пошкодження мозочка

Ю.Ю. СЕНЧИК

Effect of embryonic neural tissue and olfactory bulb tissue transplantation on recovery of the function of stato-coordination sphere after the cerebellum experimental damage
Yu.Yu. SENCHYK

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

90 Использование и оценка эффективности L-лизина эсцината по ликворологическим и ликвородинамическим показателям при острой позвоночно-спинномозговой травме

Ш.С. ЮЛДАШЕВ, А.Р. САТТАРОВ, А.Ш. ШОДИЕВ

Application and evaluation of L-lysine aescinat efficacy in acute spinal cord injury on liquorologic and liquorodynamic indicators
Sh.S. YULDASHEV, A.R. SATTAROV, A.Sh. SHODIEV

97 Ацеклофенак: терапевтическая эффективность при остеоартрозе

Т.А. РАСКИНА

Aceclofenac: therapeutic effectiveness in osteoarthritis
T.A. RASKINA

101 К вопросу нейропротекции в комплексной фармакотерапии пациентов с болезнью Паркинсона

И.В. ЮРОВ

Question of neuroprotection in complex pharmacotherapy of patients with Parkinson's disease
I.V. YUROV

105 До уваги передплатників

106 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



С.М. КУЗНЕЦОВА,
В.В. КУЗНЕЦОВ, Н.Н. КОРЖЕНЕВСКАЯ

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева
НАМН Украины», Киев

Особенности нарушения сна у больных с инсультом

Представлена клинико-электрофизиологическая характеристика различных стадий сна и механизмы нейромедиаторной регуляции фаз сна. Рассмотрена система цикла сон—бодрствование. Дана характеристика нарушений сна у больных с инсультом. Акцент сделан на синдроме обструктивного апноэ сна как на факторе риска развития инсульта. Обсуждаются полушарные особенности нарушения структуры сна у больных с инсультом. Подчеркивается взаимосвязь нарушений структуры сна в острый период инсульта с прогнозом и эффективностью реабилитации.

Ключевые слова: сон, полисомнография, синдром обструктивного апноэ сна, инсульт, полушарная асимметрия.

Обсуждение любого заболевания необходимо проводить в континууме «сон—бодрствование».

Я.И. Левин

Согласно определению, сон — это «особое, генетически детерминированное, состояние организма, характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полисомнографических картин в виде циклов, фаз и стадий» [10].

Сон является важным периодом суточного ритма. Нарушения сна отмечают у 50 % населения современной популяции, при этом у 13 % проблема является достаточно тяжелой, а 46 % населения отмечают дневную сонливость [25, 27].

На здоровье человека сон оказывает не меньшее влияние, чем период дневного бодрствования, а качество сна является одной из составляющих понятия «качество жизни». Во время сна не только сохраняется, но и интенсифицируется психическая и биологическая активность [20], происходит перестройка ритмической деятельности органов и систем [11, 51].

Структура сна очень чувствительна к экзогенным и эндогенным факторам. Для различных фаз сна характерны физиологические изменения сердечно-сосудистой и эндокринной систем, на отдельных стадиях сна повышается риск развития

патологии [27, 51]. Такие болезни, как артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая недостаточность, гастроэзофагеальный рефлюкс, язва желудка, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и болезнь Паркинсона, способствуют возникновению нарушений сна [25].

Физиологический сон не однороден и включает различные функциональные состояния мозга: четыре стадии фазы медленного сна (ФМС), в которой выделяют поверхностный сон (I и II стадии) и глубокий, или дельта-сон (III и IV стадии), а также фазу быстрого сна (ФБС), или парадоксальный сон [16, 45].

С помощью полисомнографии выявлены два вида сна: спокойный — медленный и активный — быстрый, которые имеют много названий. Наиболее распространенные названия медленного сна — ортодоксальный, медленноволновой, синхронизированный, NREM-сон; быстрого — парадоксальный, десинхронизированный, сон с быстрым движением глаз, сон со сновидениями, REM-сон (от Rapid Eye Movement) [11, 45, 55].

На долю медленного сна обычно приходится 75—80 % от общей продолжительности ночного

сна, на долю быстрого — 20—25 % [11, 59]. Фаза быстрого сна сменяет фазу медленного сна примерно каждые 90—100 мин, после засыпания происходит полная последовательная смена I, II, III и IV стадий, затем последовательность становится обратной и наступает фаза быстрого сна. У здоровых людей в течение ночи наблюдается 4—5 таких циклов [6, 14].

Общая продолжительность ночного сна у взрослого человека в среднем составляет 6—8 ч [27]. Ранее сон считали пассивным состоянием физиологического отдыха и восстановления, ныне его рассматривают как комплекс динамических процессов, имеющих сильное влияние на цереброваскулярный гомеостаз [43]. Так, медленный сон характеризуется медленными движениями глаз, наличием небольшого мышечного тонуса, а также снижением активности симпатической нервной системы, как результат — происходит снижение частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, периферического сопротивления и артериального давления. Таким образом, во время медленного сна происходит снижение церебрального кровотока на 5—28 %, вследствие чего уменьшается потребление кислорода мозгом и снижается уровень метаболизма [1, 43, 46].

I стадия сна — засыпание или дремота — является переходной и возникает периодически в течение всей ночи [16, 45]. Общий признак серьезного нарушения сна — нарастание количества и длительности эпизодов этой стадии [4].

Для II стадии сна характерно появление кратковременных генерализованных высокоамплитудных волн (K-комплексов) на фоне умеренного снижения амплитуды основного ритма, а также колебаний синусоидальной формы с частотой 11,5—15,0 Гц («сонных веретен») [6, 16]. Раздражители, которые обычно вызывают пробуждение в I стадии сна, инициируют появление K-комплексов на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) во II стадии, но не пробуждают спящего [4]. По данным некоторых исследователей, «сонные веретена» являются механизмом, который снижает чувствительность мозга к сенсорной информации, «отключает» мозг от внешнего мира. Таким образом, II стадия позволяет человеку войти в глубокие стадии сна [32, 56].

III и IV стадии часто объединяют под названием «дельта-сон», так как их основным ЭЭГ-феноменом является дельта-активность. Дыхание на этих стадиях ритмичное, медленное, артериальное давление снижено, миограмма имеет низкую амплитуду [16, 45]. Основная функция дельта-сна — восстановительная, направленная в том числе и на восстановление гомеостаза мозговой ткани, а также оптимизация управления внутренними органами [9, 12]. Глубокий сон выполняет анаболическую функцию: в организме вырабатываются пролактин, мелатонин, соматотропный гормон, происхо-

дит накопление фосфатергических соединений, загрузка долговременной памяти. Нарушение этой стадии сна приводит к развитию апатии, депрессии, снижению памяти и внимания, ухудшению запоминания информации [9, 17, 45].

Для фазы быстрого сна характерны быстрые движения глаз, нерегулярная ЭЭГ в сочетании с «пилообразным» тета-ритмом, очень низкая амплитуда миограммы, наличие бурных сновидений, интенсификация вегетативных реакций — так называемая вегетативная буря (резкие колебания частоты сердечных сокращений, артериального давления и частоты дыхания, дыхательная и сердечная аритмия, эпизоды апноэ, повышение свертываемости крови, пик выработки стрессорных гормонов) [1, 16, 46]. Быстрый сон в основном характеризуется ваготоническим влиянием с периодическим повышением активности симпатического отдела нервной системы, что вызывает повышение артериального давления и увеличение вариабельности сердечного ритма. В целом, во время фазы быстрого сна мозговой кровотока возрастает на 4—41 % [43]. Во время быстрого сна на фоне усиления белкового синтеза увеличиваются энергозатраты, приближаясь к уровню, характерному для периода бодрствования [1, 46].

Функции быстрого сна — это психическая адаптация, а также переработка информации, полученной в предшествующий период бодрствования, создание программы поведения на будущее [9, 12, 17, 25]. REM-сон важен для процессов обучения и запоминания, он влияет на настроение, творческие способности [25]. Нарушение этой фазы сопровождается развитием неврозов [9, 17].

Эта фаза сна названа парадоксальной, потому что в это время высокая активность клеток мозга (подобно активности мозга в состоянии бодрствования) сочетается с отсутствием поступления информации от органов чувств и максимальным расслаблением мышц [16].

Во время быстрого сна всем людям снятся наиболее эмоциональные и зрелищные сновидения. Долгое время считалось, что сны возникают только в это время. Но в последние годы установлено, что сновидения возникают также и во время медленного сна, эти сны короче и не такие эмоциональные [5, 22]. Во время REM-стадии человека разбудить легко, а в III и IV стадии полное пробуждение наступает в течение 5 мин и дольше [21].

Система, регулирующая цикл сон — бодрствование, представлена так называемыми центрами бодрствования, которые локализируются на всех уровнях мозговой оси: в ретикулярной формации ствола, в области синего пятна и дорсальных ядрах шва, в заднем гипоталамусе и базальных ядрах переднего мозга [55]. В качестве медиаторов нейронов этих отделов мозга выделяют глутаминовую и аспарагиновую кислоты, ацетилхолин, норадрена-

лин, серотонин и гистамин. Главную роль в организации сна играют стволовые, а также гипоталамические структуры, таламус, кора больших полушарий. Фаза медленного сна — это результат интеграции деятельности систем ствола (ядра шва и солитарного тракта, преоптическая область гипоталамуса), таламуса и периферической коры на фоне снижения активности восходящей активирующей ретикулярной формации. Традиционно считается, что ведущую роль в организации медленного сна играют гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и серотонин. За организацию фазы быстрого сна отвечает варолиев мост (ростральная и каудальная часть покрышки). В этих отделах мозга нейромедиаторная регуляция осуществляется с помощью ацетилхолина, глутаминовой и аспарагиновой кислот [13, 51].

Несмотря на то, что сон представляется внешне спокойным и пассивным состоянием, этот период характеризуется значительными физиологическими изменениями церебрального гомеостаза [28], что создает предпосылки для формирования цереброваскулярных нарушений [43].

Важным аспектом изучения проблемы цикла сон — бодрствование и сосудистой патологии головного мозга является анализ взаимосвязи инсульта и нарушений сна: нарушения сна способствуют формированию некоторых механизмов инсульта, а инсульт, в свою очередь, усугубляет имеющиеся нарушения сна.

Согласно клиническим наблюдениям у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний развитие мозгового инсульта провоцируется физиологическими изменениями, характерными для отдельных периодов цикла сон — бодрствование [5, 26]. По данным клинического исследования, примерно 20—40 % больных с инсультами имеют нарушения сна [55]. По результатам полисомнографического исследования, для всех больных с инсультом характерны нарушения сна. Во время ночного сна инсульт возникает в 23 % случаев, в ранние утренние часы — в 45 % и днем — в 32 %. Инсульты, возникающие во время сна, протекают более тяжело, чем инсульты во время бодрствования [19].

Установлено влияние циркадных изменений на тип инсульта. Во время сна чаще возникает ишемический инсульт [30]. В Японии изучали влияние различных циркадных вариаций на основные виды инсульта: инфаркт мозга, внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние. Проанализировано 12 957 случаев. Во время сна произошло около 20 % ишемических инсультов и примерно 10 % других видов. Большинство случаев инфаркта мозга произошло непосредственно перед пробуждением. Отмечены пики возникновения инсульта: более высокий утром, низкий вечером. Геморрагический инсульт, наоборот, имеет более низкие пики

утром и более высокие — во второй половине дня. По мнению авторов, наиболее вероятно, что снижение артериального давления, происходящее во время сна, повышает риск возникновения ишемического инсульта и снижает — геморрагического. Кроме того, определенную роль играют другие факторы, в том числе повышающие риск инфаркта мозга: утреннее увеличение уровня гематокрита, агрегации, количества тромбоцитов и гиперкоагуляция. Таким образом, триггеры начала инсульта включают два типа факторов: артериальное давление — общий фактор для обоих типов инсульта (ишемического и геморрагического), а также гемостатические изменения, которые утром повышают риск ишемического инсульта и снижают — геморрагического [34].

Для инсульта, который возник во время сна, характерна высокая представленность быстрого сна, что может быть одной из причин возникновения ишемического инсульта в это время суток [15]. По данным исследования, для больных с утренним инсультом по сравнению с дневным и ночным характерна наименьшая длительность быстрого сна [26]. Помимо проблем с нарушением сна во время инсульта, у больных имеют место нарушения дыхания во сне, что проявляется синдромом обструктивного апноэ.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) — это состояние, характеризующееся наличием храпа во время сна с периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания, достаточно продолжительным, что приводит к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и избыточной дневной сонливости [3, 39]. Основным маркером СОАС является обструктивное апноэ — прекращение носоротового потока на 10 с и более при сохраняющихся дыхательных усилиях, что обусловлено спаданием дыхательных путей на уровне глотки. При неполной обструкции дыхательных путей может наблюдаться гипопноэ, характеризующееся частичным снижением носоротового потока в сочетании со снижением насыщения крови кислородом. Распространенность СОАС составляет 5—7 % среди населения старше 30 лет, из них примерно 1—2 % страдают тяжелыми формами апноэ. У лиц старше 60 лет частота СОАС значительно возрастает и достигает 30 % у мужчин и около 20 % у женщин, а у лиц старше 65 лет этот показатель может составлять более 60 % [2]. У 20—40 % больных, перенесших мозговой инсульт, отмечено большое количество эпизодов апноэ/гипопноэ во сне [31, 51].

Расстройства сна, связанные с нарушением дыхания, ассоциируются с повышенным риском инсульта независимо от известных факторов риска. Наличие даже невысокого риска инсульта в сочетании с высоким уровнем распространенности нарушения дыхания во сне может иметь значи-

тельные последствия. Механизмы, определяющие риск развития инсульта в результате нарушения дыхания, многофакторные и включают: снижение мозгового кровотока, изменение ауторегуляции церебрального кровотока, эндотелиальную дисфункцию, тромбоз. Вследствие этого считается, что нарушения дыхания во сне являются одним из основных механизмов, который может повысить риск развития инсульта [57, 59].

Для больных с инсультом характерны выраженные расстройства генерации сна и его стадий. Причинами этого являются: локальное повреждение и отек ткани мозга, расстройства общей и местной гемодинамики, попадание крови в субарахноидальное пространство головного мозга и желудочки мозга с последующим раздражением стволовых структур и нарушением ликвородинамики [7, 26].

По данным более ранних исследований, в острой стадии полушарного инсульта описаны: слабая эффективность сна [40, 44], увеличение времени бодрствования во время периода сна [44], повышенное количество пробуждений [37]. Парадоксальный сон уменьшается в течение первых дней после полушарного инсульта. Относительное восстановление происходит в течение нескольких недель [37, 40]. У больных с инсультом отмечают изменения в медленной фазе сна: увеличивается I стадия [37, 44], снижается длительность II стадии и количество «сонных веретен» [40], увеличивается медленноволновая активность [36].

В последнее десятилетие выявлены характерные изменения полисомнограммы при инсульте: изменение длительности сна (инсомния или гиперсомния), увеличение продолжительности бодрствования во время периода сна, поверхностного сна, уменьшение дельта-сна, нередко — уменьшение быстрого сна, а также частые ночные пробуждения, а субъективно — отсутствие удовлетворенности ночным сном [7, 18, 55].

Факторами, которые в значительной степени влияют на ночной сон, являются тип инсульта, стадия заболевания, локализация и размер очага [7, 31]. К более грубым нарушениям сна приводят геморрагический тип инсульта и близкое расположение очага к срединным структурам [7, 19].

Согласно концепции Н.Н. Брагиной и Т.А. Доброхотовой (1988) о неидентичности функциональных связей больших полушарий с регуляторными срединными образованиями мозга (более тесная функциональная связь диэнцефальных структур с правым полушарием, а ствола и гиппокампа — с левым) [2, 24], установлена более выраженная активность правого полушария головного мозга в состоянии сна [23]. По-видимому, поэтому более значительные нарушения сна наблюдаются при поражении правого полушария, что объясняется его взаимодействием с гипногенными структурами мозга [7, 26]. Согласно функционально-биоло-

гической асимметрии мозга правое полушарие доминирует в обработке сердечно-сосудистой афферентации [29], определяет уровень функциональной активности центрального отдела симпатической нервной системы [50]. При поражении правого полушария возникают более грубые изменения вегетативной регуляции [7].

Левое полушарие более тесно взаимодействует с активирующими системами мозга и преимущественно контролируется парасимпатической нервной системой [50]. Полагают, что это обуславливает более частое и глубокое нарушение сознания при левополушарных инсультах, по сравнению с правополушарными. Установлена взаимосвязь между степенью сохранности речевой функции у больных с левополушарным инсультом и быстрым сном, что рассматривается как благоприятный прогноз инсульта [7, 26].

У больных с инсультом причиной нарушения сна является поражение ствола мозга, таламуса, реже — полушарий головного мозга [28]. Степень нарушения сна определяется локализацией очага инсульта в стволе мозга: при локализации в продолговатом мозге наблюдается сокращение дельта-сна в связи с увеличением активирующего влияния ретикулярной формации и бульбарными расстройствами; при поражении варолиевого моста резко уменьшается длительность быстрого сна и увеличивается его латентный период; поражение мезэнцефальных структур сопровождается урежением активаций во сне [7, 43].

Обнаружено более значительное представление медленной активности в структуре ЭЭГ у пациентов с большими объемами инсульта и неблагоприятным исходом [48]. Увеличение медленноволновой активности во сне коррелирует с возникновением дельта-волн во время бодрствования, что послужило основанием для предположения о наличии связи между данными изменениями ЭЭГ и снижением нейрональной активности вследствие повреждения на стороне очага и диашиза — на противоположной [42, 46, 49, 53, 60].

J.M. Saletin и соавт. изучали основные нейроанатомические корреляты колебаний медленного сна человека. Установлено, что изменения структурных характеристик медленных волн и «сонных веретен» свидетельствовали о грубых структурных морфологических изменениях в центральной нервной системе. В частности, толщина серого вещества лобной коры была пропорциональна медленноволновым характеристикам, а толщина серого вещества гиппокампа, мозжечка и слуховой коры — характеристикам «сонных веретен» [54]. В другом исследовании у пациентов с полушарным экстра-таламическим инсультом [38] спектральный анализ ЭЭГ сна выявил снижение частоты «сонных веретен», более выраженную гомолатерально очагу и менее выраженную — гетеролатерально.

Также установлено, что уменьшение количества «сонных веретен» и продолжительности II стадии ассоциируется с неблагоприятным исходом инсульта [40], а увеличение продолжительности бодрствования во время периода сна в острой фазе инсульта отрицательно коррелирует с отдаленным клиническим исходом. Также обнаружена положительная корреляция между количеством «сонных веретен» в острой фазе и исходом инсульта [38].

Снижение веретенообразной активности у пациентов с полушарным инсультом подтверждает данные об участии корковых и подкорковых (экстраламических) структур в генерации «сонных веретен» [35].

Установлено, что субъективные изменения сна в сочетании с бессонницей наблюдаются не только при очагах в стволе или таламусе, но и у пациентов с поверхностным расположением очага при полушарном инсульте. Изменения общей длительности сна и показателей шкалы сонливости Эпворта [41] слабо коррелировали с изменениями на ЭЭГ сна. Высокая эффективность сна и небольшая продолжительность бодрствования во время периода сна в острой фазе инсульта ассоциировались с хорошим отдаленным исходом, эти показатели ЭЭГ сна достоверно улучшались в ряду от острого к подострому и хроническому периодам инсульта. Длительная непрерывность ЭЭГ сна в острой фазе инсульта прогнозирует хороший клинический исход [58].

Таким образом, отсутствие глубоких стадий сна, большое количество активаций, выраженная асимметрия (односторонние «сонные веретена» и К-комплексы) деятельности мозга в острейший период инсульта являются показателями плохого прогноза, что обусловлено диффузными, грубыми расстройствами функции стволовых и корковых сомногенных генераторов морфологического характера и чрезмерным функционированием акти-

вирующих систем, вероятно, связанным с избыточным высвобождением возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат и аспарат). В настоящее время это рассматривают как важное звено в биохимическом каскаде ишемии мозга [13].

Если структура сна не меняется в острейший период инсульта, то у пациента благоприятный прогноз инсульта. При выраженных изменениях сна, преимущественно за счет нарушения цикличности и подавления глубокого медленного, а также быстрого сна, и в случае, если в течение 7—10 дней после инсульта не происходит восстановления нормальной картины сна, то прогноз, скорее всего, неблагоприятный. Таким образом, чем грубее нарушена структура сна в острый период инсульта, тем хуже интенсивность восстановления и прогноз [8, 13].

Изучая изменения структуры сна, физиологи пытаются выяснить, какие именно мозговые процессы затронуты ишемией, и что необходимо сделать, чтобы запустить механизмы восстановления функции нервной ткани [8].

У пациентов с инсультом оценка функционирования цикла сон — бодрствование и других параметров в дополнение к ЭЭГ может иметь существенное значение для правильного понимания нарушений цикла сон — бодрствование и разработки стратегии лечения нарушений сна у этой категории больных [38].

Учитывая наличие корреляции между синхронной нейрональной активностью и ростом аксонов после поражения коры, исследования влияния инсульта на сон и ЭЭГ сна могут способствовать пониманию механизмов компенсаторной реорганизации головного мозга после повреждения [33] и определению путей восстановления структуры сна у больных с различными поражениями центральной нервной системы.

Литература

1. Алейникова Т.В., Думбай В.Н., Кураев Г.А., Фельдман Г.Л. Физиология центральной нервной системы.— Ростов-на-Дону: Феникс, 2000.— 384 с.
2. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека.— М.: Медицина, 1981.— 288 с.
3. Бузунов Р.В., Легейда И.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна (учебное пособие для врачей).— 2010.— 78 с.
4. Быков А.Т., Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е. Медицина сна. О природе сна // Военная медицина.— 2009.— № 4.— С. 65—73.
5. Вейн А.М. Сон — тайны и парадоксы.— М.: Эйдос Медиа, 2003.— 200 с.
6. Внутренние болезни: В 10 кн. / Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа и др.— М.: Медицина, 1993.— Кн. 1.— 560 с.
7. Ворончихина С.А. Нарушения сна у больных инсультами и их коррекция // Вестн. 1-й област. клин. больницы.— 2002.— № 2.— С. 12—17.
8. Евдокименко А.Н., Русакова И.М., Фесенко Г.Н., Ковальзон В.М. Фокальный ишемический инсульт и сон у крыс // Материалы 5-й Рос. (с международным участием) школы-конференции «Сон — окно в мир бодрствования» и междисциплинарного семинара «Нейробиологические основы цикла сон — бодрствование».— М., 2009.— 165 с.
9. Калмыкова Т.Н., Сирота Н.В. Расстройства сна: современный взгляд на проблему, фармакологическая коррекция // Здоровье Украины.— 2004.— № 95.— С. 32—37.
10. Ковальзон В.М. О положении в российской сомнологии // Природа.— 2001.— № 10.— С. 3—6.
11. Куприянович Л.И. Биологические ритмы и сон.— М.: Наука, 1976.— 120 с.
12. Левин Я.И. Инсомния: современное состояние проблемы и методы лечения // Справочник поликлинического врача: прил. к журн. «Consilium medicum».— 2007.— Т. 5, № 5.— С. 68—72.
13. Левин Я.И. Инсомния: современные и диагностические подходы.— М.: Медпрактика, 2005.— 115 с.
14. Левин Я.И. Лечение инсомнии // Неврология: прил. к журн. «Consilium medicum».— 2008.— № 1.— С. 81—83.
15. Левин Я.И., Гасанов Р.Л., Гитлевич Т.Р., Лесняк В.Н. Мозговой инсульт и ночной сон // Совр. психиат. журн. им. П.Б. Ганнушкина.— 1998.— № 3.— С. 13—15.
16. Левин Я.И. Сомнология: сон, его структура и функции; инсомния // Рус. мед. журн.— 2007.— Т. 15, № 15.— С. 1130—1134.

17. Маркин С.П. Лечение расстройств сна у людей пожилого возраста с нарушением когнитивных функций // Справочник специалиста: прил. к журн. «Consilium medicum».— 2009.— Т. 11, № 2.— С. 55—60.
18. Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт // Рус. мед. журн.— 2008.— Т. 16, № 12.— С. 1677—1681.
19. Маркин С.П. Диагностика и лечение расстройств сна // Лечащий врач.— 2010.— № 4.— С. 54—58.
20. Мишиев В.Д. Диагностика и лечение некоторых нарушений сна // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 3 (13).— С. 93—99.
21. Мишиев В.Д. Нарушения сна при некоторых психических расстройствах: сравнительная терапия соннатом и доксиламином // Справочник специалиста: прил. к журн. «Consilium medicum».— 2007.— № 3 (207).
22. Наймарк Е.Б. Наука во власти сна // Что нового в науке и технике.— 2005.— № 7—8.
23. Пак П.А., Шатохин А.А. К вопросу о сне и сновидениях // Прикладная психология и психоанализ.— 2010.— № 3.— С. 25—29.
24. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии.— М.: Науч. мир, 2009.— 836 с.
25. Соколова Л.П., Кислый Н.Д. Инсомнии. Нарушения сна у пожилых: особенности терапии // Consilium Medicum.— 2007.— Т. 9, № 2.— С. 133—137.
26. Сон А.С., Солодовникова Ю.А. Характер вегетативных расстройств в остром периоде ишемического инсульта // Междунар. неврол. журн.— 2010.— № 7 (37).— С. 98—104.
27. Attarian H.P., Schuman C. *Clinical Handbook of Insomnia*.— Humana Press, 2010.— P. 346.
28. Bassetti C. *Cerebrovascular diseases // Principles and practice of sleep medicine / Ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement.— 3rd ed.— Philadelphia: W.B. Saunders, 2000.— P. 1072—1086.*
29. Bazett R.B., Mulnier H.E., Murphy K. et al. Breathlessness in humans activates insular cortex // *Neuroreport*.— 2000.— Vol. 11.— P. 2117—2120.
30. Bornstein N., Gur A., Pinchas F., Korczyn A. Stroke during sleep: Epidemiological and clinical features // *Cerebrovasc. Dis.*— 1999.— N 9.— P. 320—322.
31. Bounhoure J.P., Galinier M., Didier A., Leophonte P. Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease // *Bull. Acad. Natl. Med.*— 2005.— Vol. 189.— P. 445—459.
32. Bowersox S.S., Kaitin K.I., Dement W.C. EEG spindle activity as a function of age: relationship to sleep continuity // *Brain Research*.— 1985.— Vol. 334.— P. 303—308.
33. Carmichael S.T., Chesselet M.F. Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult // *J. Neurosci.*— 2002.— Vol. 22.— P. 6062—6070.
34. Caroline C. Sleep promotes ischemic but not hemorrhagic stroke // *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry*. Published online August 17, 2006. <http://www.medscape.com/viewarticle/543354>.
35. Contreras D., Destexhe A., Sejnowski T. J., Steriade M. Control of spatiotemporal coherence of a thalamic oscillation by corticothalamic feedback // *Science*.— 1996.— Vol. 274.— P. 771—774.
36. Culebras A., Miller M. Absence of sleep-related elevation of growth hormone level in patients with stroke // *Arch. Neurol.*— 1983.— Vol. 40.— P. 283—286.
37. Giubilei F., Iannilli M., Vitale A. et al. Sleep patterns in acute ischemic stroke // *Acta Neurol. Scand.*— 1992.— Vol. 86.— P. 567—571.
38. Gottselig J., Bassetti C., Achermann P. Power and coherence of sleep spindle activity following hemispheric stroke // *Brain*.— 2002.— Vol. 125.— P. 373—385.
39. Guilleminault C., Eldridge F., Dement W.C. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome // *Science*.— 1973.— Vol. 181.— P. 856—858.
40. Hachinski V., Mamela M., Norris J.W. Prognostic value of sleep morphology in cerebral infarction // *Excerpta Medica (Amsterdam)*.— 1979.— Vol. 449.— P. 287—292.
41. Johns M.W. Sleepiness in different situations measured by the Epworth sleepiness scale // *Sleep*.— 1994.— Vol. 17.— P. 703—710.
42. Juhasz C., Kamondi A., Szirmai I. Spectral EEG analysis following hemispheric stroke // *Acta Neurol. Scand.*— 1997.— Vol. 96.— P. 397—400.
43. Kannan R., Salim S. The relationship between sleep disorders and stroke // *Postgraduate medicine*.— 2010.— Vol. 122, N 6.— P. 145—153.
44. Korner E., Flooh E., Reinhar B. et al. Sleep alterations in ischemic stroke // *Eur. Neurol.*— 1986.— Vol. 25.— P. 104—110.
45. Lee-Chiong T.L. *Sleep medicine essentials*.— Wiley-blackwell, 2009.— 280 p.
46. McGinty D., Szymuziak R. Brain structures and mechanisms involved in the generation of NREM sleep: focus on the preoptic hypothalamus // *Sleep Med.*— 2001.— Vol. 5.— P. 323—342.
47. Melamed E., Lavy S., Portnoy Z., et al. Correlation between regional cerebral blood flow and EEG frequency in the contralateral hemisphere in cerebral infarction // *Neurol. Sci.*— 1975.— Vol. 26.— P. 21—27.
48. Muller C., Achermann P., Bischof M. et al. Visual and spectral analysis of sleep EEG in acute hemispheric stroke // *Eur. Neurol.*— 2002.— Vol. 48.— P. 164—171.
49. Nagata K., Tagawa K., Hiroi S. et al. Electroencephalographic correlates of blood flow and oxygen metabolism provided by positron emission tomography in patients with cerebral infarction // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*— 1989.— Vol. 72.— P. 16—30.
50. Oppenheimer S.M., Kebem G., Martin W.M. Left insular cortex lesion perturb cardiac autonomic tone in humans // *Clin. Auton. Res.*— 1996.— N 6.— P. 131—140.
51. Pandi-Perumal S.R., Monti J.M., Monjan A.A. *Principles and practice of geriatric sleep medicine*.— Cambridge University Press, 2010.— P. 448.
52. *Principles and practice of sleep medicine / Ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement.— 3rd ed.— Philadelphia: W.B. Saunders, 2000.— P. 53—71.*
53. Sainio K., Stenberg D., Keskimaki I. et al. Visual and spectral EEG analysis in the evaluation of the outcome in patients with ischemic brain infarction // *Clin. Neurophysiol.*— 1983.— Vol. 56.— P. 117—124.
54. Saletin J.M., van der Helm E., Walker M.P. Structural brain correlates of human NREM sleep oscillations // *Sleep*.— 2011.— Vol. 34.— P. 381.
55. Smith H.R., Comella C.L., Hogl B. *Sleep medicine*.— Cambridge University Press, 2008.— 270 p.
56. Steriade M., Dossi R.C., Nunez A. Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression // *J. Neurosci.*— 1991.— Vol. 11 (10).— P. 3200—3217.
57. Virend K., David P. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease // *Circulation*.— 2008.— Vol. 118.— P. 1080—1111.
58. Vock J.V., Achermann P., Bischof M. et al. Evolution of sleep and sleep EEG after hemispheric stroke // *J. Sleep Res.*— 2002.— Vol. 11.— P. 331—338.
59. Watson N.F., Vaughn B. *Sleep disorders*.— Taylor and Francis Group, 2006.— 394 p.
60. Yaggi H., Mohsenin V. Sleep-disordered breathing and stroke // *Clin. Chest. Med.*— 2003.— Vol. 24.— P. 223—237.
61. Yokohama E., Nagata K., Hirata Y. et al. Correlation of EEG activities between slow-wave sleep and wakefulness in patients with supratentorial stroke // *Brain Topogr.*— 1996.— N 8.— P. 269—273.

С.М. КУЗНЕЦОВА, В.В. КУЗНЕЦОВ, Н.М. КОРЖЕНЕВСЬКА

Особливості порушення сну у хворих з інсультом

Представлено клініко-електрофізіологічну характеристику різних стадій сну та механізми нейромедіаторної регуляції фаз сну. Розглянуто систему циклу сон—неспанья. Подано характеристики порушень сну у хворих з інсультом. Акцент зроблено на синдромі обструктивного апное сну як на чиннику ризику інсульту. Обговорюються півкульні особливості порушення структури сну у хворих з інсультом. Підкреслюється взаємозв'язок порушень структури сну в гострий період інсульту з прогнозом та ефективністю реабілітації.

Ключові слова: сон, полісомнографія, синдром обструктивного апное сну, інсульт, півкульна асиметрія.

S.M. KUZNETSOVA, V.V. KUZNETSOV, N.N. KORZHENEVSKAYA

Features of sleep disorders in patients with stroke

The neurotransmitter mechanisms of the sleep phases regulation and clinical and electrophysiological characteristics of different sleep stages are presented in the article. The sleep disorders in patients with stroke were characterized with accent on patients with obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke. The hemispheric features of sleep pattern failure in patients with stroke were also discussed. The interrelationship of sleep patterns in acute stroke to prognosis and rehabilitation efficiency were emphasized.

Key words: sleep, polysomnography, sleep apnea syndrome, stroke, hemispheric asymmetry.



В.А. МАЛАХОВ¹, А.П. СЫТНИК²,
Р.В. ДАНЬКО², Т.В. ДАНЬКО²

¹Харьковская медицинская академия
последипломного образования

²Центр медико-социальной реабилитации
«Здоровье», Черкассы

Саркопения

Представлены современные патогенетические данные и результаты анализа комплекса возрастных факторов, приводящих к развитию саркопии. Описаны методы измерения мышечной массы тела. Рассмотрены молекулярные и клеточные механизмы регенерации мышечных волокон и значение силовых нагрузок в пожилом возрасте для поддержания анаболического гормонального статуса. Представлены данные о снижении факторов риска смерти при повышении уровня общей тренированности.

Ключевые слова: саркопения, анорексия, цитокины, сателлитные клетки, саркопенический индекс.

Саркопения — возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы, — до недавнего времени не привлекало должного внимания геронтологов и других врачей. Роль состояния скелетной мускулатуры, ее силы и массы в сохранении здоровья и увеличении продолжительности активной фазы жизни оставалась малоизученной, но в последние 15 лет отношение к саркопии стало меняться. Термином «саркопения» обозначают немотивированную, генерализованную потерю массы скелетной мускулатуры в процессе старения. Европейской рабочей группой по саркопии у пожилых людей предложено считать саркопию одним из гериатрических синдромов. По данным американского центра контроля заболеваемости, саркопения признана одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет [12]. Саркопения не входит в действующую международную номенклатуру и классификацию болезней, которая была принята относительно давно, но будет включена в следующее издание международной классификации болезней.

Еще Гиппократ указывал на возрастные изменения скелетной мускулатуры, но вплоть до 1989 г., когда американский врач Розенберг [21] предложил термин «саркопения» для описания процесса возрастной потери массы скелетной мускулатуры, возрастную потерю мышечной массы не рассматривали как отдельную составляющую процесса ста-

рения. В настоящее время термин «саркопения» используют преимущественно для описания возрастных изменений в скелетной мускулатуре (возрастная саркопения). Под ним подразумевают потерю массы, силы и качества мышц, что является следствием возрастных гормональных изменений, изменений в центральной и периферической нервной системе, системных воспалительных реакций, запустевания и уменьшения плотности капиллярной сети скелетной мускулатуры.

Саркопения характеризуется множественными процессами. Изменения проявляются в виде уменьшения количества и снижения качества мышечных волокон, α -мотонейронов спинного мозга, уменьшения синтеза белка и продукции анаболических и половых гормонов. Кроме того, изменяется основной обмен, повышается потребность в белке с пищей, персистируют хроническое воспаление и окислительный стресс, происходят изменения в ренин-ангиотензиновой системе. Все это приводит к снижению функциональной способности человека, а в конечном итоге — к утрате способности к самообслуживанию. Отсутствие четких диагностических критериев не позволяет разработать потенциальные варианты профилактики и лечения саркопии. На сегодняшний день лекарственные препараты оказались малоэффективными. И только силовые тренировки остаются наиболее действенным методом лечения саркопии, однако выполнение тренировочных программ может быть невозможным у лиц пожилого и старческого возраста [20].

Термин «саркопения» обычно не используют для описания потери мышечной массы при острых и подострых катаболических процессах, таких как сепсис, ВИЧ-инфекция, кахексия при раковых заболеваниях, послеоперационные состояния, голодание, тяжелая почечная недостаточность, хронические обструктивные легочные заболевания. Однако исследования последних лет выявили общие типы изменений в профилях экспрессии генов в скелетной мускулатуре независимо от формы и природы катаболического процесса [6, 23].

Эпидемиология саркопении, саркопенический индекс

Пик мышечной массы мужчин и женщин приходится на 25 лет, к 50 годам теряется около 10 % мышечной массы, к 80 — еще 30 %. В качестве определения клинического порога, при котором можно установить диагноз саркопении, R. Baumgartner и соавт. предложили снижение на две единицы индекса нежировой массы мягких тканей конечностей по сравнению с молодыми людьми (с учетом пола). Индекс определяют как вес нежировой массы мягких тканей конечностей, выраженный в килограммах и деленный на квадрат роста пациента, выраженного в метрах. При таком определении клинического порога саркопении распространенность ее варьировала от 13 до 24 % у людей в возрасте от 65 до 70 лет и превышала 50 % у людей старше 80 лет. Распространенность саркопении была выше у мужчин старше 75 лет (58 %), чем у женщин той же возрастной группы [4].

Снижение силы скелетной мускулатуры является наиболее явным проявлением старения. Исследование A.M. Jette и L. Branch, проведенное в США, выявило, что 40 % женщин в возрасте 55—64 лет, почти 45 % — в возрасте 65—74 лет и 65 % — в возрасте 75—84 лет не в состоянии поднять на вытянутой руке вес 4,5 кг [11].

Возрастное снижение силы было достоверно установлено во многих одномоментных исследованиях силы мышц конечностей в изометрических и динамических условиях. Сравнение силы четырехглавой мышцы бедра у молодых и пожилых здоровых людей выявило возрастное снижение силы в пределах 20—40 % на 7—8-м десятилетии жизни по сравнению с молодыми людьми. Еще более значительное снижение мышечной силы наблюдали у людей старше 90 лет (50 % и более). В целом, были получены одинаковые значения потери силы для проксимальных и дистальных мышц конечностей, включая сгибатели и разгибатели стопы, сгибатели и разгибатели локтевого сустава, а также сгибатели пальцев кисти. Относительное снижение силы у мужчин и женщин оказалось одинаковым, в то же время, из-за большей средней исходной силы у мужчин абсолютная ее потеря у них была больше. Как подтверждение возрастного замедления сок-

ращения мышц в ответ на электрическую стимуляцию, в ряде исследований была выявлена более значительная потеря силы при изокинетическом тестировании при высоких угловых скоростях. Однако при этом было обнаружено достоверное относительное сохранение мышечной силы при тестировании в эксцентрических условиях. Этот феномен был объяснен замедлением сократительной способности из-за увеличения содержания соединительной ткани и изменения ее состава и увеличения плотности мышц у пожилых людей. Помимо роли общего нейропатологического процесса, большая скорость потери мышечной массы нижних конечностей объясняется остеоартрозными процессами в тазобедренных и коленных суставах, то есть связана с хроническими воспалительными дегенеративными процессами в них [14, 16].

Старение связано с постепенным хроническим повышением уровня провоспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ИЛ-1, в моноцитах периферической крови. С этим возрастным увеличением провоспалительных цитокинов связано возрастание жировой массы и снижение уровня половых гормонов при старении [13].

При работе с пациентами пожилого возраста трудно оценить текущую динамику процесса, так как неизвестна исходная мышечная масса в возрасте 30—40 лет и динамика ее изменений с возрастом, поэтому В.М. Ундріцовым и соавт. предложен параметр «саркопенический индекс» для оценки стадии течения саркопении на основе лабораторных показателей — уровня гормонов соматомедина-С и кортизола. Большую распространенность саркопении у мужчин можно объяснить более значительным, чем у женщин возрастным снижением общего анаболического гормонального статуса в результате значительного снижения андрогенной гормональной составляющей. Использование саркопенического индекса позволяет без сложных диагностических исследований оценить эффективность проводимого лечения, определить прогностические критерии развития и течения заболевания [2].

Методы измерения мышечной массы тела

Существует ряд методов измерения мышечной массы тела, основанных на измерении импеданса, рентгеновской абсорбциометрии, магнитно-резонансной томографии. Наиболее удобным и точным является метод двойной рентгеновской абсорбциометрии (dual energy X-ray absorptiometry — DEXA). Метод позволяет с помощью сканирования тела мягким рентгеновским излучением двух уровней энергии измерить в трехкомпарментной модели с точностью до грамма массу жировой ткани, костную минеральную массу и нежировую массу мягких тканей (тощую массу). Результаты компьютерной обработки данных дают информацию

как о теле в целом, так и отдельно о каждой конечности, правой и левой половине туловища. Понятно, что в тощую массу туловища входят также паренхиматозные органы. Тощая масса конечностей наиболее точно совпадает с их мышечной массой, так как в конечностях в тощую массу, помимо мышц, входят только кожа, связки и сосудистая система. В России метод двойной рентгеновской абсорбциометрии для исследований возрастных изменений мышечной массы впервые стал применяться В.М. Ундрицовым с 1998 г. [3].

Благодаря ультразвуковой диагностике было подтверждено, что программа силовых тренировок приводит к положительным изменениям внутренней структуры мускулатуры пожилых людей. Исследования последних лет доказали, что упражнения на укрепление силы мышц, выполняемые пожилыми людьми, благотворно сказываются как на мышцах, так и на сухожилиях. Последние являются биологическими структурами, связывающими мышцы с костями и обеспечивающими передачу мускульных усилий на скелет, что и позволяет нам двигаться. С помощью ультразвуковой томографии возможно также сканирование сухожилий в режиме реального времени при мышечном сокращении. Наличие у сухожилий пожилых людей способности адаптироваться к упражнениям на укрепление силы стало открытием для многих исследователей. Действительно, после выполнения упражнений сухожилия становятся крепче, и в них наблюдаются изменения, которые могут снизить вероятность растяжения [8, 20].

Влияние изменений иннервации

Электрофизиологические исследования при помощи электромиографии и технологий определения количества двигательных единиц показали, что общее количество функционирующих мотонейронов в проксимальных и дистальных группах мышц верхних и нижних конечностей существенно снижается с возрастом. На 8-м десятилетии жизни это снижение составляет до 50 % для групп мышц тенара, гипотенара, сгибателей локтевого сустава и согласуется с анатомо-гистологическими данными о возрастном уменьшении количества клеток передних рогов спинного мозга и количества волокон в передних корешках. Количество мотонейронов или двигательных единиц сохраняется до 7-го десятилетия жизни, а затем начинает уменьшаться [2, 11].

Изменения гормонального баланса

В целом, независимо от механизма, атрофия мышц развивается тогда, когда распад белков в мышцах начинает преобладать над их синтезом. С возрастом снижается синтез всех типов мышечных белков, включая миофибриллярные белки (актин/миозин) и митохондриальные белки, а на

фоне снижения количества анаболических стимулов увеличивается уровень катаболических и воспалительных сигналов. У пожилых людей наблюдается увеличение синтеза ИЛ-6 и антагониста рецептора ИЛ-1 мононуклеарами периферической крови. Увеличение уровня ИЛ-6 коррелирует с увеличением содержания С-реактивного белка, в то время как уровень антагониста рецептора ИЛ-1 повышается с возрастом независимо от содержания С-реактивного белка. Эти данные показывают, что с возрастом развивается дисбаланс ряда провоспалительных цитокинов, что оказывает влияние на процесс возрастной атрофии скелетной мускулатуры [22].

Существуют данные о взаимосвязи между уровнями гормона роста и инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР-1) у людей пожилого возраста и возраст-ассоциированными изменениями строения и функций тела, поэтому возрастное снижение содержания гормона роста и ИФР-1 в плазме крови может вызывать снижение мышечной массы и силы. Взаимосвязь между гормональным статусом и саркопенией была темой нескольких обзоров последних лет [13]. Уровень тестостерона и других андрогенов в сыворотке крови с возрастом снижается. Существуют эпидемиологические данные о наличии взаимосвязи между снижением уровня тестостерона и уменьшением мышечной массы, силы и функционального статуса скелетной мускулатуры у мужчин. Снижение концентрации эстрогенов у женщин связано с менопаузой. Эстрогены, по-видимому, оказывают некоторое анаболическое воздействие на мышцы у женщин. Эстрогены и тестостерон могут также подавлять выработку ИЛ-1, ИЛ-6, поэтому изменение уровня этих цитокинов может оказывать катаболическое влияние на мышцы.

Менопауза связана со снижением уровня циркулирующего 17β -эстрадиола у женщин среднего и пожилого возраста. Ухудшение работы мышц наблюдается у женщин в период перименопаузы и коррелирует с резким снижением гормон-продуцирующей функции яичников. Эти наблюдения указывают на то, что женские половые гормоны играют важную роль в регуляции работы мышечной системы у женщин среднего и пожилого возраста. Возможно, гормонзаместительная терапия в сочетании с физическими упражнениями может быть оптимальным решением в начальный период менопаузы. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли гормонзаместительной терапии в увеличении или сохранении мышечной массы, силы и функции мышц у женщин [22].

Уровни соматотропного гормона и ИФР-1 снижаются с возрастом. Учитывая их анаболический эффект, в настоящее время изучают возможности их терапевтического действия при саркопении.

Показано, что введение соматотропина в фармакологических дозах (без физических нагрузок) увеличивает мышечную массу, но не силу. Так, месячный курс соматотропного гормона или ИФР-1 у пожилых женщин увеличивал азотистый баланс, белковый обмен и синтез белка в мышцах.

Доклинические исследования показали, что введение ангиотензина II вызывает значительное снижение массы тела в сочетании со снижением уровня ИФР-1 в плазме крови и мышцах. Кроме того, уровень ИФР-1 в плазме снижается при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые принимают многие пожилые люди с гипертонией. Эти данные очень важны для понимания и лечения саркопении, которая значительно ухудшает качество жизни пожилых людей [8].

Недавнее рандомизированное плацебоконтролируемое исследование показало увеличение общей массы тела, массы тела без учета ног, а также силы рук и ног после 6-месячной заместительной терапии тестостероном у пожилых мужчин для поддержания нормальной его концентрации в плазме. Эти изменения сопровождались увеличением уровня ИФР-1, что говорит о значимости анаболического влияния этого гормона на скелетную мускулатуру пожилых людей. Перспективными в этом отношении являются недавно разработанные селективные модуляторы андрогенных рецепторов (SARM), которые, связываясь с рецепторами, оказывают мио- и остеоанаболическое действие. Эти нестероидные препараты, в отличие от тестостерона и других анаболических стероидов, не имеют вредных побочных эффектов [20].

Возрастная анорексия

Было показано, что потребление половины от рекомендованного суточного количества белка 0,8 г/кг массы тела приводит к значительному снижению силы, общей мышечной массы и уровня ИФР-1 у женщин в период постменопаузы. Какое менее значительное сокращение потребления белка может привести к саркопении, неизвестно, хотя рассмотрение этого вопроса очень важно, так как большое количество людей старше 60 лет потребляют менее 75 % от рекомендуемого суточного количества белка. Более того, остается невыясненным, насколько адекватно рекомендуемое суточное количество белка для пожилых людей. В некоторых работах указывают на то, что суточная потребность в белке у пожилых людей выше, чем рекомендуемая в настоящее время (0,8 г/кг массы тела) [18].

Механизмы, приводящие к снижению потребления пищи с возрастом, включают более быстрое насыщение, которое является следствием нарушения расслабления дна желудка, увеличения выброса холецистокинина в ответ на прием

жирной пищи, повышения уровня лептина, что частично может быть связано с нарастанием с возрастом доли жировой ткани в общей массе тела и с лептинорезистентностью, а также с влиянием нейротрансмиттеров — опиоидов и нейропептидов. Адекватное потребление белка необходимо для обеспечения скелетной мускулатуры необходимой анаболической поддержкой, поскольку белковая пища оказывает прямой анаболический эффект на мускулатуру через регуляторную ось mTOR [19, 24].

Нарушения липидного обмена

Наиболее эффективный способ уменьшить количество жира и ускорить метаболизм — это нормализовать способность организма регулировать уровень инсулина. Поскольку мышечная ткань метаболически активна, а жир, в сущности, инертен, то организм будет тем менее метаболически активным, чем больше содержит жира. Существуют два основных варианта, в соответствии с которыми у человека формируется соотношение жира (он преобладает) и мышечной ткани. Первый связан с образом жизни — высоким уровнем стресса, нездоровыми привычками в питании, малыми физическими нагрузками или их отсутствием, а потому встречается в любом возрасте. Второй — естественный, но обратимый процесс, так называемая саркопении, которая проявляется с возрастом. Инсулин — это гормон, участвующий в извлечении энергии из продуктов, которые мы едим. Если рацион перенасыщен продуктами, дающими энергию (особенно углеводами, в меньшей степени — белками и еще в меньшей — жирами), то организм выделяет инсулин в больших количествах. Любые питательные вещества, которые нельзя использовать в данный момент, будут запасены. Инсулин воздействует на избыточные белки, вызывая поглощение аминокислот клетками. Он обеспечивает сохранение избыточных углеводов в виде гликогена в печени, мышцах и кровеносной системе до тех пор, пока в них не возникнет потребность. А такая потребность возникает между приемами пищи, когда понижается уровень глюкозы. Все избыточные углеводы, которые нельзя запастись в виде гликогена, превращаются в жир и сохраняются в жировых (адипозных) тканях. Если у человека имеется избыток жира, особенно в области живота, то у него может проявиться резистентность к инсулину. Мышечные клетки, которые составляют 30—50 % тела, теряют форму и в значительной степени свою способность эффективно реагировать на инсулин. Это приводит к циркуляции в крови избытка глюкозы, ее становится намного больше, чем организму требуется для удовлетворения энергетических потребностей в данный момент. В свою очередь, происходит стимуляция поджелудочной железы, в результате чего

высвобождается инсулин для транспортировки глюкозы через клеточные мембраны. Поскольку жировые клетки тучного индивидуума более восприимчивы к инсулину, чем клетки мышц, именно в них и откладывается в итоге значительная часть остаточной глюкозы. Создается порочный круг, который вызывает еще большее накопление жира, то есть, чем больше у человека излишков жира, тем больше избыточных углеводов будет превращено в жировые запасы [15].

Общеизвестно, что ожирение способствует возникновению и прогрессированию ряда тяжелых заболеваний. Ожирение часто сочетается с саркопенией — состоянием, при котором мышечная масса значительно уменьшена (менее 2 стандартных отклонений от мышечной массы здоровых взрослых). По-видимому, саркопения является дополнительным неблагоприятным прогностическим признаком, в том числе у онкологических больных. В частности, данное состояние может приводить к нарушению распределения химиопрепаратов в организме [19].

Возрастная недостаточность физических нагрузок

Для пожилых людей в целом характерна гораздо меньшая по сравнению с другими возрастными физическая активность. Но в любом возрасте вынужденная иммобилизация (в результате болезни или космического полета) или общий недостаток физической активности приводят к активации синтеза мышечной ткани миостатина — отрицательного фактора регуляции мышечной массы, который является мощным катаболическим фактором для мышечной ткани. По сути, синтез миостатина дает «разрешение» на использование для катаболических целей данной мышечной группы и всей мышечной системы в целом. Напротив, механоростовой фактор (МРФ) является положительным регулятором мышечной массы. При отсутствии адекватной физической нагрузки синтез механоростового фактора может быть недостаточен для поддержания мышечной массы [1].

Механоростовой фактор

Основным органом, обеспечивающим необходимый уровень ИФР-1 в системной циркуляции, является печень. В скелетной мускулатуре ген ИФР-1 также функционирует, но преимущественно в ответ на физическую нагрузку. В скелетной мускулатуре в результате дифференциального сплайсинга мРНК, считываемой с гена ИФР-1, образуется вариант гормона, специфичный для скелетной мускулатуры. Уровень синтеза этого варианта гормона в наибольшей степени коррелирует с физической нагрузкой, поэтому он получил название механоростовой фактор. МРФ отличается от ИФР-1 наличием Е-домена. Установлено, что

МРФ необходим для активации стволовых клеток мышечной ткани, — так называемых сателлитных клеток и, соответственно, от уровня его экспрессии зависит степень восстановления и гипертрофии мышц после физической нагрузки, причем с возрастом эффективность синтеза МРФ в ответ на физическую нагрузку снижается. При кратковременной ишемии мозга (на модели песчанок) Е-домен оказывал выраженный нейропротективный эффект. Кардио- и нейропротективный эффект Е-домена независим от рецептора ИФР-1, поскольку этот домен не может взаимодействовать с рецептором ИФР-1, что указывает на совершенно новое неизвестное системное действие МРФ и открывает новые возможности для терапии (с Е-доменом или полным белком МРФ), а с другой стороны, открытие системных эффектов МРФ дает молекулярное обоснование роли физических нагрузок в восстановительной медицине. С этой точки зрения наиболее эффективными могут быть физические упражнения, приводящие к наибольшей экспрессии МРФ, то есть анаэробные силовые упражнения, естественно, адекватные состоянию пациента [7, 9, 15, 18].

Механизмы регенерации и гипертрофии мышечных волокон

Зрелые мышечные волокна, продукт конечной дифференцировки, представляют собой многоядерные клетки (синцитии). Ни они сами как структура в целом, ни клеточные ядра внутри этих многоядерных клеток не могут делиться, и рост мышц и их регенерация осуществляются благодаря пролиферации миогенных стволовых клеток, так называемых сателлитных клеток. Для коррекции развившейся саркопении необходима гипертрофия имеющихся мышечных волокон. Увеличение размеров волокна (гипертрофия) достигается благодаря слиянию пролиферирующих сателлитных клеток с поврежденным мышечным волокном. Стимулом для деления (пролиферации) сателлитных клеток у взрослых организмов являются микроскопические миотравмы, в том числе на уровне отдельного мышечного волокна. При любой значительной нагрузке происходят как внутренние повреждения структур миофибрилл, так и внешние повреждения миофибрилл. Медиаторы, освобождающиеся из поврежденной миофибриллы, вызывают миграцию сателлитных клеток к зоне миотравмы и их пролиферацию [23].

Очевидно, что реальная гипертрофия мышечной ткани невозможна без физической нагрузки, то есть последовательность событий, необходимых для гипертрофии мышечной ткани, можно упрощенно представить следующим образом: физическая нагрузка → миотравма → синтез МРФ → активация и пролиферация сателлитных клеток → слияние их с мышечными волокнами → гипертрофия.

Мышечная ткань как белково-аминокислотное депо

Рассматривая катаболические процессы в скелетной мускулатуре, важно иметь в виду, что у млекопитающих мышечная ткань выполняет не только локомоторную функцию, но и является основным белковым депо организма — депо аминокислот, которые мобилизуются при голодании и болезни и используются для глюконеогенеза в печени и выработки энергии путем прямого метаболизма аминокислот [17].

Сигналы от рецепторов инсулина и ИФР-1 обеспечивают соотношение процессов анаболизма (гипертрофии) и катаболизма (атрофии) скелетной мускулатуры. При взаимодействии с ИФР-1, и инсулина со своими рецепторами происходит ряд событий, обеспечивающих фосфорилирование субстратов, стоящих ниже в цепи регуляции, в частности белка mTOR, который, в свою очередь, также является протеинкиназой. mTOR стимулирует синтез белков на рибосомах. Белок mTOR является основным пищевым сенсором клеток, и активация синтеза белка под действием mTOR происходит не только по регуляторной цепи от рецепторов инсулина и ИФР-1, но и при достаточно высокой концентрации аминокислот, доступных для синтеза белков, при этом регуляторная ось mTOR реагирует преимущественно на уровень лейцина, одной из самых распространенных незаменимых аминокислот. Известно, что процентное содержание лейцина в различных белках варьирует меньше, чем остальных аминокислот [2, 5, 25].

Обнаружено, что после физических упражнений у человека и животных быстро возрастает уровень компонентов регуляторной оси mTOR, то есть белковый синтез, хотя у старых людей и животных этот процесс несколько задерживается во времени. Комбинация физических упражнений с введением незаменимых аминокислот предложена в качестве стратегии в борьбе с саркопенией [10]. Хорошие анаболические эффекты получены также при постоянном увеличении потребления незаменимых аминокислот, особенно лейцина.

Как уже упоминалось, существующая норма потребления белка для взрослых (старше 19 лет, кроме беременных и кормящих) составляет 0,8 г/кг массы тела в сутки. Это количество должно соответствовать потребностям практически любого здорового человека, независимо от его возраста или уровня физической активности. Однако информации о потребностях в белке у пожилых людей мало. Проведен обзор встречающихся в литературе сведений об азотистом балансе у пожилых людей и пересчитали показатели, используя данные о различных потерях организма. Результатом стал вывод о том, что существующие нормы не удовлетворяют потребности в белке большинства пожилых людей [24].

Хотя некоторые исследования показывают снижение скорости синтеза мышечных протеинов у пожилых людей, судя по всему, базовая скорость белкового синтеза у них в мышцах остается такой же, как и у молодежи. Имеются свидетельства того, что увеличение концентрации аминокислот после приема пищи у молодых людей ведет к большему увеличению синтеза протеинов, нежели у пожилых. Выявлена повышенная экскреция незаменимых аминокислот из кровотока во время их первого прохождения через печень, что потенциально может уменьшать количество этих веществ, поступающее в мышцы. Важную роль в пониженном синтезе белков в мышцах пожилых людей после приема пищи может играть и пониженная усвояемость глюкозы [5, 17].

Важно подчеркнуть, что катаболический путь активен и функционирует также в мышцах молодых здоровых людей. В процессе эволюции развился механизм, путем которого при отсутствии пищи организм стремится сохранить ограниченные внутренние источники глюкозы. Несколько дней голодания инициируют процесс использования белков скелетной мускулатуры для энергетических потребностей организма, то есть по сути этот процесс можно назвать метаболической атрофией. Аминокислоты, высвобождаемые из мышечных клеток в результате протеолиза белков, используются как субстрат для синтеза глюкозы в печени в процессе глюконеогенеза. Белковая масса скелетных мышц значительно превышает суммарные запасы гликогена в печени и мышцах.

Мышцы, не участвующие в физических нагрузках, синтезируют гормон миостатин, который на паракринном и системном уровне позволяет запускать процессы протеолиза (то есть катаболические процессы) в менее активных мышцах. Между приемами пищи преобладает отток аминокислот из мускулатуры, которые используются для глюконеогенеза в печени. Напротив, прием пищи немедленно стимулирует синтез белков в миофибриллах для поддержания белкового баланса в мышцах [5, 18, 25]. В целом общая масса белков данной мышцы и скелетной мускулатуры определяется соотношением процессов анаболизма и катаболизма белков.

Роль физической нагрузки в коррекции саркопении

Физическая пассивность — значимый фактор развития саркопении. Четко установлено, что пожилые мужчины и женщины, физически менее активны, имеют меньшую мышечную массу и большую степень нетрудоспособности. Эффективность физических нагрузок в борьбе с саркопенией превышает результаты других подходов, применявшихся без сочетания с физической нагрузкой, таких как варианты гормонзаместительной терапии, коррекция питания и т. д. В то время как про-

должительные аэробные тренировки увеличивают окисление незаменимых аминокислот и увеличивают потребность в поступлении белков с пищей, силовые упражнения не приводят к нарушению азотистого баланса и не требуют увеличения белкового питания. Однако увеличение нормы потребления белка до 1,6 г/кг массы тела в сутки усиливает гипертрофический ответ на силовые упражнения при оздоровительной физкультуре. Полезные эффекты силовых упражнений могут быть достигнуты за две-три 15—20-минутные тренировки в неделю [3]. Установлено, что именно силовые анаэробные тренировки оказывают более значительное воздействие на мышечно-скелетную систему, предотвращая остеопороз и саркопению. Силовые анаэробные упражнения в значительно большей степени (по сравнению с аэробными) усиливают синтез МРФ, необходимого для активации сателлитных клеток мышечной ткани. Показано, что силовые тренировки пожилых людей в течение 6 мес частично восстановили спектр мРНК, синтезируемых миофибриллами, до состояния, характерного для 30-летних, то есть впервые на молекулярном уровне доказан реальный омолаживающий эффект силовых нагрузок [2, 14].

Другой естественный путь предотвращения старения (включая саркопению) — это низкокалорийная диета (calorie restriction). Показано, что даже небольшое (8 %) снижение калорийности потребляемой пищи является защитой от саркопении. Профессор Х. Льювенбург (University of Florida, Biochemistry of Aging Laboratory) с сотрудниками в результате проведения ряда модельных экспериментов на мышцах животных и человека доказали, что сочетание низкокалорийной диеты с физическими нагрузками наиболее благоприятно для сохранения массы и силы мышц, то есть предотвращения саркопении при старении организма [19].

Важен также психологический аспект силовых физических нагрузок. Пожилых (и не только) пациентов, в первую очередь мужчин, гораздо легче мотивировать к занятиям физическими упражнениями идеей поддержания и увеличения мышечной массы и силы, чем просто говорить им о пользе физических упражнений. Особенности образа жизни (гиподинамия, курение, неправильная диета), а также возрастзависимые изменения уровня гормонов и цитокинов являются важными факторами риска. Наиболее впечатляющее различие в относительном риске смерти между тренированными и нетренированными в случае сахарного диабета 2 типа, что согласуется с многочисленными данными о терапевтическом эффекте физических нагрузок при сахарном диабете 2 типа [16].

За последние 20 лет было изучено влияние силовых тренировок на организм людей среднего и пожилого возраста. Обобщая эти работы, можно заключить, что силовые тренировки в пожилом

возрасте — это эффективное средство от саркопении, поскольку они приводят к значимому увеличению силы, массы и качества скелетной мускулатуры. Силовые тренировки позволят скелетной мускулатуре увеличить силу и мышечную массу, повысить плотность содержания минеральных веществ в костях, укрепить суставы, повысить двигательную активность и самооценку.

Лечение саркопении

В лечении саркопении используют препараты, направленные на различные звенья патогенеза заболевания. Одним из них является Меморин, который принимают в первой половине дня в течение 2—4 лет (не имеет побочных эффектов). Также можно использовать гормональные препараты, анаболики и аминокислоты. Недавние исследования, проведенные на большом количестве пожилых людей, показали, что употребление в пищу жирной рыбы может быть существенным фактором в восстановлении силы скелетных мышц. Противовоспалительный эффект омега-3 полиненасыщенных жирных кислот может быть полезен в борьбе с саркопенией [22].

Развивающийся с возрастом воспалительный процесс играет существенную роль в развитии саркопении, противовоспалительные лекарства могут задержать или остановить ее прогрессирование. Поскольку фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) вызывает мышечную атрофию, антитела анти-ФНО- α , используемые при лечении ревматоидного артрита, можно также применять для борьбы с саркопенией [20].

Таким образом, возрастные изменения скелетной мускулатуры относятся к возрастным изменениям организма и включают:

- изменения мышечной ткани на уровне миофибрилл — нарушение баланса процессов синтеза и распада белков миофибрилл, сдвиг этого баланса в сторону катаболизма;
- нарушения в регуляторных каскадах передачи сигналов от клеточных рецепторов, в частности, развивающаяся с возрастом большая или меньшая степень инсулинорезистентности, в крайней форме приводящая к сахарному диабету 2 типа (инсулинонезависимому);
- изменения скелетной мускулатуры как ткани — разрастание соединительной ткани, ослабление процессов васкуляризации и, как следствие, снижение плотности капиллярной сети. Уменьшение количества мышечных волокон (как типа I, так и типа II), снижение регенеративных возможностей стволовых клеток мышечной ткани — сателлитных клеток;
- нарушение иннервации скелетной мускулатуры, в том числе в результате гибели части альфамотонейронов спинного мозга;
- снижение уровня циркулирующих анаболических гормонов — гормона роста, ИФР-1, андро-

генов (в частности, тестостерона и дегидроэпиандростерона) и эстрогенов;

- увеличение выработки катаболических и воспалительных медиаторов, включающих ряд цитокинов, простагландинов и лейкотриенов;
- увеличивающийся с возрастом хронический метаболический ацидоз, ускоряющий процесс саркопении.

Даже очень пожилые люди сохраняют возможность увеличить силу мышц и мышечную массу путем анаэробных физических нагрузок. Глубокое понимание молекулярных и клеточных механизмов возрастной мышечной атрофии позволяет использовать выявленные терапевтические мишени для эффективной профилактики и коррекции саркопении и применять программы коррекции саркопении, включающие:

- адекватную физическую нагрузку, обязательно включающую силовые упражнения определенных типов;

- адекватную гормонзаместительную терапию (при необходимости), в частности положительный эффект у мужчин при длительном применении оказывает дегидроэпиандростерон;

- рекомендации по коррекции питания (включая увеличение потребления белка при отсутствии противопоказаний со стороны почек);

- медикаментозную терапию и/или пищевые добавки для улучшения метаболизма мышечной ткани. Такими добавками, в частности, являются широко применяемые спортсменами смеси разветвленных аминокислот (лейцин, изолейцин, валин) и метаболит лейцина β -гидрокси- β -метилбутират.

В заключение необходимо подчеркнуть, что все сказанное в отношении коррекции возрастной саркопении применимо к восстановлению утраченной мышечной массы у пациентов младших возрастных групп в процессе терапии основного заболевания [18].

Литература

1. Ундрицов И.М., Ундрицов В.М., Андреев Э.Ф. Миостатин — отрицательный регулятор мышечной массы — революция или сенсация? // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. — 2003. — № 1. — С. 64—69.
2. Ундрицов В.М., Ундрицов И.М., Серова Л.Д. Возрастные изменения мышечной системы // Руководство по геронтологии / Под ред. акад. В.Н. Шабалина. — М.: Цитадель Трейд, 2005. — С. 486—489.
3. Ундрицов В.М., Ундрицов И.М., Серова Л.Д. Саркопения — новая медицинская нозология // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. — 2009. — № 4 (31). — С. 7—16.
4. Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico // *Am. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 147. — P. 755—763.
5. Biolo G., Tipton K.D., Klein S., Wolfe R.R. An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 273. — P. E122—E129.
6. Cao P.R., Kim H.J., Lecker S.H. Ubiquitin-protein ligases in muscle wasting // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2005. — Vol. 37 (10). — P. 2088—2097.
7. Carpenter V., Matthews K., Devlin G. et al. Mechano-growth factor reduces loss of cardiac function in acute myocardial infarction // *Heart Lung Circ.* — 2008. — Vol. 17 (1). — P. 33—39.
8. Di Iorio A., Abate M., Di Renzo D. et al. Sarcopenia: age-related skeletal muscle changes from determinants to physical disability // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 19 (4). — P. 703—719.
9. Druzewska J., Sarnowska A., Beresewicz M. et al. A strong neuroprotective effect of the autonomous C-terminal peptide of IGF-1 Ec (MGF) in brain ischemia // *FASEB J.* — 2005. — Vol. 19 (13). — P. 1896—1898.
10. Drummond M.J., Dreyer H.C., Pennings B. et al. Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with age // *J. Appl. Physiol.* — 2008. — Vol. 104 (5). — P. 1452—1461.
11. Jette A.M., Branch L.G. The Framingham Disability Study: II. Physical disability among the aging // *Am. J. Pub. Health.* — 1981. — Vol. 71 (11). — P. 1211—1216.
12. Kamimoto L.A., Easton A.N., Maurice E. et al. Surveillance for Five Health Risks Among Older Adults — United States, 1993—1997. CDC MMWR Surveillance Summaries, December 17, 1999/48 (SS08). — P. 89—130.
13. Lee C.E., McArdle A., Griffiths R.D. The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss // *Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 26 (5). — P. 524—534.
14. Melov S., Tarnopolsky M.A., Beckman K. et al. Resistance exercise reverses aging in human skeletal muscle // *PLoS ONE.* — 2007. — Vol. 2 (5). — P. e465.
15. McKoy G., Ashley W., Mander J. et al. Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation // *J. Physiol.* — 1999. — Vol. 516 (Pt. 2). — P. 583—592.
16. Myers J., Prakash M., Froelicher V. et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346 (11). — P. 793—801.
17. Owino V., Yang S.Y., Goldspink G. Age-related loss of skeletal muscle function and the inability to express the autocrine form of insulin-like growth factor-1 (MGF) in response to mechanical overload // *FEBS Lett.* — 2001. — Vol. 505 (2). — P. 259—263.
18. Phillips S.M., Hartman J.W., Wilkinson S.B. Dietary protein to support anabolism with resistance exercise in young men // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2005. — Vol. 24. — P. 134S—139S.
19. Prado C.M., Lieffers J.R., McCargar L.J. et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study // *Lancet. Oncol.* — 2008. — Vol. 9. — P. 629—635.
20. Rolland Y., Czerwinski S., Abellan Van Kan G. et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives // *J. Nutr. Health Aging.* — 2008. — Vol. 12 (7). — P. 433—450.
21. Rosenberg I.H. Summary comments // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1989. — Vol. 50. — P. 1231—1233.
22. Roubenoff R., Harris T.B., Abad L.W. et al. Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* — 1998. — Vol. 53 (1). — P. M20—M26.
23. Ryall J.G., Schertzer J.D., Lynch G.S. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness // *Biogerontology.* — 2008. — Vol. 9 (4). — P. 213—228.
24. Volpi E., Kobayashi H., Sheffield-Moore M. et al. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 78 (2). — P. 250—258.
25. Wolfe R.R. Regulation of muscle protein by amino acids // *J. Nutr.* — 2002. — Vol. 132. — P. 3219S—3224S.

В.О. МАЛАХОВ, А.П. СИТНИК, Р.В. ДАНЬКО, Т.В. ДАНЬКО

Саркопенія

Наведено сучасні патогенетичні дані та результати аналізу комплексу вікових чинників, які призводять до розвитку саркопенії. Описано методи вимірювання м'язової маси тіла. Розглянуто молекулярні та клітинні механізми регенерації м'язових волокон і значення силових навантажень у похилому віці для підтримки анаболічного гормонального статусу. Представлено дані про зниження чинників ризику смерті при підвищенні рівня загальної тренуваності.

Ключові слова: саркопенія, анорексія, цитокіни, сателітні клітини, саркопенічний індекс.

V.A. MALAKHOV, A.P. SYTNIK, R.V. DANKO, T.V. DANKO

Sarcopenia

The current review is concentrated on the modern pathogenetic data and analysis of age factor complex causing the progress of sarcopenia. Described the measuring methods of muscular weight of a body. Examined the molecular and cellular mechanisms of regeneration of muscular fibres and also the importance of power loading at the advanced age for maintenance of anabolic hormonal status. Represented data about reducing of different risk factors of death at level increase of general trainings.

Key words: sarcopenia, anorexia, cytokines, satellite cells, markers of sarcopenia.



В.П. ЛЫСЕНЮК¹,
А.П. БАЛИЦКИЙ¹, Н.И. САМОСЮК²

¹Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, Киев

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

Роль транскраниальной магнитной стимуляции в медицинской реабилитации постинсультных больных

Цель — усовершенствовать систему оценки реабилитационного потенциала и восстановления двигательных функций у постинсультных больных.

Материалы и методы. В исследование включено 50 больных (средний возраст — $(58,7 \pm 3,79)$ года) с впервые возникшим полушарным ишемическим инсультом и умеренным неврологическим дефицитом в острый и ранний восстановительный период. Основным критерием включения в исследование было наличие моторных вызванных потенциалов при магнитной стимуляции моторной коры пораженного полушария. В программу обследования входила также нейровизуализация ишемического очага (аксиальная компьютерная или магнитно-резонансная томография). Транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) применяли с диагностической целью, а также как компонент разработанной реабилитационной программы. Контролем служили показатели, полученные при обследовании 15 лиц такого же возраста без неврологической патологии.

Результаты. С учетом данных литературы и результатов собственных исследований проанализированы возможности ТМС как для объективной оценки нарушений моторики, так и для нервно-мышечной тренировки в период реабилитации. Описана авторская методика сочетанного использования ТМС и электромиостимуляции.

Выводы. ТМС является информативным методом реабилитационной диагностики для определения реабилитационного потенциала и отбора постинсультных больных для активных физических воздействий. Включение в реабилитационную программу ТМС в сочетании с электромиостимуляцией способствует повышению результативности медицинской реабилитации больных с полушарным ишемическим инсультом, что позволяет рекомендовать разработанную методику для практического применения.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, медицинская реабилитация, мозговой инсульт.

Важность медицинской реабилитации (МР) постинсультных больных объясняется высокой частотой мозгового инсульта в мире в целом и в Украине в частности, а также значительной инвалидизацией выживших (до 80 %) [7, 20, 24, 25, 36, 45].

В Украине ежегодно регистрируют свыше 100 тыс. случаев мозгового инсульта. Умирает около 20 % больных, а остальным в последующем требуется реабилитация [1, 14, 20].

В настоящее время в МР постинсультных больных, кроме медикаментозной терапии, все более активно начинают использовать физические методы, призванные усилить эффективность восстановительного процесса на различных этапах реабилитации. В литературе содержатся сведения о влиянии на эффективность МР, кроме различных вариантов ки-

нетерапии, многих физических факторов (ФФ) — ультразвука, лазеротерапии, электростимуляции, электромагнитных волн различного диапазона, гипотермии и др. [8, 17, 20]. Особое место среди ФФ, применяемых при МР постинсультных больных, занимает магнитотерапия (МТ) и ее вариант — высокоинтенсивная импульсная МТ [2, 3, 6, 11, 13].

Наблюдения и эксперименты последних лет показали, что человек очень чувствителен даже к низкой интенсивности магнитных полей (МП), из-за возникновения в тканях слабых токов (сил Лоренца) во время колебаний МП [4, 12, 19]. Даже низкоинтенсивные МП увеличивают проницаемость клеточных мембран, способствуют повышению энергии ионов, оказывают влияние на биоэлектрические характеристики различных физио-

логических процессов, а также на уровень мембранных потенциалов у нейронов. Накоплено достаточно доказательств того, что постоянное МП влияет на ткани организма благодаря их диа- и парамагнитным свойствам, а переменные и импульсные МП — еще и посредством генерируемых электрических токов [19, 21, 23].

Высокоинтенсивная импульсная магнитотерапия, или высокоинтенсивная магнитостимуляция

Высокоинтенсивная магнитостимуляция (ВИМС) — это метод магнитотерапии, при котором на организм пациента локально воздействуют импульсами МП высокой интенсивности.

Частота следования одиночных и сдвоенных импульсов с индукцией 0,8—5,0 Тл и длительностью 250 мкс и меньше составляет от 0,1 до 90 Гц. Данный вариант МТ на сегодня занимает особое место среди ФФ, что связано с его высокой проникающей способностью (до 10 см) и «визуализацией действия» — сокращение мышц при непосредственной их стимуляции или при воздействии магнитными стимулами на двигательные центры головного или спинного мозга, корешки или нервные стволы.

Сегодня ВИМС используют во многих разделах клинической медицины и экспериментальных исследованиях [15, 16, 32]. Метод ВИМС структур нервной системы называют транскраниальной (трансвертебральной, трансневральной) магнитной стимуляцией (ТМС).

Особое место ТМС занимает в неврологической практике, нейрохирургии, психиатрии и др. В основе методики лежит использование ФФ — импульсного магнитного поля. В Украине эта методика не нашла пока широкого применения из-за отсутствия достаточного количества аппаратуры для проведения ТМС.

Физиологической основой метода является деполяризация мембраны нервной клетки и ее аксона вследствие генерации электрического тока в глубине тканей и возникновение потенциала действия с нисходящим возбуждением α -мотонейронов передних рогов, передающих возбуждение периферическим нервам [22, 43].

Электромиографическая регистрация моторных вызванных потенциалов (МВП) с мышц конечностей позволяет исследовать порог возникновения МВП, латентность, амплитуду и площадь, время центрального моторного проведения (ВЦМП), анализировать нейродинамические процессы в головном мозге (период молчания, транскаллозальное торможение, внутрикорковое торможение и возбуждение) [5, 30]. Эти показатели используют в клинике для оценки функционального состояния преимущественно кортикоспинального тракта [9, 26, 33, 39].

В обзорных статьях [5, 34] приводятся сведения о диагностических возможностях ТМС в детской неврологии, при рассеянном склерозе, боковом

амиотрофическом склерозе, шейной миелопатии, эпилепсии, болезни Паркинсона и др. Авторами подчеркивается значительная информативность ТМС в диагностике данных заболеваний.

Использование ТМС в диагностике и лечебно-реабилитационном процессе при острых нарушениях мозгового кровообращения

Со времени внедрения ВИМС в клиническую практику [27, 28] она стала серьезным конкурентом электростимуляционной терапии. Возможность беспрепятственного проникновения магнитного поля в различные структуры мозга создает реальные предпосылки для их стимуляции, что стало основой для применения ВИМС при многих неврологических заболеваниях, в том числе при мозговом инсульте [1, 10, 15, 29].

С диагностической целью ТМС можно проводить уже в первые часы после развития инсульта. ТМС в динамике (на 3-и, 7-е и 14-е сутки) применяют для прогноза течения болезни и восстановления двигательных функций. Уменьшение отека и ишемической полутени в первые 3 суток влияет на параметры ТМС. При ишемическом очаге в коре МВП отсутствуют в 50 % и более случаях, при подкорковом поражении могут регистрироваться (примерно в 30 % случаев) МВП с низкой амплитудой и увеличенным порогом при магнитной стимуляции.

Полагают, что если при ТМС имеет место увеличение латентности МВП (более чем на 20 % по сравнению с непораженной стороной), зарегистрированного с паретичных мышц, то это может скорее указывать на субкортикальное поражение, чем на заинтересованность коры головного мозга. Размеры инфаркта при его субкортикальной локализации могут влиять на латентность МВП (в сторону увеличения).

Увеличение ВЦМП чаще всего наблюдается при подкорковых или смешанных очагах, преимущественно при геморрагических инсультах.

Отсутствии МВП при инфаркте в заднем отделе внутренней капсулы, таламусе, стволе определяется наибольшей уязвимостью проводящих путей из-за компактности их расположения. В связи с этим некоторые исследователи высказывают предположение о преимуществе ТМС по сравнению с компьютерной или магнитно-резонансной (МРТ) томографией в дифференцировании кортикальных и субкортикальных локализаций мозгового инфаркта на ранних стадиях заболевания.

Применение метода ТМС у больных с мозговыми инсультами позволяет выявить пластическую реорганизацию моторной коры также в виде изменения коркового представительства паретичных мышц [31, 40]. Результаты ТМС-картирования практически полностью совпадают с данными функциональной МРТ.

Таким образом, ТМС может быть использована для мониторинга состояния головного мозга как при инсультах, так и при других поражениях в качестве критерия восстановления двигательных функций, утраченных при инсульте.

Оценка способности к восстановлению особенно важна в отдаленный период после инсульта. В частности, показано, что улучшение возможно даже спустя длительное время после повреждения, когда пациенты считались достигшими плато в процессе восстановления [35]. Выявление таких пациентов стало целью недавнего исследования, в ходе которого применяли и ТМС, и МРТ, чтобы оценить потенциал восстановления нарушенных функций [41]. Данные этого исследования продемонстрировали, что ТМС и МРТ дополняют друг друга при изучении целостности кортикоспинальных трактов, что имеет важное значение для восстановления. Улучшение было потенциально возможным в течение 3 лет после инсульта при наличии МВП с пораженной конечности в ответ на ТМС. Возможности восстановления уменьшались со временем и были обратно пропорциональны степени деструкции кортико-спинальных трактов. Очевидно, необходимо разработать алгоритм отбора пациентов, имеющих более высокие шансы на успех восстановительного лечения.

В многочисленных наблюдениях у больных с цереброваскулярной патологией при ТМС не зарегистрировано отрицательного воздействия на вегетативные функции, речь, внимание, зрительную и вербальную память, пространственное ориентирование, праксис, гнозис, а также мышечную деятельность. Это стало основанием для применения ТМС с целью реабилитации больных с мозговым инсультом. ТМС ранее назначали с 10-х суток после возникновения ишемического инсульта [18], сегодня это возможно со 2—3-х суток, но при условии стабильной гемодинамики и отсутствия сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации [6, 11, 13].

Обычно осуществляют стимуляцию корковых двигательных проекций верхних и нижних конечностей пораженного полушария. При проведении транскраниальной ВИМС интенсивность МП подбирают индивидуально в пределах от 0,5—0,8 до 2,0—2,5 Тл до появления ощущения сокращения мышц или видимых сокращений. Длительность импульса обычно составляет от 100 до 250 мкс, их частота — от 0,1 до 90 Гц, продолжительность процедуры — 1—5 мин для каждого поля. Одновременно пациент выполняет определенные движения: для руки — разведение пальцев в стороны, для ноги — тыльное сгибание стопы. Курс состоит из 10 ежедневных процедур [18].

Исследования применения неинвазивной ТМС у перенесших инсульт больных показали улучшение двигательных функций [27, 33, 42]. J.P. Lefaucher [37] провел обзор первых клинических результатов применения ТМС у больных с двигательными

нарушениями после инсульта со зрительно-пространственными нарушениями, афазией. Функциональное восстановление достигалось применением повторяемой ТМС с низкой частотой (1 Гц) над неповрежденным полушарием с целью восстановить ингибирование или при применении повторяемой ТМС с высокой частотой (5 Гц и выше) над пораженным полушарием для восстановления сниженной активности. Автор делает вывод, что острый или недавно перенесенный инсульт может быть важным показанием к применению повторяемой ТМС.

С.К. Евтушенко и соавт. [5] применили ТМС у 21 больного в восстановительный период после перенесенного ишемического инсульта. Авторы отметили значительную положительную динамику восстановления двигательных функций, что проявлялось возрастанием двигательной активности, мышечной силы в паретичных конечностях, снижением степени спастичности, а также положительные гемодинамические сдвиги в виде увеличения скорости мозгового кровотока в бассейне внутренней сонной артерии. По данным ЭЭГ-анализа, имело место снижение индекса и мощности дельта- и тета-активности, возрастание индекса альфа-активности, уменьшение числа патологических комплексов и феноменов в паттерне. Нейропсихологическое тестирование также выявило улучшение функций памяти и внимания, возрастание скорости сенсомоторных реакций.

В процессе медицинской реабилитации постинсультных больных, кроме воздействия на двигательные зоны головного мозга, возможна периферическая ВИМС мышц парализованных конечностей [18], что позволяет в острый период ишемического инсульта обеспечить приближенную к норме проприоцептивную афферентацию.

Продолжительность стимуляции каждой группы мышц составляла 1—2 мин, общее время магнитостимуляции — 15—20 мин ежедневно. Курс лечения включал 10—15 процедур [22].

Разные механизмы восстановления функционального состояния ЦНС при применении транскраниальной и периферической ВИМС делают целесообразным их совместное применение.

В последние годы магнитную стимуляцию применяют при лечении депрессии, поскольку она по эффективности не уступает электросудорожной терапии при значительно меньшей частоте побочных реакций. Предполагают, что ТМС станет наиболее безопасным методом лечения депрессии, резистентной к антидепрессантам [34, 44].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют об эффективности использования ТМС в диагностике, восстановительном лечении и медицинской реабилитации постинсультных больных. На сегодня четко доказана эффективность ТМС в реабилитации больных с двигательными нарушениями. Вместе с тем вопросы об оптимальных параметрах

ТМС, сроках и методиках ее применения остаются недостаточно изученными при мозговом инсульте.

Цель работы — усовершенствовать систему оценки реабилитационного потенциала и восстановления двигательных функций у постинсультных больных.

Материалы и методы

Проведено обследование 50 больных с впервые возникшим полушарным ишемическим инсультом и умеренным неврологическим дефицитом в острый и ранний восстановительный период. Мужчин было 24, женщин — 26. Средний возраст — $(58,7 \pm 3,79)$ года. Основным критерием включения в исследование было наличие МВП при магнитной стимуляции моторной коры пораженного полушария.

В программу обследования входила обязательная нейровизуализация ишемического очага (аксиальная компьютерная томография или МРТ), клиническое обследование с использованием стандартизованных шкал и тестов: шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), шкалы Рэнкин (Rankin), модифицированного индекса Бартел (Barthel). Проводили также общепринятые клинические исследования: лабораторные и биохимические (общий анализ крови и мочи, содержание глюкозы в крови, С-реактивного белка, гематокрит, состояние свертывающей системы и др.), а также электрографические (ЭКГ, ЭМГ, при необходимости — ЭЭГ).

Кроме общепринятых методов обследования инсультных больных, в программу нашего исследования входило применение ТМС с диагностической целью (изучение функционального состояния кортико-спинального тракта) и электромиостимуляции (ЭМС) — с лечебно-восстановительной целью. Контролем служили показатели, полученные при обследовании 15 лиц такого же возраста без неврологической патологии.

Реабилитационную программу применяли только после стабилизации общего состояния больных.

Нами разработан способ лечения больных ишемическим инсультом с двигательными нарушениями в острый и ранний восстановительный период, который включает ТМС, синхронизированную с ЭМС определенных мышечных групп верхних и нижних конечностей (решение о выдаче декларационного патента на полезную модель от 12.01.2012 № 741/ЗУ/12). Особенность разработанного способа заключается в том, что одновременно с ТМС двигательных центров коры головного мозга непораженной и пораженной сторон проводится ЭМС паретичных конечностей (стимуляция разгибателей руки, сгибателей ноги и перонеальной группы мышц). При магнитостимуляции непораженной (интактной) гемисферы мозга проводится ЭМС здоровых конечностей (стимуляция сгибателей руки и разгибателей ноги).

Важной особенностью способа является то, что в момент магнитостимуляции двигательных центров

коры головного мозга проводится ЭМС соответствующих мышц: длительность стимуляции — 2—3 с, пауза — 4—6 с. Синхронизация обеих стимуляций осуществляется специальным устройством, что обеспечивает сокращение необходимых мышц магнитными и электрическими стимулами на уровне пороговых интенсивностей или ниже на 20—30 %.

Для магнитостимуляции использовали аппарат серии «Нейро-МС» («Нейрософт», Россия) с регулируемой мощностью магнитных импульсов от 0,5—0,8 до 2,2 Тл. Электростимуляцию проводили многоканальным стимулятором серии «МИТ» (Украина).

Результаты и обсуждение

Применение ТМС с диагностической целью

МВП при магнитной стимуляции пораженного полушария головного мозга, зарегистрированный на контралатеральной верхней конечности (*m. abductor pollicis brevis*), имел такие усредненные показатели: латентность — $(26,9 \pm 1,78)$ мс, амплитуда — $(1,1 \pm 0,33)$ мВ, площадь — $(4,4 \pm 0,95)$ мВ·мс, порог возникновения — $(71 \pm 1,43)$ %. Показатели МВП при стимуляции моторной коры интактного полушария головного мозга при регистрации с аналогичной мышцы руки оказались следующими: латентность — $(21,1 \pm 0,63)$ мс, амплитуда — $(1,9 \pm 0,13)$ мВ, площадь — $(16,3 \pm 1,08)$ мВ·мс, порог МВП — $(64,1 \pm 1,95)$ %. Различия показателей МВП на пораженной и непораженной стороне были статистически достоверны ($p < 0,01$).

Усредненные показатели МВП, зарегистрированные с нижней конечности (*m. tibialis anterior*) при стимуляции контралатерального пораженного полушария, имели такие величины: латентность — $(39,2 \pm 1,35)$ мс, амплитуда — $(0,39 \pm 0,09)$ мВ, площадь — $(3,9 \pm 0,95)$ мВ·мс, порог возникновения МВП — $(77,2 \pm 1,77)$ %. Показатели МВП при стимуляции двигательного центра ноги интактного полушария головного мозга с аналогичной мышцы: латентность — $(31,2 \pm 0,67)$ мс, амплитуда — $(1,07 \pm 0,09)$ мВ, площадь — $(8,5 \pm 1,01)$ мВ·мс, порог возникновения МВП — $(69,5 \pm 1,55)$ %. Различия показателей МВП с *m. tibialis anterior* на пораженной и интактной стороне были также статистически достоверны ($p < 0,05$).

При сравнении показателей МВП пациентов контрольной группы — без неврологической патологии с аналогичными показателями у больных опытной группы отмечены следующие различия. Усредненные величины основных параметров МВП, полученные при ТМС моторных центров интактного полушария как руки, так и ноги, достоверно отличались от аналогичных показателей практически здоровых лиц не менее чем на 15 % ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что «интактность» полушария является относительной, то есть в полушарии без очаговых изменений по данным МРТ или аксиальной компьютерной томографии

имеются существенные функциональные изменения в кортико-спинальном тракте.

Установленные факты являются обоснованием для использования ТМС в реабилитационном процессе с воздействием на моторную кору не только пораженного полушария, но и интактного.

При сравнении основных показателей при ТМС моторных центров руки и ноги с пораженного полушария в зависимости от степени выраженности пареза (оценка признака по шкале NIHSS отдельно для руки и ноги) получены следующие данные. У больных со слабо выраженными двигательными нарушениями (парез на уровне 1 балла по шкале NIHSS) зарегистрировано заметное увеличение порога и снижение амплитудных показателей МВП по сравнению с непораженной стороной. Латентность МВП при этом существенно не изменялась. Это же относится и к параметрам периферического М-ответа с мышц на паретичных конечностях ($p < 0,05$).

У больных с более грубыми нарушениями (2 балла по шкале NIHSS), что соответствует умеренно выраженному парезу, отмечено увеличение порога, удлинение латентности и уменьшение амплитуды МВП на стороне пареза по сравнению с непораженной. Параллельно регистрировали снижение периферического М-ответа с мышц пораженных конечностей. Примерно у 30 % больных МВП регистрировался только при мышечном усилии пациента, что может свидетельствовать об углублении пирамидной дисфункции.

В группе больных ($n = 37$, не вошла в настоящее сообщение) с тяжелыми парезами или плегией (3—4 балла по отдельному признаку шкалы NIHSS) у большинства пациентов при ТМС пораженной гемисферы МВП не вызывался, что сопровождалось уменьшением периферического М-ответа с мышц на паретичных конечностях. Такие изменения (сочетание пирамидных нарушений и периферических расстройств) развивались к 5—6-й неделе после перенесенного инсульта и прогностически свидетельствовали о тяжелом неврологическом дефиците с формированием выраженной степени спастичности.

Таким образом, применение ТМС в комплексе диагностических методов у больных в острый и ранний восстановительный период полушарного ишемического инсульта позволяет оценить функциональное состояние кортико-спинального пути, объективизировать степень пареза и, в известной степени, прогнозировать возможность восстановления двигательных функций.

Применение ТМС с целью реабилитации

У всех больных ($n = 50$) с полушарным ишемическим инсультом, которым проводили диагностическую ТМС, применили реабилитационную программу, состоящую из курса сочетанного воздействия ТМС и ЭМС по разработанной методике в

комбинации с другими реабилитационными мероприятиями (лечебная физкультура, массаж, базисная медикаментозная терапия и др.).

Контролем служили 15 больных с аналогичной цереброваскулярной патологией (полушарным инсультом), которым не проводили ТМС и ЭМС.

Курс сочетанного воздействия ТМС и ЭМС в комплексе восстановительного лечения состоял из 5—10 (15) процедур, которые выполняли ежедневно, за исключением воскресенья. Все больные лечение переносили удовлетворительно, кроме 2 пациентов, у которых во время 3-й процедуры поднялось артериальное давление (у них диагностировали гипертоническую болезнь с кризовым течением), и от последующих процедур ТМС и ЭМС они отказались.

В острейший период ишемического инсульта (первые 10—12 суток) наиболее показательными были МВП с пораженного полушария, улучшение которых с некоторым опозданием сопровождалось уменьшением двигательных нарушений. Клинически такие результаты были явными примерно к 30-м суткам после перенесенного инсульта. Так, по шкале NIHSS общий балл уменьшилась на $2,1 \pm 0,91$ (сдвиг достоверный при $p < 0,05$), что свидетельствовало о положительной динамике. Сходные сдвиги выявлены и по другим стандартизованным шкалам: шкала Рэнкин — уменьшение на $(0,5 \pm 0,21)$ балла ($p < 0,05$), индекс Бартел — уменьшение на $(4,3 \pm 1,95)$ балла ($p < 0,05$).

Подобный факт можно объяснить реституционными механизмами, которые под влиянием ТМС активизируются в пораженном полушарии мозга. В сохранившихся жизнеспособными нейрональных и глиальных структурах, по-видимому, восстанавливается проницаемость, возбудимость и потенциал клеточных мембран, чему соответствует исчезновение сопутствующего отека мозговой ткани вокруг ишемического очага (сопровождается изменениями на магнитно-резонансной томограмме).

Динамика показателей МВП через 3—4 недели у больных с сохранившимися двигательными нарушениями существенно отличалась от такой при раннем применении ТМС (до 2 недель после возникновения ишемического инсульта). В эти сроки основной механизм реабилитации обусловлен компенсаторными процессами, проявлявшимися положительной динамикой МВП с интактного полушария и, по-видимому, включением в контроль двигательных функций неперекрещивающегося кортико-спинального тракта. Механизм коррекции неврологического дефицита вследствие стимуляции заторможенного в норме нисходящего контроля моторных путей непораженного полушария за деятельностью ипсилатеральных мотонейронов является важной составляющей восстановительных процессов при двигательных нарушениях после перенесенного полушарного ишемического инсульта.

Синхронное с ТМС проведение ЭМС периферического нервно-мышечного аппарата создает замкнутую афферентно-эфферентную цепь, что способствует восстановлению разобщенных вследствие патологического процесса функциональных компонентов двигательной системы.

Выводы

Таким образом, ТМС головного мозга при полушарном ишемическом инсульте имеет существенное значение для определения функционального состояния двигательных центров головного мозга, что вместе с методами нейровизуализации (МРТ, аксиальная компьютерная томография) позволяет объективно оценить состояние пациента и определить его реабилитационный потенциал. Сопоставление результатов клинического наблюдения, нейровизуализационного и электронейрофизиологи-

ческого обследования у больных с полушарным ишемическим инсультом позволяет выделить несколько важных моментов в восстановлении нарушенных двигательных функций:

- активизация и восстановление функционально неактивных, но структурно сохраненных (в том числе в зоне пенумбры) нейронов и нейрональных путей;
- стимуляция образования новых функциональных связей за счет переобучения других функциональных структур ипсил- и контралатерального полушарий.

Включение в реабилитационный комплекс ТМС и ЭМС позволяет активно влиять на указанные процессы и существенно повысить результативность медицинской реабилитации больных с полушарным ишемическим инсультом, что дает основание рекомендовать данную методику для практического применения.

Литература

1. Амчславский В.Г. Современные направления в лечении острых нарушений мозгового кровообращения // Матер. XIII междунар. конф. «Актуальные направления в неврологии». — Судак, 2011. — С. 11—12.
2. Гимранов Р.Ф. Транскраниальная магнитная стимуляция. — М., 2002. — 342 с.
3. Гимранов Р.Ф., Машеров Е.В., Тендиева В.Д., Воробьев Ю.В. Сочетанное применение электростимуляции срединных нервов и магнитоимпульсации структур задней черепной ямки у больных в вегетативном состоянии // Современные аспекты электростимуляции и новые технологии в нейрохирургии и неврологии. — Саратов, 1998. — С. 41—42.
4. Гуляр С.А., Лиманский Ю.П. Постоянные магнитные поля и их применение в медицине. — К., 2006. — 320 с.
5. Евтушенко С.К., Казарян Н.Э., Симонян В.А. Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции в клинической неврологии // Междунар. неврол. журн. — 2007. — № 5 (15). — С. 119—126.
6. Засуха В.О., Балицкий О.П. Застосування високочастотної ритмічної транскраніальної магнітної стимуляції у діагностиці та реабілітації хворих на інфаркт мозку в гострому та ранньому відновлювальному періодах // Укр. вісн. психоневрол. — 2010. — Т. 18, вип. 3 (64). — С. 82—83.
7. Зозуля І.С., Зозуля А.І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 5 (85). — С. 38—41.
8. Кадыков А.С., Черникова А.А., Шапаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. — М.: Медпрессинформ, 2008. — 560 с.
9. Казарян Н.Э., Евтушенко С.К., Симонян В.А. Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике рассеянного склероза и болезней двигательного нейрона // Междунар. неврол. журн. — 2008. — № 2 (18). — С. 37—38.
10. Куренков А.Л., Соколов П.Л., Никитин С.С. Транскраниальная магнитная стимуляция в клинике детской неврологии // Журн. неврол. и псих. — 2001. — № 10. — С. 59—64.
11. Лисенюк В.П., Засуха В.О., Балицкий О.П. Особливості застосування транскраніальної магнітної стимуляції в реабілітаційному процесі хворих на ішемічний інсульт у гострому та ранньому відновлювальному періодах // Матеріали наук. симпозиуму та пленуму «Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології». — 2009. — С. 60—61.
12. Магнітотерапія // Фізичні чинники в медичній реабілітації / За ред. В.М. Сокрут, В.М. Козакова. — Донецьк, 2008. — С. 204—213.
13. Михайлов В.П., Визилов Т.Л., Кузьмичев А.А., Петушенко К.В. Способ лечения ишемических инсультов головного мозга / Патент Российской Федерации, регистрационный номер 99113288/14. Оpubл. 2000.10.10.
14. Мищенко Т.С. Нейропротекторная терапия как одно из наиболее перспективных направлений в лечении больных с мозговым инсультом // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 16 (379). — С. 15.
15. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. — М., 2003. — 195 с.
16. Никитина В.В., Скоромец А.А., Онищенко Л.С. Сравнительный анализ влияния магнитных полей различных интенсивностей в эксперименте // Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК. — 2002. — № 3. — С. 34—35.
17. Оржешковский В.В., Самосюк И.З., Оржешковский Вас.В. Энциклопедический словарь терминов, употребляемых в физиотерапии. — К., 2004. — 352 с.
18. Панченко А.М. Высокоинтенсивная импульсная магнитная стимуляция в комплексном лечении больных ишемическим инсультом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Саратов, 2002. — 33 с.
19. Плетнев С.В. Магнитное поле, свойства, применение. — СПб: Гуманистика, 2004. — 624 с.
20. Самосюк И.З., Самосюк Н.И., Думин П.В. и др. Медицинская реабилитация постинсультных больных / Под ред. И.З. Самосюка, В.И. Козьякина, М.В. Лободы. — К.: Здоров'я, 2010. — 424 с.
21. Самосюк И.З., Чухраев Н.В., Парамончик В.М. и др. Терапия магнитными полями. — К.: НМЦ Мединтех, 2000. — 240 с.
22. Тышкевич Т.Г. Импульсная магнитотерапия // Физиотерапия. Национальное руководство / Под ред. Г.Н. Пономаренко. — М.: ГЕОТАР- Медиа, 2009. — С. 148—151.
23. Улащик В.С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия. — Мн.: Книжный дом, 2008. — 640 с.
24. Фломин Ю.В. Последние достижения и новые направления защиты и восстановления мозга после ишемического инсульта: в центре внимания множественные эффекты цитиколина // Междунар. неврол. журн. — 2011. — № 5 (43). — С. 145—152.
25. Хобзей Н.К., Мищенко Т.С., Голик В.А., Гондуленко Н.А. Особенности эпидемиологии инвадизации при заболеваниях нервной системы в Украине // Междунар. неврол. журн. — 2011. — № 5 (43). — С. 15—19.
26. Abbruzzese G., Trompetto C. Clinical and research methods for evaluating cortical excitability // J. Clin. Neurophysiol. — 2002. — Vol. 19. — P. 307—321.
27. Barker A.T., Jalinou R., Freeston I.L. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex // Lancet. — 1985. — N 1. — P. 1106—1107.
28. Becker R.O. A theory of the interaction between DC and elf electromagnetic fields and living organisms // J. Bioelectricity. — 1985. — Vol. 4. — P. 133—140.
29. Bohning D.E., Shastri A., McConnell K.A. et al. A combined TMS/fMRI study of intensity dependent TMS over motor cortex // Biol psychiatry. — 1999. — Vol. 45, N 4. — P. 385—394.
30. Buchmann J., Wolters A., Haessler F. et al. Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit

- hyperactivity disorder (ADHD) // Clin. neurophysiol.— 2003.— Vol. 114.— P. 2036—2042.
31. Byrnes M.L., Thrikbroom G.W., Phillips B.A. et al. Physiological studies of the corticomotor projection to the hand after subcortical stroke // EEG Clin. Neurophysiol.— 1999.— Vol. 110.— P. 487—498.
 32. Cantelo R., Tarletti R., Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease // Brain Res. Rev.— 2002.— Vol. 38.— P. 309—327.
 33. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P. et al. The diagnostic value of motor evoked potentials // Clin. Neurophysiol.— 1999.— Vol. 110.— P. 1297—1307.
 34. George M.S., Lisanby S.H., Sackeim H.A. Transcranial magnetic stimulation // Arch. Gen. Psychiatry.— 1999.— Vol. 56.— P. 300—311.
 35. Hadies T., Cohen L.G., Cramer S.C. Functional imaging of intervention effects in stroke motor rehabilitation // Arch. Phys. Med.— 2006.— Vol. 87 (suppl.).— P. 36—42.
 36. Kjellstrom T., Norrvang B., Shtchukte A. Helsingborg declaration 2006 on European stroke strategies // Cerebrovasc. Dis.— 2007.— N 23.— P. 229—241.
 37. Lefaucheur J.P. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // Neurophysiol. Clin.— 2006.— Vol. 36.— P. 105—115.
 38. Maertens de Noordhout A., Rapisarda G. et al. Corticomotoneuronal synaptic connections in normal men // Brain.— 1999.— Vol. 122.— P. 1327—1340.
 39. O'keane V. Transcranial magnetic stimulation: an alternative physical treatment in depression // Irish J. Psychol. Med.— 2001.— Vol. 18, N 3.— P. 79—81.
 40. Rossini P.M., Pauri F. Central motor conduction time studies // Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.— 1999.— Suppl. 51.— P. 199—211.
 41. Rossini P.M., Pauri F. Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorimotor areas «plastic» reorganization // Brain Res. Rev.— 2000.— N 33 (2—3).— P. 131—154.
 42. Stinear C.M., Barber P.K. et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity // Brain.— 2007.— N 130.— P. 170—180.
 43. Talelli P., Greenwood R.J., Rothwell J.C. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation // Clin. Neurophysiol.— 2006.— Vol. 117.— P. 1641—1659.
 44. Terao Y., Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS // J. Clin. Neurophysiol.— 2002.— Vol. 19.— P. 322—343.
 45. World Health Organization. Global burden of stroke. Available at http://www.who.int/cardiovascular/en/cvd_atlas_15burdrn_stroke.pdf (accessed on January 22, 2010).

В.П. ЛИСЕНЮК, О.П. БАЛИЦЬКИЙ, Н.І. САМОСЮК

Транскраніальна магнітна стимуляція в медичній реабілітації постінсультних хворих

Мета — удосконалити систему оцінки реабілітаційного потенціалу та відновлення рухових функцій у постінсультних хворих.

Матеріали і методи. У дослідження включено 50 хворих (середній вік — $58,7 \pm 3,79$) року з півкульним ішемічним інсультом, який вперше виник, та помірним неврологічним дефіцитом у гострий та ранній відновлювальний період. Основним критерієм включення у дослідження була наявність моторних викликаних потенціалів при магнітній стимуляції моторної кори ураженої півкулі. В програму обстеження входила також нейровізуалізація ішемічного вогнища (аксильна комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія). Транскраніальну магнітну стимуляцію (ТМС) застосовували з діагностичною метою, а також як компонент реабілітаційної програми. Контролем слугували показники, отримані при обстеженні 15 осіб такого ж віку без неврологічної патології.

Результати. З урахуванням даних літератури і результатів власних досліджень проаналізовано можливість ТМС як для об'єктивної оцінки порушень моторики, так і для нервово-м'язового тренування в період реабілітації. Описано авторську методику одночасного застосування ТМС і електроміостимуляції.

Висновки. ТМС є інформативним методом реабілітаційної діагностики для визначення потенціалу та відбору постінсультних хворих для активних фізичних впливів. Включення в реабілітаційну програму ТМС у поєднанні з електроміостимуляцією сприяє підвищенню результативності медичної реабілітації хворих з півкульним ішемічним інсультом, що дає підстави рекомендувати розроблений спосіб для практичного використання.

Ключові слова: транскраніальна магнітна стимуляція, медична реабілітація, мозковий інсульт.

V.P. LYSENIUK, A.P. BALITSKII, N.I. SAMOSIUK

Transcranial magnetic stimulation in medical rehabilitation of post-stroke patients

The aim – to improve the system for evaluation of a rehabilitation potential and recovery of the motor function in post-stroke patients.

Methods and subjects. 50 patients (mean age 58.7 ± 3.79 years) with newly emerged hemispheric ischemic stroke in the acute and early recovery period with a mild neurological deficit were examined. The main requirement for inclusion in the study was the presence of motor evoked potentials under magnetic stimulation of the motor cortex on the affected hemisphere. The research program included the neuroimaging study of ischemic focus (ACT or MRI). Transcranial magnetic stimulation (TMS) was applied for diagnostic purposes, as well as a component of the rehabilitation program by the developed technology. Parameters obtained from the examination of 15 persons of the same age without neurological abnormalities served as control.

Results. Based on literature data and results of original research, the possibilities of TMS for an objective assessment of motor disorders, and neuromuscular training during realization of rehabilitation programs were analyzed. Author's technology of TMS in conjunction with electromyostimulation was also described.

Conclusions. TMS is an informative method in the rehabilitation diagnostics for determining the recovery potential of post-stroke patients and their selection for active physical interventions. Inclusion of TMS accompanied with electromyostimulation into a rehabilitation program enhances the effectiveness of medical rehabilitation for patients with hemispheric ischemic stroke. Data obtained give reason to recommend the developed technology for practical use.

Key words: transcranial magnetic stimulation, medical rehabilitation, cerebral stroke.



М.В. ГЛОБА

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

Оцінка констриктивно-стенотичної артеріопатії як чинника ризику відстроченої ішемії мозку, її роль в обґрунтуванні лікувальної тактики при аневризматичному субарахноїдальному крововиливі

Мета — оцінити прогностичну значущість ультразвукографічних (УС)-показників у хворих із констриктивно-стенотичною артеріопатією (КСА) щодо визначення ризику церебральної ішемії та вибору диференційованого лікування в гострий період субарахноїдального крововиливу.

Матеріали і методи. У 260 хворих у гострий період субарахноїдального крововиливу внаслідок розриву артеріальної аневризми головного мозку проведено зіставлення результатів церебральної ангіографії, нейровізуалізаційних досліджень (спіральної комп'ютерної томографії), УС (дуплексного сканування судин голови та шиї, транскраніальної доплерографії) і статистичних методів.

Результати. Установлено, що КСА в гострий період субарахноїдального крововиливу має прогресуючий характер розвитку, частота її виявлення збільшується з 31,4 % на 1-шу—3-тю добу до 90,8 % на 7-му—14-ту добу від моменту судинної катастрофи. Діагностику та динамічне спостереження КСА на етапах хірургічного лікування можна проводити за допомогою УС-методу, чутливість якого для каротидного басейну становить: при помірному ступені КСА — 82 %, специфічність — 85 %, при вираженому — відповідно 91 і 98 %. Частота клінічних виявів КСА у вигляді відстроченої ішемії мозку достовірно збільшується з наростанням ступеня її тяжкості за даними ультразвукографії від помірного (17,3 %) до вираженого (36,7 %) та критичного (73,6 %). За результатами статистичного аналізу визначено чинники ризику відстроченої ішемії мозку: патологічне підвищення систолічної лінійної швидкості кровотоку ≥ 250 см/с ($p < 0,05$), півкульного індексу ≥ 5 ($p < 0,01$), зниження сумарного об'ємного кровотоку у двох внутрішніх сонних артеріях і двох хребтових артеріях < 300 мл/хв ($p < 0,05$), зниження величини коефіцієнта ауторегуляції кровотоку $\leq 1,1$ ($p < 0,05$), апоплектиформний тип розвитку КСА ($p < 0,05$), тотальний характер спазму з поширенням на сегменти вертебрально-базиллярного басейну ($p < 0,05$). Виявлені патологічні зміни кровотоку в артеріях основи мозку потребували корекції лікувальної тактики, а також обґрунтування показань для фармакологічної ендovasкулярної ангіопластики.

Висновки. Доведено, що УС-обстеження на етапах хірургічного лікування забезпечує достовірну діагностику КСА у хворих з розривом артеріальної аневризми головного мозку. Визначені УС-показники, які вірогідно відображують ризик відстроченої ішемії мозку, свідчать про необхідність зміни лікувальної тактики і можуть бути включені у комплекс показань до застосування ендovasкулярних методів лікування КСА.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив, артеріальна аневризма головного мозку, констриктивно-стенотична артеріопатія (церебральний вазоспазм), відстрочена ішемія мозку, ультразвукографія.

Одним з найтяжчих ускладнень субарахноїдального крововиливу (САК) у гострий період розриву артеріальних аневризм (АА) головного мозку є

церебральний вазоспазм, який, за даними різних кооперативних досліджень, реєструють у 43—71 % випадків [4, 6, 8]. Структурні зміни судинної стінки

нині прийнято позначати терміном «констриктивно-стенотична артеріопатія» (КСА), який точніше відображує патофізіологічний характер процесу (Ю.А. Медведєв і співавт., 1998). Звуження артерій, яке розвивається при САК, є складним патофізіологічним процесом, котрий не обмежується первісним скороченням гладеньком'язового комплексу судинних стінок після розриву АА. У низці патоморфологічних досліджень виявлено, що внаслідок перетворень згустку крові та продуктів його розпаду виникають якісні зміни колагену міофібробластами з розвитком фіброзу судинної стінки [4]. Скорочувальний ефект визначається концентрацією і взаємодією індукторів спазму в спинномозковій рідині та безпосередньо пов'язаний з тяжкістю і поширенням базального САК. Кількісні і якісні структурні зміни церебральних артерій зумовлюють характер порушень мозкового кровообігу.

Появу раніше відсутнього неврологічного дефіциту через декілька діб після САК, не пов'язаного з іншими структурними та метаболічними порушеннями, позначають термінами «симптомний вазоспазм», «відстрочений неврологічний дефіцит», «delayed ischemia» [4, 8]. Відстрочена ішемія розвивається у третини хворих на тлі КСА, з них у двох третин зберігаються стійкі неврологічні порушення або настає смерть (H.P. Adams, N.F. Kassell, 1987; R.L. Macdonald, 1995).

Клінічні вияви КСА у більшості хворих виникають на 3-тю—4-ту добу після розриву АА та досягають максимуму на 7-му—11-ту добу відповідно до прогресування ступеня звуження інтракраніальних артерій. Вони виявляються порушенням свідомості у 85 % хворих з КСА, руховими розладами — у 59 %, психічними розладами — у 35 %. В.В. Крилов вважає, що порушення церебрального кровообігу тою чи тою мірою має місце при КСА і виділяє три форми ішемії мозку — компенсовану, субкомпенсовану та декомпенсовану, пропонуючи враховувати ці градації при плануванні лікувальної тактики [4].

Незважаючи на суттєве поліпшення результатів хірургічного лікування в гострий період САК, рівень післяопераційної летальності та інвалідизації хворих залишається досить високим. Питання щодо переваг та недоліків хірургічного лікування в гострий період широко обговорюються в літературі (W. Hunt, R. Hess, 1968; N. Kassell et al., 1990; M. Mayberg et al., 1994; В.В. Лебедев, В.В. Крылов, 1994; N. Ross et al., 2002; T. Newton, 2004; О.А. Цімейко, А.С. Сон, В.В. Мороз, 2005). Існують рекомендації щодо строків хірургічного виключення АА на тлі ризику розвитку КСА — протягом перших 3 діб та після 12-ї доби з моменту розриву АА за відсутності інших показань (наявність гематоми). Проте немає доказових досліджень (1-го класу) для визначення оптимальних термінів проведення хірургічного лікування АА [3, 8]. Крім того, досвід судинного відділення Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова

НАМН України свідчить, що лише близько 1/5 хворих госпіталізують у спеціалізовану клініку в перші 3 доби після розриву АА, більшість хворих (близько 60 %) — протягом першого тижня. Рішення про проведення оперативного втручання у хворих з наявною КСА приймають з урахуванням тяжкості стану. Його завданням є усунення джерела САК та запобігання повторному розриву АА, ліквідація внутрішньочерепної гіпертензії, що створює умови для проведення в післяопераційний період інфузійної терапії рекомендованими об'ємами.

Таким чином, питання щодо своєчасної діагностики КСА та прогнозування церебральної ішемії є актуальним. Традиційним неінвазивним методом діагностики КСА є ультразвукова транскраніальна доплерографія, яка дає змогу провести динамічне спостереження за показниками лінійної швидкості кровотоку в спазмованих артеріях у хворого в будь-якому стані [7]. Ступені тяжкості КСА за ультрасонографічними (УС) показниками встановлено за результатами зіставлень з ангиографічними даними щодо діаметра артерій основи мозку [1]. Застосування методу дуплексного сканування з можливістю кольорового доплерівського картування магістральних артерій голови і шиї уточнює УС-діагностику та розширює діапазон обчислювальних параметрів. Результати УС-досліджень слід враховувати при плануванні лікувальної тактики та оцінюванні ефективності терапії КСА.

Мета роботи — оцінити прогностичну значущість УС-показників у хворих із КСА щодо визначення ризику церебральної ішемії та вибору диференційованого лікування в гострий період САК.

Матеріали і методи

Клініко-інструментальні дослідження проведено у 260 хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу за геморагічним типом унаслідок САК, спричиненого розривом АА головного мозку, які проходили хірургічне лікування в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова» в 2009—2011 рр. Середній вік хворих — $(45,3 \pm 10,1)$ року (від 19 до 66 років). Жінок було 119, чоловіків — 141.

Комплекс методів обстеження, окрім клінічних, включав нейровізуалізаційні — спіральну комп'ютерну томографію (СКТ) мозку, ультрасонографічні — дуплексне сканування з режимом кольорового доплерівського картування судин шиї та голови (Sonoline G-50, Німеччина) і транскраніальну доплерографію (Multigon 500M, США), які проводили за стандартною методикою при госпіталізації та в динаміці періопераційного періоду кожні 2—3 доби, а у тяжких випадках — щоденно. За допомогою рентгенконтрастної церебральної ангиографії (АГ) встановлювали джерело САК — локалізацію і розміри АА, а також наявність вазоспазму (КСА).

УС-верифікацію КСА здійснювали на підставі встановлених УС-критеріїв: для передніх відділів

артеріального кола мозку — підвищення півкульного індексу кровотоку Lindegaard > 3 та середньої лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) > 120 см/с, для сегментів вертебрально-базиллярного басейну (ВББ) — підвищення середньої ЛШК > 85 см/с. Визначали градації помірної, вираженої (середня ЛШК > 200 см/с) та критичної (систолична ЛШК > 295 см/с) рівня КСА [1, 5]. Додатково визначали УС-показники об'ємної швидкості кровотоку (V_{vol}) в сонних і хребтових артеріях (ХА) за формулою: $V_{vol} = TAV \cdot A \cdot 60$, де TAV — усереднена за часом середня швидкість кровотоку, см/с; A — площа поперечного перерізу судини, см². За отриманими результатами розраховували сумарний об'ємний кровотік (СОК) у внутрішніх сонних артеріях (ВСА) та ХА: $СОК = \Sigma (V_{vol} \cdot 2ВСА + V_{vol} \cdot 2ХА)$ [5].

У 85 хворих у післяопераційний період проведено оцінку стану ауторегуляції церебрального кровотоку: визначали коефіцієнт реактивності в середній мозковій артерії (СМА) на компресійний тест із загальною сонною артерією (коефіцієнт овершуту — КО) [1].

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета програм Statistica 6. Для оцінки достовірності відмінностей між групами застосовували t-критерій Стюдента у разі нормального розподілу ознак і критерій χ^2 — якщо розподіл був відмінним від нормального.

Результати та обговорення

Усіх хворих госпіталізовано в гострий період САК, більшість з них (158 (60,8 %)) — у перший тиждень від маніфестації захворювання (54 — у перших 3 доби), 73 (28,0 %) хворих — на другий тиждень, 15 (5,8 %) — на третій, 14 (5,4 %) — на четвертий. Тяжкість стану при госпіталізації оцінювали за шкалою Всесвітньої федерації нейрохірургів (WFNS). Більшість хворих відповідали II (50,1 %) та III (34,7 %) ступеню, стан 8,8 % хворих відповідав I ступеню, 6,3 % — IV ступеню. Неврологічний статус на етапах клінічного спостереження оцінювали за шкалою NIHSS (1994). При госпіталізації більшість хворих не мали неврологічного дефіциту: < 3 балів — 142 (54,6 %), 4—8 балів — 76 (29,2 %), 9—12 балів — 12 (4,7 %), > 13 балів — 30 (11,5 %).

У всіх хворих при госпіталізації, за результатами КТ мозку, виявлено ознаки САК: у 138 (53,1 %) — неускладнені САК (I—III тип за С. Fisher, 1980), у решти — поєднання САК із паренхіматозним та шлуночковим компонентами (IV тип).

За даними АГ, встановлено локалізацію розриву АА: в басейні передньої мозкової артерії (ПМА) — 154 (59,2 %) випадки, СМА — 36 (13,9 %), у ВСА — 56 (21,5 %), у ВББ — 14 (5,4 %) спостережень (у ХА — 8, в основній артерії (ОА) — 6). Частота виявлення спазму церебральних артерій за результатами АГ відрізнялася залежно від терміну від початку судинної катастрофи: від 35,8 % у хворих на 1-шу—

3-тю добу захворювання до 71,2 % у хворих, госпіталізованих наприкінці першого тижня після САК. Такий розподіл відповідав типовій динаміці перебігу КСА з найбільшим маніфестуванням на 4—10-ту добу від епізоду САК.

На підставі даних клініко-інструментальних досліджень у всіх хворих встановлено показання до хірургічного лікування. Мікрохірургічне виключення АА проведено 237 хворим, ендovasкулярну емболізацію — 21, дренажування шлуночків — 2.

Оцінка результатів хірургічного лікування в гострий період САК виявила таке: одужання мало місце у 37,8 % хворих, помірні інвалідизація — у 41,1 %, значна інвалідизація — у 13,1 %, вегетативний стан — у 1,5 %, смерть — у 6,5 %.

За даними динамічного УС-спостереження в періопераційний період, ознаки КСА виявлено в 90,8 % випадків. Порушення показників кровотоку мали прогресуючий характер відповідно до типового перебігу, навіть за відсутності ознак КСА перед операцією; частота виявлення КСА була найбільшою наприкінці першого — на другому тижні від маніфестації захворювання (в 1-шу—3-тю добу зареєстровано у 31,4 % хворих, на 4-ту—7-му добу — у 89,1 %, на 7-му—14-ту — у 90,8 %, на 14-ту—21-шу — у 61,5 %, після 21-ї доби — у 20,8 % пацієнтів). У більшості хворих (64,6 %) КСА мала помірний ступінь тяжкості, у 18,8 % — виражений, у 7,3 % — критичний. Ознак КСА не було у 24 (9,2 %) хворих, з яких 7 прооперовано в перших 3 доби від епізоду САК, 17 — після 14-ї доби.

Інформативність УС-діагностики КСА, за результатами зіставлення з даними АГ, підвищувалася з наростанням ступеня вираженості: при помірному спазмі чутливість для каротидного басейну становила 82 %, специфічність — 85 %, при вираженому — відповідно 91 і 98 %, що збігається з даними літератури [1, 6, 9].

Поширення КСА, за даними УС, відрізнялося залежно від локалізації АА. При розривах АА ПМА та ВСА спазм частіше локалізувався у передніх відділах артеріального кола мозку з обох боків (64,2 %), поширюючись на 3—4 сегменти або більше, в деяких випадках (5,3 %) — також на сегменти ВББ, при розривах АА СМА — реєструвався або переважав за тяжкістю на боці аневризми (58,8 %). При розриві АА ХА спазм мав локальний характер у 5 з 8 хворих, при розриві АА ОА — частіше поширювався на базальні сегменти задньої мозкової артерії (ЗМА) та СМА (у 4 із 6 хворих). При наростанні тяжкості КСА до вираженого ступеня відповідно реєстрували сповільнення кровотоку в екстракраніальних відділах магістральних артерій. Нами встановлено зниження показників СОК у сонних та хребтових артеріях у хворих з вираженим і критичним ступенем КСА порівняно з хворими без УС-ознак КСА при нормативному віковому показнику (650 ± 114) мл/хв (табл. 1) [1, 5].

Таблиця 1

Систолічна ЛШК у СМА, півкульний індекс кровотоку та СОК у хворих з КСА різної тяжкості (М ± σ)

Ступінь тяжкості КСА	Систолічна ЛШК у СМА, см/с	Півкульний індекс (за К. Lindegaard)	СОК у двох ВСА і двох ХА, мл/хв
Немає (n = 24)	109,11 ± 17,20	2,43 ± 0,30	409,1 ± 98,41
Помірний (n = 168)	201,65 ± 23,02	3,80 ± 0,61	366,4 ± 91,12
Виражений (n = 49)	257,95 ± 11,19	5,52 ± 0,84	267,3 ± 66,50
Критичний (n = 19)	306,88 ± 16,85	6,79 ± 0,70	251,4 ± 38,71

М — середнє значення; σ — стандартне відхилення.

Таблиця 2

Частота відстрочених ішемічних порушень у хворих з КСА

Ступінь тяжкості КСА	Відстрочені ішемічні порушення			Наявність вогнищ ішемії		
	Усього	Транзиторні	Стійкі	Усього	Контралатеральні	Двобічні
Немає (n = 24)	—	—	—	8,3 %	—	—
Помірний (n = 168)	29 (17,3 %)*	2,5 %	14,8 %	31 (18,4 %)*	4,2 %	1,5 %
Виражений (n = 49)	18 (36,7 %)	10,2 %	26,5 %	17 (34,7 %)	7,8 %	2,6 %
Критичний (n = 19)	14 (73,6 %)*	—	14 (73,6 %)	14 (73,6 %)*	2,1 %	2,6 %

*p < 0,01.

При дослідженні стану ауторегуляції церебрального кровотоку виявлено, що для КСА вираженого ступеня характерним було відсутність або зниження посткомпресійної відповіді СМА на компресію загальної сонної артерії (ЗСА) (КО — 0,98—1,12 при нормі 1,39 ± 0,11). Так, якщо у 55 хворих з помірно вираженою КСА середній показник КО становив 1,21 ± 0,08, то у 30 хворих з вираженою КСА — 1,04 ± 0,04, що свідчило про порушення механізмів ауторегуляції (рис. 1). Нами виявлено два типи перебігу КСА: апоплектиформний та прогресивний, останній, за нашими спостереженнями, міг бути зі швидким регресом або затяжним. Найбільш несприятливий за темпом розвитку — апоплектиформний тип — мав місце у 8 хворих, 3 з них померли на тлі явищ прогресуючого ішемічного набряку мозку.

Неврологічна симптоматика у хворих з КСА виявлялася загальномоозковими явищами (у 39,3 % —

при помірній КСА, у 65,2 % — при вираженій та у 100 % — при критичній), психоорганічними розладами (в 15,8; 34,6 та 36,8 % випадків відповідно), півкульними симптомами транзиторного або стійкого характеру (в 17,3 % спостереженнях при помірній КСА, в 36,7 % — при вираженій, в 73,6 % — при критичній), стовбуровими порушеннями (в 8,9; 14,2 і 36,8 % випадків відповідно). Відстрочені ішемічні порушення визначалися нами за появою раніше відсутнього неврологічного дефіциту, не пов'язаного зі структурними ураженнями мозку внаслідок крововиливу або хірургічною травмизацією, який реєструвався за наявності КСА у відповідному басейні кровопостачання та був підтверджений даними СКТ мозку (табл. 2).

Проведений аналіз динаміки неврологічного статусу за шкалою NIHSS в перед- та післяопераційний періоди виявив збільшення частки хворих зі стійким неврологічним дефіцитом при наростан-

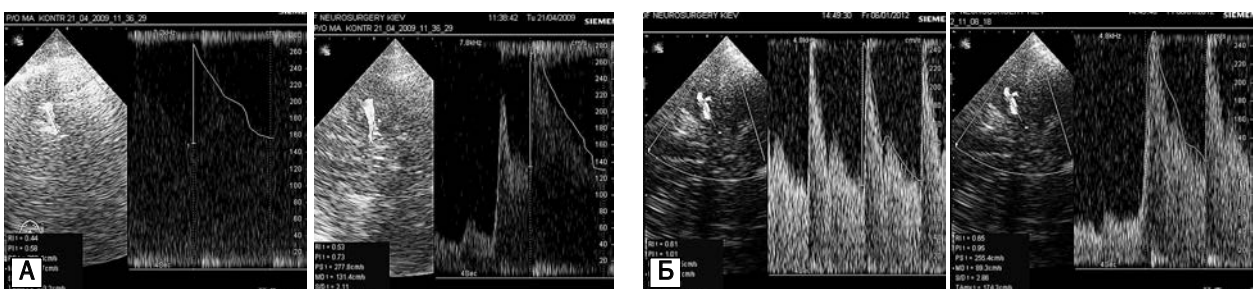


Рис. 1. Тест на ауторегуляцію кровотоку в СМА: А — відсутня посткомпресійна гіперемічна відповідь у хворого з КСА вираженого ступеня, середня ЛШК у СМА до компресії — 203 см/с, після компресії — 200 см/с, КО — 0,98; Б — збережена посткомпресійна гіперемічна відповідь у хворого з КСА помірною ступеня, середня ЛШК у СМА до компресії — 150 см/с, після компресії — 174 см/с, КО — 1,16

ні ступеня тяжкості КСА. Так, наприкінці лікування порушення легкого ступеня мали 35,7 % хворих з УС-ознаками помірного КСА, середнього і тяжкого ступеня (понад 9 балів) — 14,3 %, тоді як серед хворих з помірною тяжкістю КСА — відповідно 38,8 і 36,7 %. У більшості хворих з УС-ознаками КСА критичного ступеня спостерігали середні та тяжкі розлади (21,0 і 42,1 % відповідно), з них 3 померли, один залишився у вегетативному стані (рис. 2).

З метою визначення чинників ризику відстрочених ішемічних порушень за допомогою статистичних методів проаналізовано низку УС-показників, темп розвитку та поширення КСА, анатомічні особливості артеріального кола мозку. Визначено такі УС-показники, які достовірно корелюють з клінічними виявами КСА: патологічне підвищення систолічної ЛШК у СМА та/або ПМА ≥ 250 см/с ($p < 0,05$, $\chi^2 = 9,75$), півкульний індекс Lindegaard (співвідношення ЛШК у СМА до ЛШК у ВСА) ≥ 5 ($p < 0,01$, $\chi^2 = 54,73$), СОК у двох ВСА і двох ХА < 300 мл/хв ($p < 0,05$, $\chi^2 = 16,82$). У групи хворих оцінено вплив показника ауторегуляції кровотоку — КО $\leq 1,1$ ($p < 0,05$, $\chi^2 = 16,27$). Достовірний вплив на відстрочені ішемічні порушення виявлено також для апоплектиформного типу розвитку КСА ($p < 0,05$, $\chi^2 = 14,47$) і при тотальному характері КСА — поширення на всі базальні сегменти мозкових артерій ($p < 0,05$, $\chi^2 = 7,27$). Відзначено вплив такого чинника, як аномалії будови артеріального кола мозку (наявність трифуркацій) ($p < 0,05$, але з недостовірним χ^2). Порівнюючи отримані результати з даними літератури, виявили, що УС-індикаторами розвитку гострої церебральної ішемії на тлі КСА низка авторів вважають швидкий її розвиток зі збільшенням ЛШК > 50 см/с за добу, зростання максимальної ЛШК $> (295 \pm 6)$ см/с (або середньої ЛШК > 200 см/с), півкульного індексу > 6 [1, 2, 6]. Отримані нами результати відповідають загальноприйнятим тенденціям, але свідчать, що ширший діапазон УС-показників може бути прогностично значущим щодо ризику відстроченої ішемії мозку внаслідок КСА.

Усім хворим проводили терапію КСА відповідно до рекомендацій American Stroke Association (2009) з включенням 3-Н-терапії, перорального німодипіну, підтримкою нормоволемії. У разі наростання тяжкості КСА в післяопераційний період до вираженого ступеня збільшували до 150 мл/год об'єм інфузії комбінацією фізіологічного розчину і колоїдів. Швидке прогресування КСА до встановлених прогностично несприятливих УС-показників при погіршенні клінічного стану хворого свідчило про необхідність зміни лікувальної тактики. Дані включали у комплекс показань до виконання перфузійної СКТ мозку та при розрахунку перфузійних параметрів, які відповідали зоні «пенумбри» або олігемії, приймали рішення про проведення трансартеріальної суперселективної фармангіопласти-

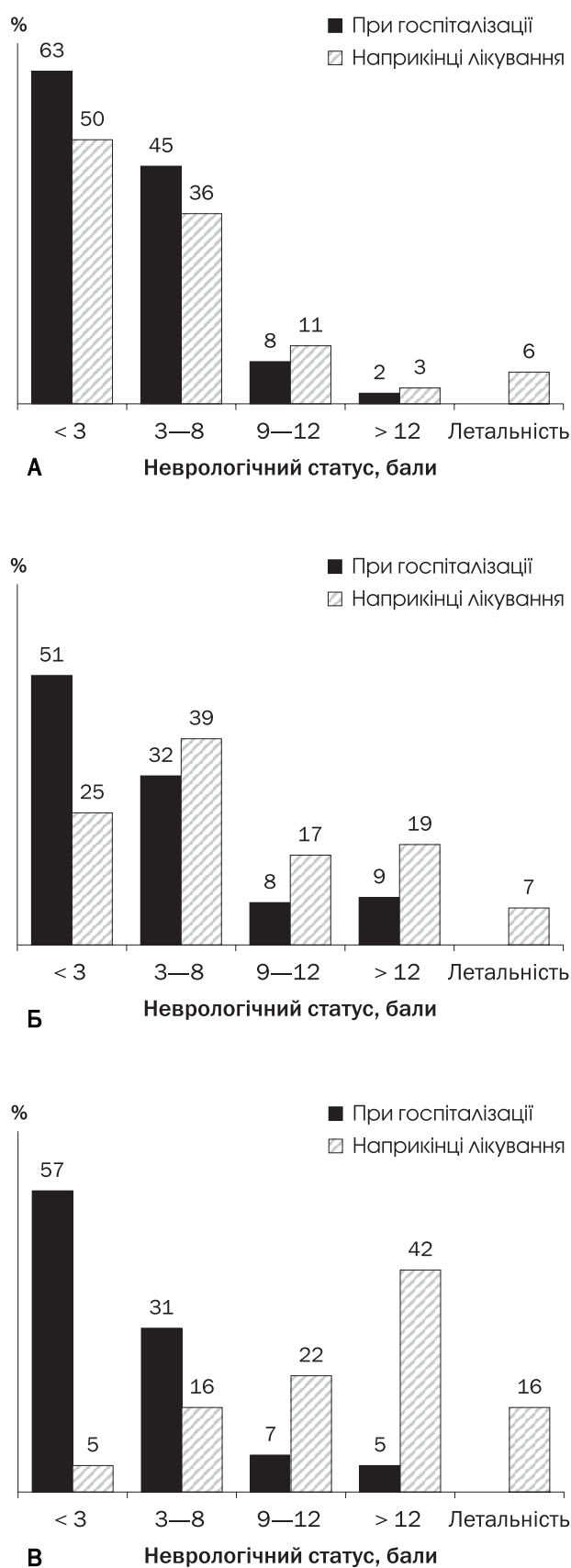


Рис. 2. Динаміка неврологічного статусу при госпіталізації та наприкінці лікування у хворих з УС-ознаками КСА помірного (А), вираженого (Б) та критичного (В) ступеня

ки. Останню з використанням папаверину та Німотопу проведено 14 хворим. У всіх випадках відзначено поступовий регрес загально мозкової симптоматики, а також поліпшення показників кровотоку, яке в 6 випадках було стійким, а у 8 — тривало протягом доби з подальшим погіршенням до попередніх УС-показників, що потребувало повторного проведення фармангіопластики.

Таким чином, комплекс УС-показників, які є прогностично несприятливими щодо виникнення відстроченої ішемії мозку, може бути трансформований у діагностичний алгоритм для включення у комплекс показань до ангіохірургічних втручань та зміни лікувальної тактики у хворих з ознаками КСА. Запобігання ішемічним ускладненням КСА дасть змогу поліпшити результати лікування хворих з розривом АА головного мозку.

Висновки

Комплексна діагностика відстрочених ішемічних порушень на тлі КСА в гострий період САК ґрунтується на зіставленні даних клінічних і нейровізуалізаційних методів обстеження та УС-оцінки кровотоку в артеріях основи мозку. Чутливість УС для діагностики патологічних змін кровотоку при КСА визначається ступенем звуження базальних сегментів

мозкових артерій та досягає при помірному спазмі 82 %, при вираженому — 91 %.

Одним з визначальних чинників відстроченої ішемії мозку є прогресуючий характер розвитку КСА протягом перших тижнів гострого періоду, в тому числі в післяопераційний період, що підтверджується УС-дослідженнями в динаміці лікування. Частота клінічних виявів КСА у вигляді відстроченої ішемії мозку достовірно збільшується з наростанням ступеня її тяжкості за даними ультрасонографії від помірного (17,3 %) до вираженого (36,7 %) та критичного (73,6 %).

На підставі зіставлень результатів клініко-інструментальних досліджень установлено чинники ризику відстрочених ішемічних порушень: патологічне підвищення систолічної ЛШК ≥ 250 см/с, півкульного індексу ≥ 5 , зниження СОК у двох ВСА і двох ХА < 300 мл/хв, зменшення коефіцієнта ауторегуляції кровотоку $\leq 1,1$, апоплектиформний тип розвитку КСА, тотальний характер спазму з поширенням на сегменти ВББ.

Визначені УС-показники, які вірогідно відображують ризик відстроченої ішемії мозку, свідчать про необхідність зміни лікувальної тактики та можуть бути включені у комплекс показань до застосування ендovasкулярних методів лікування КСА.

Література

1. Гайдар Б.В., Семенютин В.Б., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Транскраниальна доплерографія в нейрохірургії. — СПб: Елб, 2008. — 281 с.
2. Даушева А.А., Белоусова О.Б., Мякота А.Е. и др. Прогнозирование ишемических осложнений обусловленных церебральным артериальным спазмом после субарахноидальных кровоизлияний // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. акад. Н.Н. Бурденко. — 1996. — № 2. — С. 6—10.
3. Крылов В.В., Буров С.А., Дашьян В.Г. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения нетравматических внутримозговых кровоизлияний // Неотложные состояния в неврологии: Тр. II Нац. конгресса «Неотложные состояния в неврологии» / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. — М., 2011. — С. 26—32.
4. Крылов В.В., Гусев С.А., Титова Г.П., Гусев А.С. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии. — М.: Аким, 2001. — 208 с.
5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. — М.: Реальное время, 2004. — 304 с.
6. Мадорский С.В., Сафин А.М., Шовикова О.А. и др. Транскраниальная цветная дуплексная сонография в диагностике ангиоспазма при различной нейрохирургической патологии и ее значение в определении тактики интенсивной терапии // Клиническая физиология кровообращения. — 2009. — № 4. — С. 47—55.
7. Aaslid R., Huber P., Nornes H.A. A transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm // Neuroradiology. — 1986. — Vol. 28, N 1. — P. 11—16.
8. Bederson J.B., Sander Connolly E. Jr., Hunt Batjer H. et al. Guidelines for the Management of aneurysmal for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 994—1025.
9. Lysakowski C., Walder B., Costanza M.C., Tramer M.R. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm // Stroke. — 2001. — Vol. 32, N 10. — P. 2292—2298.
10. Romner B., Reinstrup P. Triple H therapy after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A review // Acta Neurochir. — 2001. — Vol. 77 (suppl.). — P. 237—241.
11. Suarez J.I., Qureshi A.I., Yahia A.B. et al. Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid haemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30. — P. 1348—1355.

М.В. ГЛОБА

Оценка констриктивно-стенотической артериопатии как фактора риска отсроченной ишемии мозга, ее роль в обосновании лечебной тактики при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии

Цель — оценить прогностическую значимость ультрасонографических (УС) показателей констриктивно-стенотической артериопатии (КСА) для определения риска церебральной ишемии и выбора дифференцированного лечения в острый период субарахноидального кровоизлияния.

Матеріали і методи. У 260 больних в гострий період субарахноїдального кровоизлияния вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга проведены сопоставления результатов церебральной ангиографии, нейровизуализирующих исследований (спиральной компьютерной томографии), УС (дуплексного сканирования сосудов головы и шеи, транскраниальной доплерографии) и статистических методов.

Результаты. Установлено, что КСА в острый период субарахноїдального кровоизлияния имеет прогрессирующий характер развития, частота ее выявления возрастает с 31,4 % в 1-е—3-и сутки до 90,8 % на 7—14-е сутки от момента сосудистой катастрофы. Диагностику и динамическое наблюдение КСА на этапах хирургического лечения можно проводить с помощью УС-метода, чувствительность которого для каротидного бассейна составляет: при умеренной степени КСА — 82 %, специфичность — 85 %, при выраженной степени — соответственно 91 и 98 %. Частота клинических проявлений КСА в виде отсроченной ишемии мозга достоверно увеличивается с нарастанием степени ее тяжести по данным ультрасонографии от умеренной (17,3 %) до выраженной (36,7 %) и критической (73,6 %). По результатам статистического анализа определены факторы риска отсроченной ишемии мозга: патологическое повышение систолической линейной скорости кровотока ≥ 250 см/с ($p < 0,05$), полушарного индекса ≥ 5 ($p < 0,01$), снижение суммарного объемного кровотока по двум внутренним сонным артериям и двум позвоночным артериям < 300 мл/мин ($p < 0,05$), уменьшение величины коэффициента ауторегуляции кровотока $\leq 1,1$ ($p < 0,05$), апоплектиформный тип развития КСА ($p < 0,05$), тотальный характер спазма с распространением на сегменты вертебрально-базиллярного бассейна ($p < 0,05$). Выявленные патологические изменения кровотока в артериях основы мозга потребовали коррекции лечебной тактики, а также обоснования показаний к фармакологической эндоваскулярной ангиопластике.

Выводы. Установлено, что УС-исследование на этапах хирургического лечения обеспечивает достоверную диагностику КСА у больщих с разрывом артериальной аневризмы головного мозга. Определенные УС-показатели, достоверно отображающие риск отсроченной ишемии мозга, свидетельствуют о необходимости изменения лечебной тактики и могут быть включены в комплекс показаний к применению эндоваскулярных методов лечения КСА.

Ключевые слова: субарахноїдальное кровоизлияние, артериальная аневризма головного мозга, констриктивно-стенотическая артериопатия (церебральный вазоспазм), отсроченная ишемия мозга, ультрасонография.

M.V. GLOBA

Evaluation of constrictive stenotic arteriopathy as a risk factor in delayed cerebral ischemia and its role in substantiation of treatment tactics in aneurysmal subarachnoid haemorrhage

The aim – to estimate the prognostic value of ultrasonographic indices of patients with constrictive stenotic arteriopathy (CSA) in determination of cerebral ischemia risk and the choice of differential treatment in the acute period of subarachnoid haemorrhage.

Methods and subjects. Clinical and instrumental comparisons with the help of cerebral angiography, neurovisualizing studies (spiral CT), ultrasonographic (duplex scanning, of head and neck blood vessels, transcranial dopplerography) and statistical methods have been performed in 260 patients in the acute period of subarachnoid haemorrhage as a result of cerebral arterial aneurysm rupture.

Results. It has been established that CSA in the acute period of subarachnoid haemorrhage has a progressive type of development; its occurrence increases from 31.4 % cases on the first 3 days to 90.8 % in 1–2 weeks since the moment of vascular catastrophe. The diagnosis and dynamic observation of CSA on the stages of surgical treatment may be conducted with the help of ultrasonography whose sensitivity for carotid system is 82 % on the moderate stage of CSA, specificity – 85 %; on the pronounced stage – 91 %, specificity – 98 %. The occurrence of CSA clinical signs in the form of delayed cerebral ischemia has been proved to increase along with its severity according to ultrasonography data, from moderate (17.3 %) to significant (36.7 %) and critical (73.6 %). According to statistical analysis, the following risk factors of delayed cerebral ischemia have been determined: pathological increase of systolic flow velocities ≥ 250 cm/s ($p < 0.05$), hemisphere index ≥ 5 ($p < 0.01$), decrease of total volumetric blood flow in two internal carotid arteries and two vertebral arteries < 300 ml/min ($p < 0.05$), decrease of blood flow autoregulation index ≤ 1.1 ($p < 0.05$), apoplectiform type of CSA development ($p < 0.05$), the generalized character of the spasm with spreading to the vertebrobasilar system circulation segments ($p < 0.05$). The pathological changes of the blood flow found in the brainstem arteries called for the correction of treatment tactics as well as justification of indications for pharmacological endovascular angioplasty.

Conclusions. It has been proved that ultrasonographic examination on the stages of surgical treatment provides reliable diagnosis of CSA in patients with rupture of cerebral arterial aneurysm. Ultrasonographic indices, which give reliable evidence of delayed cerebral ischemia risk, are indicative of the necessity of the therapeutic approach correction, and may be included in the complex of indications for endovascular treatment of CSA.

Key words: subarachnoid haemorrhage, cerebral arterial aneurysm, constrictive stenotic arteriopathy (cerebral vasospasm), delayed cerebral ischemia, ultrasonography.



О.Р. ПУЛИК

Ужгородський національний університет

Роль чинників ризику мозкового інсульту у розвитку післяінсультної когнітивної неспроможності

Мета — вивчити вплив окремих чинників ризику виникнення мозкового інсульту (МІ) на розвиток післяінсультної когнітивної неспроможності (ПКН) у мешканців Ужгорода.

Матеріали і методи. У 105 хворих, які перенесли МІ і перебували на лікуванні у відділенні судинної неврології Ужгородської центральної міської клінічної лікарні протягом 2006 р., проведено дослідження когнітивних функцій і аналіз чинників ризику виникнення МІ та їхнього впливу на розвиток ПКН. Критеріями залучення у дослідження були: збережена свідомість, верифікований МІ, збережена функція письма та відсутність виражених афатичних порушень.

Результати. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між ПКН та вираженістю неврологічного дефіциту за Скандинавською шкалою інсульту ($r = 0,64$), рівнем фібриногену ($r = 0,34$), гематокритом ($r = 0,33$). У хворих з ПКН артеріальну гіпертензію (АГ) реєструють у 91,1 % випадків, ішемічну хворобу серця (ІХС) — у 70,6 %, порушення серцевого ритму — у 38,2 %, МІ в анамнезі — у 23,5 %.

Висновки. Високу вірогідність розвитку ПКН мають хворі з такими чинниками ризику МІ, як АГ, ІХС, порушення серцевого ритму, та пацієнти, котрі перенесли раніше МІ. Лікувальна тактика у хворих після перенесеного МІ має враховувати вірогідність швидкого розвитку ПКН у цієї категорії хворих.

Ключові слова: мозковий інсульт, чинники ризику, когнітивний дефіцит.

Мозковий інсульт (МІ), починаючи з 1990-х, лишається однією з головних проблем служби охорони здоров'я України [1, 3, 6]. Це зумовлено кількома чинниками: високою захворюваністю (переважно серед осіб похилого віку), грубою інвалідизацією хворих після перенесеного МІ, високою смертністю як у перші 30 днів після перенесеного МІ, так і протягом першого року. На сучасному етапі в Україні спостерігається загальне постаріння населення. Для осіб похилого віку характерним є зниження когнітивних функцій (КФ) [4—6, 10, 19]. Зниження з віком КФ — важлива проблемою сучасності, яка має як медичне, так і соціальне значення. Психічні та поведінкові розлади в осіб похилого віку є поширеним явищем [7]. Деменція, згідно з визначенням, наведеним у МКХ-10, — це синдром, при якому спостерігаються порушення низки вищих кіркових функцій, що охоплюють пам'ять, мислення, орієнтацію, розуміння, рахунок, здатність до

навчання, мову та судження. За даними ВООЗ, у світі на деменцію страждають близько 30 млн осіб, кількість нових випадків становить 2,6 млн на рік, випадків тривалої інвалідизації — близько 15,9 млн [4, 12].

У науковій літературі особливу увагу приділяють судинним когнітивним порушенням (СКП) [14]. Доведено, що якість життя хворих із СКП нижча, ніж у хворих з іншими формами деменцій, оскільки у них мають місце ще й рухові порушення, які значно погіршують здатність до самообслуговування. Вчасна діагностика СКП допомагає у виборі патогенетичної терапії. Є відомості, що при адекватному лікуванні можна зупинити прогресування захворювання, а отже, поліпшити прогноз для хворого [2, 5, 9, 17].

Більшість дослідників висловлюють гіпотезу про те, що МІ може бути пусковим механізмом розвитку СКП, а у хворих з наявною когнітивною неспроможністю може прискорити перебіг захворю-

вання [11]. Частота виявлення когнітивних порушень (КП) становить 30 % при дослідженні КФ через 3 міс після МІ, 28,9 % — після першого МІ та 31,8 % — після повторного МІ [8, 15, 16]. Деякі дослідники прогнозують післяінсультну когнітивну неспроможність (ПKN) у кожного 3-го пацієнта після перенесеного ішемічного чи геморагічного інсульту [18]. У більшості економічно розвинених країн світу, незважаючи на активні заходи з профілактики МІ та впровадження ефективних методів лікування артеріальної гіпертензії (АГ), спостерігається щорічне зростання частоти СКП. Для вивчення впливу МІ на когнітивні функції та прогноз розвитку ПKN проводять дослідження окремих чинників ризику МІ з урахуванням вікових категорій та конкретного регіону [13, 17, 19].

Мета дослідження — вивчити вплив окремих чинників ризику виникнення мозкового інсульту на розвиток післяінсультної когнітивної неспроможності у мешканців Ужгорода.

Матеріали і методи

Протягом 2006 р. у відділення судинної неврології Ужгородської центральної міської клінічної лікарні було госпіталізовано 211 хворих з діагнозом МІ. Діагноз у всіх хворих верифіковано за допомогою аксіальної комп'ютерної томографії (АКТ). У хворих з нетиповим перебігом для уточнення характеру вогнищевих змін захворювання АКТ проводили повторно. Критеріями залучення у дослідження були: збережена свідомість, верифікований МІ, збережена функція письма, відсутність виражених афатичних порушень. Не були включені у дослідження хворі з грубими порушеннями вітальних функцій, пацієнти, які тривалий час перебували в коматозному стані чи сопорі. У дослідження увійшло 105 хворих, з них 64 (60,95 %) чоловіки та 41 (39,05 %) жінка. Середній вік становив $(63 \pm 8,25)$ року, в чоловіків — $(64 \pm 7,54)$ року, а у жінок — $(61 \pm 9,0)$ років. Середню освіту мали більшість хворих — 63,81 %, вищу — 23,81 %, середню спеціальну — 12,38 %. У 81 (77,14 %) хворого діагностовано ішемічний інсульт, у 19 (18,1 %) — внутрішньомозковий крововилив, а у 5 (4,8 %) — субарахноїдальний крововилив.

Обстеження хворих проводили згідно з алгоритмом, який передбачав дослідження загального та неврологічного статусу, результати заносили в спеціально розроблену анкету. В анкеті відзначали динаміку змін клінічного стану на 7-му добу та при виписці. Для стандартизації неврологічного статусу застосовували Скандинавську шкалу інсульту (SSS) при госпіталізації, на 7-му добу та при виписці зі стаціонару. Для дослідження КД при госпіталізації, на 7-му добу та при виписці проводили тестування за Короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE).

Для вивчення впливу окремих чинників ризику МІ на прогноз виникнення ПKN хворих було розпо-

Т а б л и ц я 1
Характеристика досліджуваних груп

Показник	I група (n = 34)	II група (n = 71)
Чоловіки, %	55,88	63,36
Ішемічний МІ, %	77,46	76,47
Геморагічний МІ, %	22,54	23,53
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,60 ± 4,08	26,83 ± 2,78
Тривалість стаціонарного лікування, доба	16,00 ± 3,79	17,00 ± 5,53

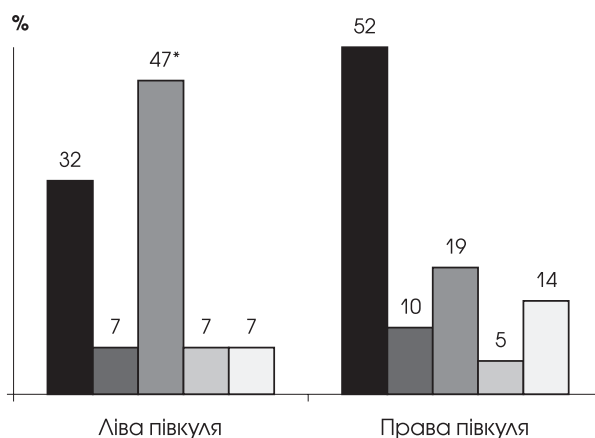
ділено на дві групи залежно від результатів обстеження за MMSE (табл. 1). До I групи ввійшли 34 хворих, які перенесли МІ і на момент виписки зі стаціонару мали КД (за шкалою MMSE — 23 бали і менше), до II — решта хворих, які не мали при виписці КД (24—30 балів).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням стандартного пакета StatSoft Statistica 6.0, достовірність результатів перевіряли за допомогою методу кутового відхилення Фішера.

Результати

Ураження лівої півкулі головного мозку діагностовано у 46 (43,8 %) хворих, правої — у 39 (37,1 %), ураження стовбурових структур — у 20 (19,1 %). У результаті аналізу частоти ураження окремих часток великих півкуль головного мозку статистично значущу відмінність ($p < 0,05$) встановлено лише для ураження підкіркових структур, вони частіше трапляються при ураженні лівої півкулі (рис. 1).

- Лобна частка
- Скроневая частка
- Підкіркові структури
- Лобно-скроневая ділянка
- Потилична частка



* $p < 0,05$

Рис. 1. Частота ураження окремих часток півкуль головного мозку внаслідок МІ

Т а б л и ц я 2

Залежність когнітивних функцій від рівня освіти

Значення за шкалою MMSE, бали	I група (n = 34)	II група (n = 71)
У середньому по групі	18,2 ± 3,6	26,6 ± 0,6
Хворі з вищою освітою	19,25 ± 2,93	26,58 ± 0,78
Хворі з середньою спеціальною освітою	19,0 ± 2,57	26,16 ± 0,55
Хворі з середньою освітою	17,42 ± 4,08	26,75 ± 0,53

Аналіз кореляційної залежності між ПКН за шкалою MMSE та лабораторними показниками (рівень холестерину при госпіталізації в стаціонар, вміст цукру в крові, показники коагулограми: протромбіновий індекс, фібриноген) чітких кореляційних зв'язків не виявив. Найтісніший зв'язок зареєстровано для фібриногену ($r = 0,34$) та гематокриту ($r = 0,33$). Установлено кореляційну залежність між неврологічним статусом за шкалою SSS та когнітивною неспроможністю за шкалою MMSE. При госпіталізації коефіцієнт кореляції між цими показниками становив 0,64, а при виписці — 0,5. Кореляційний зв'язок між КД та індексом Кетле виявився слабким ($r = 0,14$), а між КД та віком хворих його практично не було ($r = 0,02$), що може свідчити про більшу роль у розвитку когнітивного дефіциту недостатності мозкового кровообігу та неадекватності перфузії тканини головного мозку.

Дослідження КФ за допомогою шкали MMSE виявило відмінність між групами як у середньому по групі, так і між хворими з різним рівнем освіти (табл. 2). У пацієнтів першої групи нижчий рівень освіти відповідав нижчому показнику балів за шкалою MMSE, у II групі такої закономірності не спостерігали.

Одним із важливих чинників ризику виникнення МІ є надлишкова маса тіла. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2.$$

ІМТ менше ніж 26 кг/м² свідчить про низький рівень ризику виникнення МІ, 26—30 кг/м² — про підвищений ризик, понад 30 кг/м² — про високий. В I групі частка хворих з підвищеним і високим ризиком розвитку МІ була більшою, ніж у II групі, і становила 67,61 порівняно з 61,76 %. Вірогідної різниці між групами за цим показником не виявлено (рис. 2).

Вивчаючи вплив чинників ризику МІ на розвиток ПКН, ми умовно розподілили їх на дві групи. До першої ввійшли чинники, які мають безпосередній вплив на мозковий кровообіг: АГ, ішемічна хвороба серця (ІХС), порушення серцевого ритму (ПСР), перенесений в анамнезі мозковий інсульт (гостре порушення мозкового кровообігу, ГПМК), перенесена в анамнезі транзиторна ішемічна атака (ТІА), цукровий діабет (ЦД). Подальший аналіз впливу цих чинників ризику МІ на виникнення КП виявив, що в обох групах важливу роль відіграє АГ. У I групі

АГ реєстрували частіше — у 91,2 % хворих, а в II — у 85,9 %. ІХС, ПСР і ГПМК також виявляли частіше у групі пацієнтів з КД (рис. 3). Їхня вираженість у групі хворих, які перенесли МІ з КД, була вірогідно вищою, ніж у групі без КД.

ЦД та наявність в анамнезі ТІА частіше спостерігали у хворих I групи, хоча різниця була статистично невірогідною (див. рис. 3).

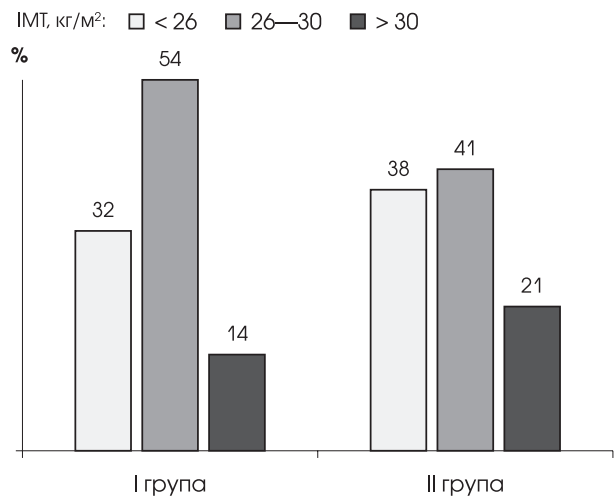


Рис. 2. Характеристика груп за індексом маси тіла

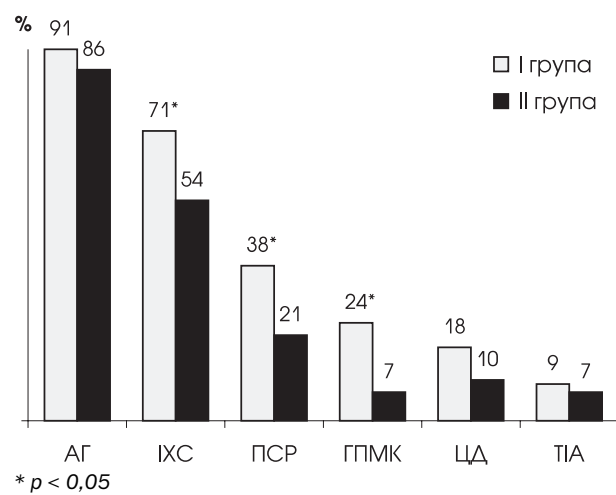
* $p < 0,05$

Рис. 3. Співвідношення чинників ризику МІ, які мають безпосередній вплив на мозковий кровообіг, у досліджуваних групах

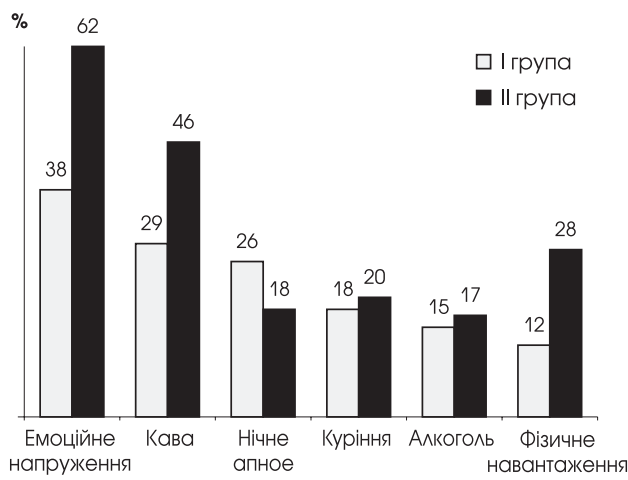


Рис. 4. Співвідношення чинників ризику МІ, які мають опосередкований вплив на мозковий кровообіг, у досліджуваних групах

До другої групи ми віднесли чинники ризику МІ, які мають опосередкований вплив на мозковий кровообіг: психоемоційне перенапруження, куріння більше однієї пачки цигарок протягом дня, вживання алкоголю більше однієї стандартної дози (14 г спирту) на день, наявність нічного апное (підтверджена родичами), надмірне вживання кави (понад 3 порції на день) та важка фізична праця.

Якщо роль психоемоційного перенапруження в розвитку МІ загальновідома, то висока частка такого чинника, як вживання кави понад 3 порції на день (46,5 % у хворих II групи), заслуговує на увагу (рис. 4). У I групі цей чинник ризику МІ було зареєстровано лише у 29,4 % хворих. Схожі результати виявлено також при аналізі впливу решти чинників ризику цієї групи. Це підтверджує нашу гіпотезу про те, що в розвитку ПКН більшу роль відіграють порушення церебральної гемодинаміки та неадекватна перфузія.

Обговорення

Вік є визнаним чинником як розвитку МІ, так і СКП, тоді як АГ, ЦД, ІХС, куріння та надмірна маса тіла — виникнення СКП [2, 7, 8, 13, 17]. Кореляцій-

них зв'язків між ПКН та лабораторними показниками, такими як гемоглобін крові, лейкоцитоз, ШОЕ, рівень глюкози в крові, не виявлено. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між ПКН та рівнем фібриногену крові ($r = 0,34$) і гематокритом ($r = 0,33$), тісний позитивний — між вираженістю неврологічного дефіциту та когнітивним дефіцитом ($r = 0,64$).

Серед чинників ризику виникнення МІ у розвитку ПКН провідну роль відіграє АГ. Цей чинник ризику є однаково важливим як у розвитку МІ, так і у розвитку ПКН [2, 5, 8]. ІХС, ПСР та перенесені раніше МІ відіграють важливу роль у виникненні ПКН, їхня вираженість у групі хворих після перенесеного МІ з КД вірогідно вища, ніж у групі хворих після перенесеного МІ без КД. Емоційне перенапруження, важка фізична праця, надмірне споживання кави також відіграють важливу роль у виникненні МІ, але у розвитку ПКН, як і нічне апное, куріння та вживання алкоголю, не є головними.

Знання цих закономірностей є надзвичайно важливим при веденні хворих з МІ. Отримані результати підтверджують той факт, що швидке відновлення неврологічного дефіциту позитивно впливає на ліквідацію КД. Знання того факту, що наявні у хворого ІХС чи ПСР можуть призвести до швидкого розвитку КД, дає змогу своєчасно розпочати профілактику ПКН, що сприятиме зупиненню процесу чи навіть відновленню втрачених функцій. Багато науковців акцентують увагу на необхідності активної вторинної профілактики МІ [1, 3, 19]. Наші дослідження підтвердили важливу роль повторного МІ у розвитку ПКН.

Висновки

Когнітивний дефіцит, який виникає при захворюванні МІ, має безпосередній зв'язок з вираженістю неврологічного дефіциту. Швидке відновлення неврологічного дефіциту сприяє ліквідації КД. АГ відіграє провідну роль як у виникненні МІ, так і ПКН, а чинники ризику виникнення МІ, такі як ІХС та ПСР, — у розвитку ПКН. Доведено, що повторний МІ є чинником ризику виникнення ПКН.

Література

1. Віничук С.М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування // Мистецтво лікування. — 2004. — № 5 (011). — С. 8—15.
2. Дамулин І.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн. — 1999. — № 3. — С. 4—10.
3. Зозуля І.С. Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в неврології // Укр. неврол. журн. — 2006. — № 1. — С. 7—12.
4. Міщенко Т.С. Состояние неврологической службы в Украине. Проблемные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний // Доповідь на міжнар. наук.-практ. конф. «Актуальні питання захворювань периферичної нервової системи». — Харків, 2009.
5. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертонией. — Красноярск, 2007. — 104 с.
6. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 256 с.
7. Яхно Н.Н., Захаров В.Н. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Неврол. журн. — 2004. — № 1. — С. 4—8.
8. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia P. et al. Poststroke dementia. Clinical features and risk factors // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 1494—1501.
9. Borroni B., Cottini E., Akkawi N. et al. Is vascular cognitive impairment reversible? Evidence from a study on the effect of carotid endarterectomy // Third International Congress on Vascular Dementia. Abstracts. — Prague, 2003. — P. 9.
10. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., Anderson C.S. Stroke epidemiology a review of population-based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century // The Lancet Neurol. — 2003. — Vol. 2. — P. 43—53.

11. Inzitari D., Di Carlo A., Pracucci G. et al. Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry // *Stroke*.— 1998.— Vol. 29, N 10.— P. 2087—2093.
12. Kjellstrom T., Norrving B., Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies // *Cerebrovasc. Dis.*— 2007.— Vol. 23(2—3).— P. 231—241.
13. Lange K.I., Paul R.H. The aging population and the relevance of vascular dementia // *Vascular dementia cerebrovascular mechanisms and clinical managements* / Ed. by R.H. Paul et al.— Totova: Humana Press, 2005.— P. 3—5.
14. Merino J.G., Hachinski V. Diagnosis of vascular dementia: conceptual challenges // *Vascular dementia cerebrovascular mechanisms and clinical management* / Ed. by R.H. Paul et al.— Totova: Humana Press, 2005.— P. 57—71.
15. Pahjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R. et al. Clinical determinants of poststroke dementia // *Stroke*.— 1998.— Vol. 29.— P. 75—81.
16. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? // *J. Neurol.*— 1997.— Vol. 244.— P. 135—142.
17. Prencipe M., Santini M., Casini A.R. et al. Prevalence of non-dementing cognitive disturbances and their association with vascular risk factors in an elderly population // *J. Neurol.*— 2003.— Vol. 250.— P. 907—912.
18. Roman G.C. Clinical forms of vascular dementia // *Vascular dementia: cerebrovascular mechanisms and clinical management* / Ed. by R.H. Paul et al.— Totova: Humana Press, 2005.— P. 7—21.
19. Skoog I., Aevansson O. Epidemiology of vascular dementia in Europe // *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia* / Ed. by J. O'Brien et al.— London, New York: Martin Dunitz, 2004.— P. 35—48.

А.Р. ПУЛИК

Роль факторов риска мозгового инсульта в развитии постинсультной когнитивной несостоятельности

Цель — исследовать влияние отдельных факторов риска возникновения мозгового инсульта (МИ) на развитие постинсультной когнитивной несостоятельности (ПКН) у жителей Ужгорода.

Материалы и методы. У 105 больных, которые перенесли МИ и находились на лечении в отделении сосудистой неврологии Ужгородской центральной городской клинической больницы на протяжении 2006 г., проведено исследование когнитивных функций, а также анализ факторов риска возникновения МИ и их роли в развитии ПКН. Критериями включения в исследование были: сохраненное сознание, верифицированный МИ, сохраненная функция письма и отсутствие выраженных афатических расстройств.

Результаты. Выявлена позитивная корреляционная связь между ПКН и выраженностью неврологического дефицита согласно Скандинавской шкале инсульта ($r = 0,64$), уровнем фибриногена ($r = 0,34$) и гематокритом ($r = 0,33$). У больных с ПКН артериальную гипертензию (АГ) регистрируют в 91,1 % случаев, ишемическую болезнь сердца (ИБС) — в 70,6 %, нарушение сердечного ритма — в 38,2 %, МИ в анамнезе — в 23,5 %.

Выводы. Вероятность развития ПКН высока у больных с такими факторами риска, как АГ, ИБС, нарушение сердечного ритма и МИ в анамнезе. Лечебная тактика у больных после перенесенного МИ должна учитывать вероятность быстрого развития ПКН у данной категории больных.

Ключевые слова: мозговой инсульт, факторы риска, когнитивный дефицит.

O.R. PULYK

Stroke risk factors and the development of post-stroke cognitive impairment

The aim – to investigate the role of stroke risk factors in the development of post stroke cognitive impairment (PSCI) among Uzhgorod population.

Methods and subjects. 105 patients with stroke hospitalized in Stroke Department in the year 2006 were examined. We investigated cognitive functions and analyzed vascular risk factors and their role in the development of PSCI. The inclusive criteria were: intact consciousness, verified ischemic stroke, preserved functionality of the used hand, absent aphasia.

Results. We found positive correlation between PSCI and neurological status according to the Scandinavian Stroke Scale SSS ($r = 0,64$), fibrinogen level ($r = 0,34$), hematocrit ($r = 0,33$). We found that in the development of PSCI the following data evidenced high prognostic value: arterial hypertension (HA) – 91.1 %, ischemic heart disease (IHD) – 70.6 %, cardiac arrhythmias (CA) – 38.2 % and the history of stroke (HS) – 23.5 %

Conclusions. The probability of the development of PSCI is higher in patients with such risk factors as HA, IHD, CA and HS. We have to consider the risk of fast development of cognitive deficit in this group of patients. In the early stages of rehabilitation after stroke neurological status improvement might be used as indicator of the cognitive functions recovery.

Key words: stroke, risk factors, cognitive deficit.



М.Р. ШАЙМУРЗИН

Донецкий областной детский клинический
центр нейрореабилитации

Ранняя клинко-инструментальная диагностика миело- и аксонопатий у детей с наследственными мотосенсорными полиневропатиями и их патогенетическая терапия

Цель — на основании паттерна электронейромиографического выделения миело- и аксонопатий на различных стадиях наследственных мотосенсорных полиневропатий (НМСП) представить селективное медикаментозное лечение с целью замедления патологического процесса.

Материалы и методы. Обследовано 58 детей в возрасте от 5 до 16 лет с НМСП: 25 — с НМСП I типа, 12 — II, 21 — X типа. Клиническое состояние детей оценивали с помощью адаптированной и модифицированной шкалы невропатических нарушений NIS LL (1996). Всем детям проводили электронейромиографию (ЭНМГ) и ЭНМГ-мониторинг (1 раз в 3—6 мес) в течение 8—10 лет.

Результаты. Сравнительный анализ оценки клинического состояния по адаптированной и модифицированной шкале невропатических нарушений NIS LL (1996) и ЭНМГ-показателей позволил установить связь между стадией клинических проявлений и тяжестью полиневропатии по данным ЭНМГ. С учетом вовлеченности миелона или аксона нервного волокна на разных стадиях болезни при НМСП по данным базисной ЭНМГ и ЭНМГ-мониторинга выбирают метод лечения с целью замедления патологического процесса.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что стандартизация ранней диагностики и выделения миело- и аксонопатий у детей с НМСП по данным базисной ЭНМГ и ЭНМГ-мониторинга с учетом оценки клинического состояния по адаптированной и модифицированной шкале невропатических нарушений NIS LL (1996) является основой для разработки стандартов ранней досимптомной диагностики НМСП и лечения с использованием современных медикаментозных средств.

Ключевые слова: наследственные мотосенсорные полиневропатии, клинко-инструментальная диагностика, лечение.

Наследственные нейромышечные заболевания (НМЗ) по частоте встречаемости среди моногенной патологии занимают одно из первых мест [1]. По данным Республиканского информационно-аналитического центра медицинской статистики, в 2011 г. в Украине зарегистрировано 1560 детей с НМЗ. По данным отчета о детях-инвалидах за 2011 год областного информационно-аналитического центра медицинской статистики, в Донецкой области проживают 78 детей с НМЗ (0,8 % от всех инвалидизирующих заболеваний у детей). Высокий уровень ранней инвалидизации, ограничение продолжи-

тельности жизни вследствие легочно-сердечной недостаточности, отсутствие эффективных методов лечения обуславливают медицинскую и социально-экономическую значимость данной проблемы [2].

По данным Всемирной федерации неврологических обществ, по частоте встречаемости наследственные мотосенсорные полиневропатии (НМСП) занимают одно из первых мест среди НМЗ. Их распространенность составляет от 1 : 10 000 до 1 : 2500 населения в разных популяциях. В США фенотип НМСП выявлен у более чем 150 тыс. человек [8]. В Японии частота встречаемости НМСП

составляет 10,8 случая на 10 тыс. населения [13], в Норвегии — 3,6 на 10 тыс. [69], в Испании — 2,8 на 10 тыс. [12].

НМСП, или невральная амиотрофия Шарко — Мари — Тутса, — генетически гетерогенная группа моногенных заболеваний, в основе которых лежит первичный дефект в структуре периферических нервов (в миелиновой оболочке или осевом цилиндре — аксоне), различающихся по типу наследования, клиническому полиморфизму, особенностям ЭНМГ-параметров и объединенных одним названием ввиду сходства основных клинических проявлений заболевания [4, 11]. Доля НМСП составляет до 80 % в структуре наследственных невропатий [18].

Достижения в области молекулярной и биохимической генетики в последние десятилетия послужили основанием для описания более 32 вариантов НМСП и разработки современной молекулярно-генетической классификации НМСП [17]. Однако упомянутая классификация НМСП является сложной и далека от завершения в связи с продолжающимся поиском генов-кандидатов для картирования локусов [3]. Генетическая гетерогенность НМСП [19] обуславливает необходимость систематизации по ведущим клинически и электрофизиологически значимым критериям.

Современный диагностический паттерн НМСП [20] включает:

1. Клинико-синдромологический метод.
2. Клинико-генеалогический метод.
3. Молекулярно-генетический метод.
4. Лабораторные исследования:
 - радиологические методы;
 - функциональные методы.
5. Гистологические исследования.

Клинико-синдромологический метод диагностики предусматривает изучение анамнеза и оценки клинического состояния с помощью адаптированной и модифицированной шкалы невропатических нарушений NIS LL (1996): оценка мышечной силы (0—4 балла), сухожильных рефлексов (0—2 балла), сенсорных нарушений (оценка поверхностной и вибрационной чувствительности — 0—5 баллов), объема активных движений в голеностопных суставах (0—5 баллов), функции ходьбы (0—4 балла). Полученные результаты позволяют определить стадию клинических проявлений заболевания (0,5—7,0 баллов — полиневропатия легкой степени, стадия начальных проявлений; 7,5—17,25 балла — полиневропатия средней степени, стадия развернутых клинических проявлений; 17,5—25,0 баллов — полиневропатия тяжелой степени, стадия декомпенсации).

Клинико-генеалогический метод позволяет верифицировать наследственный характер заболевания, установить тип наследования, гетерозиготное носительство, пенетрантность патологического гена и прогноз для будущего потомства.

В Институте молекулярной биологии и генетики НАН Украины группой исследователей во главе с Л.А. Лившиц (2003) разработаны стратегия пренатальной ДНК-диагностики и программа селективного и массового скрининга наиболее распространенных в Украине моногенных НМЗ: спинальной мышечной атрофии, прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна, НМСП IA типа.

Наиболее информативным для регистрации НМСП IA типа, по данным исследований Л.А. Лившиц (2003), является анализ двух микросателлитных локусов 17S921 и 17S1358 с целью выявления дупликации 17p11.2—12.

На сегодняшний день ДНК-диагностика, включая пренатальную, является эффективным методом профилактики и основой для разработки патогенетического метода лечения НМСП [7].

Упомянутые методы диагностики и оценки клинического состояния не позволяют определить степень выраженности миелінопатического и аксонопатического поражения на различных стадиях патологического процесса при НМСП, что, безусловно, ограничивает возможность распознавания глубины патогенетических нарушений.

Ведущим методом диагностики миеліно- и аксонопатического поражения на разных стадиях заболевания является клиническая электронейромиография (ЭНМГ) и длительный ЭНМГ-мониторинг. Это послужило толчком к изучению особенностей параметров ЭНМГ на разных стадиях миеліно- и аксонопатий у детей с НМСП, разработке базисных клинических показателей раннего выявления НМСП с оценкой степени тяжести невропатических нарушений, установления связи между выявленными ЭНМГ-показателями и данными о клиническом состоянии.

В Донецком областном детском клиническом центре нейрореабилитации выделены 4 специализированные койки для детей с НМЗ и функционирует хорошо оснащенный кабинет для проведения ЭНМГ. Исследование проводят с помощью миографа «Нейро-МВП-микро» («Нейрософт», Россия).

За 10 лет (2001—2011) в Центре проведено 7092 ЭНМГ-исследования пациентам в возрасте от 1 мес до 78 лет. Структура выявленной патологии по данным ЭНМГ представлена на рисунке.

Цель работы — на основании паттерна электронейромиографического выделения миеліно- и аксонопатий на различных стадиях наследственных мотосенсорных полиневропатий представить селективное медикаментозное лечение с целью замедления патологического процесса.

Материалы и методы

В период с 2001 по 2011 г. в Центре обследовано и пролечено 58 детей в возрасте от 5 до 16 лет с НМСП: 25 — с НМСП I типа (миелінопатия), 12 — II (аксонопатия), 21 — X типа (миеліноаксонопа-

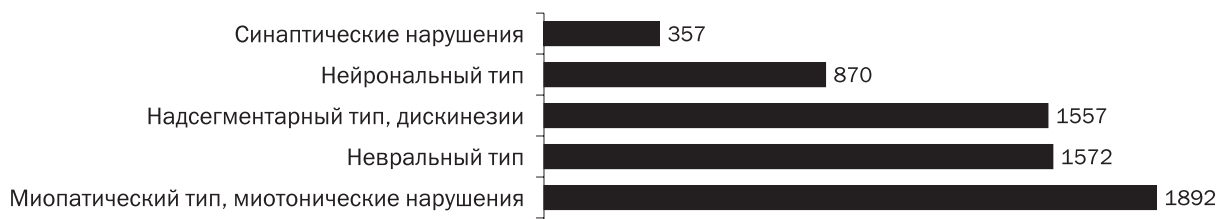


Рисунок. Структура виявленої патології по даним ЕНМГ за 10 років

тня). Кратність проходження курсів реабілітації в Центрі — 1—2 рази в рік. 16 % дітей поступали на лікування 5—8 раз, 33 % — 9—12 раз, 37 % — 13—16 раз, 14 % — 17—20 раз.

Клінічне становище дітей оцінювали з допомогою адаптованої і модифікованої шкали невропатических порушень NIS LL (1996). Всім дітям проводили базову клінічну ЕНМГ і ЕНМГ-моніторинг (1 раз в 3—6 місяців) в течение 8—10 років.

Результати і обговорення

Отримані ЕНМГ-дані на стадіях початкових і розгорнутих клінічних проявів привнесені в табл. 1.

Мієлінопатическа поліневропатія на стадії початкових проявів, по даним ЕНМГ, виявлена у 25 (43,9 %) дітей. Середня оцінка по шкалі NIS LL складала $(6,28 \pm 0,5)$ бала. Середній вік — $(6,8 \pm 1,1)$ років, середній інтервал часу від дебюту захворювання до звернення до невролога — $(1,3 \pm 0,8)$ років.

Аксонопатическа поліневропатія на стадії початкових проявів, по даним ЕНМГ, виявлена у 12 (21,1 %) дітей. Середня оцінка по шкалі NIS LL складала $(6,7 \pm 0,26)$ бала. Середній вік — $(11,8 \pm 1,3)$ років, середній інтервал часу від дебюту захворювання до звернення до невролога — $(1,3 \pm 0,9)$ років.

Сочетаний тип ураження (мієліоаксонопатический), по даним ЕНМГ, виявлен у 21 (35 %) дитини. Середня оцінка по шкалі NIS LL складала $(6,43 \pm 0,43)$ бала. Середній вік — $(9,6 \pm 1,5)$ років, середній інтервал часу від дебюту захворювання до звернення до невролога — $(1,2 \pm 0,7)$ років.

На стадії розгорнутих клінічних проявів при мієлінопатическом варіанті НМСП середня оцінка по шкалі NIS LL складала $(10,02 \pm 0,55)$ бала. Середній вік — $(12,5 \pm 1,1)$ років, середній інтервал часу від стадії початкових проявів до стадії розгорнутих клінічних проявів — $(5,4 \pm 0,8)$ років.

При аксонопатическом варіанті НМСП на стадії розгорнутих клінічних проявів середня оцінка по шкалі NIS LL складала $(12,19 \pm 0,43)$ бала. Середній вік — $(13,4 \pm 0,8)$ років, середній інтервал часу від стадії початкових проявів

до стадії розгорнутих клінічних проявів — $(2,4 \pm 0,5)$ років.

При сочетанном варіанті наслідкових мотосенсорних поліневропатій на стадії розгорнутих клінічних проявів середня оцінка по шкалі NIS LL складала $(14,93 \pm 0,45)$ бала. Середній вік — $(12,5 \pm 1,2)$ років, середній інтервал часу від стадії початкових проявів до стадії розгорнутих клінічних проявів — $(4,3 \pm 1,1)$ років.

Ідентифікація вовлеченості мієліна або аксона нервного волокна на різних стадіях хвороби при НМСП по даним базисної ЕНМГ і ЕНМГ-моніторингу стала основою для селективного вибору методу патогенетически направленного лікування.

При мієлінопатическом варіанті НМСП призначали антигіпоксанти, антиоксиданти: Мильгамма (бенфотіамін 100 мг — жирорастворимий предшественник тиамина, являється коферментом ряду ферментів, бере участь в ключових процесах клітинної біоенергетики, асоційованої з вуглеводним і білковим обміном, покращує трофіческі функції нервного волокна і мієліна (К. Schreeb, 1997)). Препарат призначали дітям в віці 5—7 років по 1 драже 1 раз в день в течение 3 міс, 8—10 років — 1 драже 2 рази в день в течение 3 міс, старше 10 років — по 1 драже 3 рази в день в течение 3 міс.

Пероральний прийом Мильгамми сочетали з прийомом нейропептидів (кортексин, протеолітическа пептидна фракція якого непосредственно бере участь в ключових реакціях білкового метаболізму в нервних волокнах, посилює репаративні процеси). Препарат призначали дітям в віці 3—5 років — по 5 мг внутримішечно № 10, 5—10 років — 10 мг внутримішечно № 10. Потім переходили на ендоназальний прийом Семакса 0,1 %, являющегося синтетическим поліпептидом (аналог фрагмента адренкортикотропного гормону 4—10, що містить 7 амінокислот в L-формі) і проміжоточним субстратом адаптивних змін клітинного метаболізму, посилюючи утворення цикло-АМФ, покращує рівень моноамінів і посилюючи ацетилхолінерізную активність. Семакс 0,1 % призначали дітям в віці 3—5 років — по 2—3 краплі ендоназально, старше 5 років по 4—6 крапель в кожен носовий хід. Курс — 30 днів.

При выявлении аксонопатического поражения назначали холинергические препараты: ингибитор ацетилхолинэстеразы — Нейромидин 0,5% раствор (спектр фармакологической активности препарата обусловлен биологически выгодной комбинацией двух молекулярных эффектов — блокадой калиевой проницаемости и обратимым ингибированием холинэстеразы, которые, влияя на все звенья в цепи процессов синапса аксона, обеспечивают проведение возбуждения по периферическим нервам). Назначали препарат из расчета 0,1 мл на 1 год жизни ребенка внутримышечно № 10 с дальнейшим переходом на пероральный прием в виде таблеток по 20 мг в следующих дозировках: 1—5 лет — 5—10 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес, 5—12 лет — по 10 мг 2—3 раза в сутки в течение 3 мес.

Одновременно с Нейромидином назначали Цераксон (действующее вещество — цитиколин, участвующий в биосинтезе структурного фосфолипида нейронной мембраны, стабилизируя и восстанавливая ее) в виде суспензии: детям в возрасте 3—5 лет — по 1 мл 3 раза в сутки, 5—8 лет — по 2 мл 3 раза в сутки. Курс — 2 мес. Детям старше 10 лет препарат назначали в виде раствора внутримышечно № 10 с дальнейшим переходом на пероральный прием суспензии по 2 мл 3 раза в сутки в течение 2 мес.

При сочетанном (миелиноаксонопатическом) варианте НМСП назначали комбинацию препаратов холинергического действия и средств, участвующих в ключевых процессах клеточного метаболизма.

На стадии развернутых клинических проявлений в связи с развитием гипотрофии мышц денервационного характера, в том числе подтвержденной ЭНМГ (наличие бурной спонтанной активности в виде потенциалов фибрилляции), курсами назначали актопротекторную метаболическую терапию: Карниэль 20 % (входящий в его состав карнитин является кофактором метаболических процессов в митохондриях, участвует в биохимических процессах образования и деградации жирных кислот, стероидов, фосфолипидов, процессах катаболизма органических кислот, ксенобиотиков, синтезе ацетилхолина, окислении пировиноградной кислоты) перорально за 30 мин до еды (дополнительно разбавляли соком) в дозе 0,5 мл/кг массы тела в сутки (100 мг/кг массы тела в сутки) в течение 3 мес. Через 2 мес курс повторяли.

Пероральный прием Карниэля чередовали с приемом Стимолы. Назначение данного препарата обусловлено современными представлениями об основных звеньях патологического метаболического каскада при НМЗ: при недостатке кислорода окисление пирувата прекращается, что приводит к накоплению молочной кислоты и ацидозу (анаэробный гликолиз). По этой причине у детей с НМЗ мышечное волокно неспособно поддерживать мы-

шечное сокращение заданной интенсивности. Избыточное количество ионов аммония, влияя на метаболизм, стимулирует гиперпноэ, что усугубляет утомление. Основным путем выведения аммиака является синтез мочевины в гепатоцитах. Любой фактор, способствующий образованию мочевины, уменьшает степень утомления, связанного с гипераммониемией. Основное вещество, содержащееся в Стимоле, — цитруллин малат — выступает в роли метаболического посредника, «помогающего обойти» аммиачный блок окислительного пути и ограничить накопление молочной кислоты посредством переориентации ее в сторону глюконеогенеза, способствует ускорению данного цикла и выведению аммиака.

Стимол применяли в виде питьевого раствора в следующих дозировках: детям 2—5 лет — по 100 мг (1/2 пакетика) 2 раза в сутки, 5—12 лет — по 200 мг (1 пакетик) 2 раза в сутки, старше 12 лет — по 200 мг (1 пакетик) 3 раза в сутки в течение 30 дней курсами (каждые 3 мес).

Эффективность патогенетически направленного лечения при ранней идентификации миелино- и аксонопатии на разных стадиях НМСП оценивали на основании 4-летнего катамнеза наблюдения в основной группе и группе сравнения.

Основная группа состояла из 35 детей с НМСП (из них 15 — с НМСП I типа, 12 — II, 8 — X типа). Диагноз установлен на ранних стадиях заболевания ((1,3 ± 0,8) года). Дети из этой группы находились под нашим наблюдением, регулярно проходили курсы реабилитационного лечения в Центре, получали патогенетически направленное лечение с учетом выявленных по данным ЭНМГ-мониторинга патофизиологических нарушений (миелинопатия, аксонопатия, миелиноаксонопатия, мышечные атрофии денервационного характера).

Группа сравнения включала 27 детей с НМСП (из них 12 — с НМСП I типа, 10 — II типа, 5 — X типа). Дети получали консультации в Центре. Диагноз установлен в среднем в возрасте (2,7 ± 0,6) года. Из анамнеза известно, что дети курсами получали общепринятую терапию.

Результаты 4-летнего катамнеза наблюдения в основной группе и группе сравнения приведены в табл. 2.

Результаты 4-летнего катамнеза в основной группе свидетельствуют о более мягком течении патологического процесса (исходя из суммарного балла по шкале NIS LL (1996) и основных ЭНМГ-показателей), чем во второй группе. Полученные данные позволяют сделать вывод о замедлении патологического процесса при НМСП в основной группе.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что стандартизация ранней диагностики и выделения

Т а б л и ц а 1

ЭНМГ-показатели на разных стадиях проявлений НМСП

Показатель	Норма	Начальные проявления НМСП (n = 58, возраст 5—16 лет)		Развернутые клинические проявления НМСП (n = 53, возраст 10—16 лет)			
		I тип (n = 25)	II тип (n = 12)	X тип (n = 21)	I тип (n = 25)	II тип (n = 12)	X тип (n = 16)
Суммарный балл по шкале NIS LL	0	6,28 ± 0,5*	6,70 ± 0,26*	6,43 ± 0,43*	10,02 ± 0,55#	12,19 ± 0,43#	14,93 ± 0,45#
Скорость проведения импульса по моторным волокнам ¹ , м/с	50 (49,8 ± 0,6) (Л.О. Бадалян, И.А. Скворцов)	22,7 ± 5,9*	44,9 ± 2,3**	11,9 ± 3,7*	10,4 ± 2,8##	38,8 ± 4,9#	3,2 ± 0,9#
Амплитуда М-ответа ¹ , мВ	> 3,5 (5,5 ± 1,1) (РЕ. Карпан и соавт.)	3,2 ± 0,1**	0,31 ± 0,05*	0,32 ± 0,04*	2,3 ± 0,4#	0,06 ± 0,01#	0,04 ± 0,03#
Скорость проведения импульса по сенсорным волокнам ² , м/с	32 (35,2 ± 3,6) (Х.Л. Рап и соавт.)	11,8 ± 4,8*	29,3 ± 0,8	8,25 ± 2,98*	3,9 ± 0,2	25,1 ± 0,07#	2,15 ± 0,5##
Амплитуда сенсорного ответа ² , мкВ	> 10 (14,9 ± 4,1) (РЕ. Карпан и соавт.)	10,2 ± 1,5	0,09 ± 0,02*	0,08 ± 0,03*	7,1 ± 0,02##	0,02 ± 0,01##	0,02 ± 0,01##
Длительность ПДЕ (повышение) ³ , %	0 ± 12 (Б.М. Гехт)	46 ± 16,9*	122 ± 4,5*	137,7 ± 8,8*	82,5 ± 6,1##	136,2 ± 5,1##	161 ± 3,5#
Амплитуда ПДЕ ³ , мВ	max — 1 (0,74 ± 0,21) (В. Falck)	1,6 ± 0,2*	2,4 ± 0,2*	2,7 ± 0,2*	2,21 ± 0,03#	2,9 ± 0,2##	3,01 ± 0,1##
Потенциалы фибрилляции ³	0 — abs (J. Kimura)	0,5 ± 0,2**	9,5 ± 0,3*	10,1 ± 1,2*	1,6 ± 0,3#	14,2 ± 1,5#	15,6 ± 1,5##
Положительные острые волны ³	0 — abs (J. Kimura)	1,5 ± 0,7**	18,8 ± 2,4*	22,8 ± 0,9*	7,3 ± 1,9#	26,9 ± 0,8#	28,7 ± 1,3#

Здесь и в табл. 2: ¹n. tibialis; ²n. plantaris medianus; ³n. tibialis anterior

Различия относительно нормы достоверны: * p < 0,01; ** p < 0,05.

Различия относительно показателей пациентов с начальными проявлениями НМСП того же типа достоверны: # p < 0,01; ## p < 0,05.

Т а б л и ц а 2

Результаты 4-летнего катанеза наблюдения в основной группе и в группе сравнения

Показатель	Норма	Основная группа (n = 35)			Группа сравнения (n = 27)		
		I тип (n = 15)	II тип (n = 12)	X тип (n = 8)	I тип (n = 12)	II тип (n = 10)	X тип (n = 5)
Суммарный балл по шкале NIS LL	0	10,02 ± 0,55*	12,19 ± 0,43*	14,93 ± 0,45*	12,63 ± 0,43#	15,58 ± 0,29#	16,7 ± 0,48##
Скорость проведения импульса по моторным волокнам ¹ , м/с	50 (49,8 ± 0,6) (Л.О. Бадалян, И.А. Скворцов)	10,4 ± 2,8*	38,8 ± 4,9**	3,2 ± 0,9*	6,1 ± 0,2##	23,4 ± 1,2#	1,8 ± 0,1##
Амплитуда М-ответа ¹ , мВ	> 3,5 (5,5 ± 1,1) (РЕ. Карпан и соавт.)	2,3 ± 0,4**	0,06 ± 0,01*	0,04 ± 0,03*	1,5 ± 0,1##	0,04 ± 0,01#	0,03 ± 0,01
Скорость проведения импульса по сенсорным волокнам ² , м/с	32 (35,2 ± 3,6) (Х.Л. Рап и соавт.)	3,9 ± 0,2*	25,1 ± 0,07**	2,15 ± 0,5*	2,3 ± 0,3#	14,3 ± 0,3#	—
Амплитуда сенсорного ответа ² , мкВ	> 10 (14,9 ± 4,1) (РЕ. Карпан и соавт.)	7,1 ± 0,02*	0,03 ± 0,01*	0,02 ± 0,01*	4,3 ± 0,1#	0,01 ± 0,01#	—
Длительность ПДЕ (повышение) ³ , %	0 ± 12 (Б.М. Гехт)	82,5 ± 6,1*	136,2 ± 5,1*	161 ± 3,5*	109,3 ± 2,3#	158,3 ± 4,2#	182,4 ± 2,7#
Амплитуда ПДЕ ³ , мВ	max — 1 (0,74 ± 0,21) (В. Falck)	2,21 ± 0,03*	2,9 ± 0,2**	3,01 ± 0,1**	2,72 ± 0,22##	3,32 ± 0,07##	3,28 ± 0,04#
Потенциалы фибрилляции ³	0 — abs (J. Kimura)	1,6 ± 0,3*	14,2 ± 1,5*	15,6 ± 1,5*	5,7 ± 0,4#	19 ± 1,2##	23,1 ± 2,1#
Положительные острые волны ³	0 — abs (J. Kimura)	7,3 ± 1,9*	26,9 ± 0,8*	28,7 ± 1,3*	12,4 ± 1,3##	31,2 ± 0,3#	33,2 ± 0,8##

миєліно- і аксонопатій у дітей з СМСП по даним базової ЕНМГ і ЕНМГ-моніторинга з урахуванням оцінки клінічного стану за адаптованою та модифікованою шкалою невропатических порушень являється основою для розробки нових стандартів ранньої досимптомної діагностики СМСП і патогенетично направленої

лікування з використанням сучасних медикаментозних засобів.

Приношу щирою подякою могому науковому керівнику професору С.К. Евтушенку за спільну роботу з лікування хворих і високі результати.

Література

1. Бадалян І.О. Невропатологія. — Академія, 2000. — 245 с.
2. Евтушенко С.К., Шаймурзин М.Р. Нові сучасні технології в терапії нервно-м'язових захворювань, направлені на уповільнення їх прогресування // Укр. вісн. психоневрол. — 2009. — Т. 17, вип. 2 (59). — С. 125—130.
3. Baets J., Deconinck T., Vriendt E. et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life // Brain. — 2011. — Vol. 134 (Pt 9). — P. 2664—2676.
4. Bertorini T., Narayanaswami P., Rashed H. Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor sensory neuropathies) and hereditary sensory and autonomic neuropathies // Neurologist. — 2004. — Vol. 10 (6). — P. 327—337.
5. Bischoff C., Fuglsang-Fridriksen A., Vendelbo L., Sumner A. Standards of instrumentation of EMG // Recommendation for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the International Federation of clinical neurophysiology // Supplement 52 to Electroencephalography and clinical neurophysiology / Ed. by G. Deuschl, A. Eisen. — 2009. — P. 199—211.
6. Ferrarin M., Bovi G., Rabuffetti M. et al. Reliability of instrumented movement analysis as outcome measure in Charcot-Marie-Tooth disease: results from a multitask locomotor protocol // Gait Posture. — 2011. — Vol. 34 (1). — P. 36—43.
7. Hashiguchi A., Takashima H. Hereditary neuropathy: variety of disease-causing genes and progress of molecular genetic diagnosis // Brain Nerve. — 2011. — Vol. 63 (6). — P. 539—548.
8. Heidenreich W.F. Hereditary neuropathy // J. Inher. Med. — 2010. — Vol. 42 (1). — P. 30—33.
9. Jani-Acsadi A., Krajewski K., Shy M.E. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: diagnosis and management // Semin. Neurol. — 2008. — Vol. 28 (2). — P. 185—194.
10. Kotruchow K., Kabzinska D., Karpinska K., Kochanski A. Molecular pathogenesis of hereditary motor and sensory neuropathy // Postepy Biochem. — 2011. — Vol. 57 (3). — P. 283—293.
11. Matiassek K., Drügemüller C. Charcot-Marie-Tooth disease: inherited neuropathies revisited // Vet. J. — 2011. — Vol. 188 (3). — P. 254—255.
12. Miller L.J., Saporta A.S., Sottile S.L. et al. Strategy for genetic testing in Charcot-Marie-Tooth disease // Acta Myol. — 2011. — P. 109—116.
13. Nakagawa M.A. commentary on Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan // J. Hum. Genet. — 2011. — Vol. 56 (5). — P. 341—342.
14. Pan X.L., Zhang N.N., Ye H.L. et al. Studies of electromyography and genetics in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1 // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. — 2011. — Vol. 13 (8). — P. 647—650.
15. Pareyson D., Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease // Lancet. Neurol. — 2009. — Vol. 8 (7). — P. 654—667.
16. Pitt M. Paediatric electromyography in the modern world: a personal view // Dev. Med. Child Neurol. — 2011. — Vol. 53 (2). — P. 120—124.
17. Reilly M.M., Murphy S.M., Laurá M. Charcot-Marie-Tooth disease // J. Peripher. Nerv. Syst. — 2011. — Vol. 16 (1). — P. 1—14.
18. Reilly M.M., Shy M.E. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2009. — Vol. 80. — P. 1304—1314.
19. Saporta A.S., Sottile S.L., Miller L.J. et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies // Ann. Neurol. — 2011. — Vol. 69 (1). — P. 22—33.
20. Treatment and Management of CMT / Charcot-Marie-Tooth Association // Press release. — 2010.

М.Р. ШАЙМУРЗИН

Рання клініко-інструментальна діагностика мієліно- та аксонопатій у дітей зі спадковими мотосенсорними поліневропатіями та їх патогенетична терапія

Мета — на підставі патерну електронейрографічного виділення мієліно- та аксонопатій на різних стадіях спадкових мотосенсорних поліневропатій (СМСП) представити селективне патогенетично спрямоване медикаментозне лікування з метою уповільнення патологічного процесу.

Матеріали і методи. Обстежено 58 дітей віком від 5 до 16 років зі СМСП: 25 — із СМСП I типу, 12 — II, 21 — X типу. Клінічний стан дітей оцінювали за допомогою адаптованої та модифікованої шкали невропатических порушень NIS LL (1996). Усім дітям проводили базову електронейрографію (ЕНМГ) та ЕНМГ-моніторинг (1 раз на 3—6 міс) протягом 8—10 років.

Результати. Порівняльний аналіз оцінки клінічного стану за адаптованою та модифікованою шкалою невропатических порушень NIS LL (1996) та показників ЕНМГ дав змогу встановити зв'язок між стадією клінічних виявів і тяжкістю поліневропатії за даними ЕНМГ. З урахуванням залученості мієліну або аксону нервового волокна на різних стадіях захворювання при СМСП за даними базисної ЕНМГ та ЕНМГ-моніторингу обирають метод лікування з метою уповільнення патологічного процесу.

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що стандартизація ранньої діагностики та виділення мієліно- і аксонопатій у дітей із СМСП за даними базової ЕНМГ та ЕНМГ-моніторингу з урахуванням оцінки клінічного стану за адаптованою та модифікованою шкалою невропатических порушень NIS LL (1996) є основою для розробки стандартів ранньої досимптомної діагностики СМСП і стандартизації патогенетично спрямованого лікування з використанням сучасних медикаментозних засобів.

Ключові слова: спадкові мотосенсорні поліневропатії, клініко-інструментальна діагностика, лікування.

M.R. SHAIMURZIN

Early clinical and electroneuromyographic diagnostics of demyelinating and axonal denervation for children with hereditary motosensory polyneuropathies and their nosotropic therapy

The aim – to present the selective nosotropic directed medicinal treatment, directed on deceleration of pathological process, on the basis of pattern of electroneuromyographic selection of demyelinating and axonal denervation on the different stages of hereditary motosensory neuropathies (HMNP).

Methods and subjects. 58 children, aged 5–16 years, were examined with HMNP: 25 children with HMNP1, 12 children with HMNP2, 21 child with HMNP X-type. The clinical state of children was estimated on the basis of the adapted and modernized scale of neurological violations on NIS LL (1996) with the estimation of musculare force (0–4 bulk-tankers), tendon reflexes (0–2 bulk-tankers); sensory violations (estimation of superficial sensitiveness, to the oscillation sensitiveness are 0–5 bulk-tankers), volume of active motions in talocrural joints (0–5 bulk-tankers), function of walking (0–4 bulk-tankers). To all children with HMNP, being in the register of database of the Donetsk Regional Child Clinical Center of Neurorehabilitation clinical ENMG and EMG-monitoring (1 time per 3–6 months) was conducted during 8–10 years.

Results. Comparative analysis of estimation of the clinical state on the adapted and modernized scale of neurological violations on NIS LL (1996) and exposed ENMG indexes allowed to set links of the stage of clinical displays with weight of neuropathies from data of ENMG. Considering the authentication of involved of myelin or axon of nervous fiber, on the different stages of illness at HMNP, the method of treatment is selected according to data of EMG and EMG-monitoring. The chosen method should be directed on deceleration of pathological process.

Conclusions. Findings testify that standardization of early diagnostics and selection of demyelinating and axonal denervation for the children of HMNP from data of clinical ENMG and EMG-monitoring, taking into account the estimation of the clinical state on the adapted and modernized scale of neurological violations on NIS LL (1996), is the basis for development of new standards of early presemeiotic diagnostics of HMNP and standardizations of the nosotropic directed treatment with the use of modern medicinal facilities.

Key words: hereditary motosensory polyneuropathies, clinical and electroneuromyographic diagnostics, treatment.



Е.А. МЯЛОВИЦКАЯ, СЕПЕХРИ НУР СЕПИДЕ

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

Анализ клинико-неврологических и магниторезонансно-томографических показателей острого поперечного миелита как предиктора развития рассеянного склероза

Цель — провести анализ клинико-неврологического статуса и магниторезонансно-томографических признаков очагов демиелинизации в головном и спинном мозге у больных с острым поперечным миелитом (ОПМ) и оценить вероятность его трансформации в рассеянный склероз (РС).

Материалы и методы. Обследовано 12 больных (5 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 20 до 41 года с клиническими проявлениями ОПМ. Эти пациенты находились на динамическом наблюдении в течение 3 лет. Больным проведено: общеклиническое обследование, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного и/или спинного мозга с внутривенным введением гадолиния. Для оценки степени инвалидизации применяли шкалу EDSS, а для постановки диагноза острого поперечного миелита — критерии Transverse Myelitis Consortium Working Group (2002).

Результаты. В процессе динамического наблюдения у 5 пациентов обнаружены очаги как в спинном, так и в головном мозге. У 3 (25 %) больных размер очагов в спинном мозге превышал 2 сегмента. У этих 8 пациентов верифицирован клинически достоверный РС по критериям McDonald (2005).

Выводы. Факторами риска развития РС у больных с ОПМ являются: очаги размером, превышающим 2 сегмента на МРТ спинного мозга, контрастнакапливающие очаги, а также наличие очагов демиелинизации в головном мозге.

Ключевые слова: рассеянный склероз, клинически изолированный синдром, острый поперечный миелит.

Рассеянный склероз (РС) является одним из распространенных хронических инвалидирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у молодых людей [5]. Клиническая картина РС характеризуется разнообразием первичных проявлений: односторонний ретробульбарный неврит, неврит тройничного нерва, поперечный миелит, симптом Лермита, двухсторонняя межъядерная офтальмоплегия, пароксизмальная дизартрия, атаксия и др.

Инициальные симптомы РС (клинически изолированный синдром (КИС)) могут быть связаны с единичным очагом воспаления в ЦНС в 85 % случаев. Такие очаги чаще локализуются по ходу зрительного нерва (38,4 %), в спинном мозге (27,8 %) или в стволе мозга (24,4 %) [8]. Очаги воспаления

в спинном мозге обычно проявляются как острый поперечный миелит (ОПМ) с быстрым развитием неврологической симптоматики и тенденцией к асимметрии. ОПМ может быть первой манифестацией РС или оставаться единственным неврологическим эпизодом в течение всей жизни пациента. В редких случаях клиническое течение ОПМ может носить рецидивирующий характер (рецидивирующий миелит) [10].

ОПМ манифестирует в виде чувствительных, двигательных, вегетативных дисфункций, которые являются результатом наличия очагов воспаления в спинном мозге. Диагностические критерии для ОПМ были предложены в 2002 г. Transverse Myelitis Consortium Working Group (TMCWG) [13].

Критерии Transverse Myelitis Consortium Working Group (2002)

Критерии постановки диагноза ОПМ

- Нарушения чувствительных, двигательных или вегетативных функций, обусловленные поражением спинного мозга
- Двухсторонние симптомы (симметричные или асимметричные)
- Четко определяемый уровень нарушения чувствительности
- Исключение внеосевой компрессионной этиологии с помощью методов нейровизуализации (МРТ или миелография)
- Воспаление вдоль спинного мозга, подтвержденное плеоцитозом, повышением уровня IgG в цереброспинальной жидкости или накоплением контраста при МРТ спинного мозга
- Прогрессиентность патологического процесса, продолжительностью от 4 ч до 21 дня

Критерии исключения диагноза ОПМ

- Облучение спинного мозга в анамнезе за последние 10 лет
- Очевидный существенный артериальный дефицит с тромбозом передней спинномозговой артерии
- Артериовенозные мальформации
- Болезни соединительной ткани
- Неврологическая манифестация сифилиса, болезни Лайма, СПИДа, микоплазмы, других вирусных инфекций (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, энтеровирусы)
- Оптический неврит в анамнезе

К факторам, повышающим риск развития РС у больных ОПМ, относятся: начальные чувствительные нарушения, односторонние симптомы, нечетко определяемый уровень нарушения чувствительности, задне-боковые очаги в спинном мозге, очаги демиелинизации в головном мозге [1—3, 6, 11]. Относительно риска развития РС у больных с ОПМ в зависимости от размера очага в спинном мозге имеются противоречивые данные [12]. В то же время совершенствование существующих и внедрение новых методов нейровизуализации, разработка новых диагностических критериев РС обусловили возможность его раннего выявления [7, 9]. Применение этих критериев для выявления очагов, распространяющихся в пространстве и времени, значительно улучшило качество прогнозирования трансформации КИС в клинически достоверный РС (КДРС) [12].

Актуальным направлением в клинической неврологии является изучение клиники, МРТ-семиотики при ОПМ и вероятности его трансформации в КДРС.

Цель работы — провести анализ клинико-неврологического статуса и МРТ-признаков очагов демиелинизации в головном и спинном мозге у больных с ОПМ и оценить вероятность его трансформации в РС.

Материалы и методы

Обследовано 12 больных в возрасте от 20 до 41 года с клиническими проявлениями ОПМ (5 мужчин и 7 женщин). Эти пациенты находились на динамическом наблюдении в течение 3 лет. Больным проведено общеклиническое обследование, МРТ головного и/или спинного мозга с внутривенным введением гадолиния. Для оценки степени инвалидизации использовали шкалу EDSS, а для постановки диагноза ОПМ — критерии TMCWG [13].

Результаты и обсуждение

Клинические проявления у обследованных больных были разнообразными: у 8 больных наблюдали нижний парапарез, у 9 — чувствительные нарушения и у 4 — нарушения мочеиспускания по центральному типу.

Клинические проявления	Количество больных
Двигательные нарушения: нижний парапарез	8
Чувствительные нарушения: а) по проводниковому типу б) по сегментарному типу в) парестезии	3 2 4
Нарушение мочеиспускания по центральному типу: а) задержка б) императивные позывы в) частые позывы	1 1 2

По данным МРТ больные были распределены в две группы: 1-я — пациенты с изолированным поражением спинного мозга, которых, в свою очередь, распределили на две подгруппы в зависимости от размера очагов демиелинизации и их локализации; 2-я — пациенты с одновременным наличием очагов демиелинизации в спинном и головном мозге.

Результат МРТ-исследования	Количество больных
Изолированное поражение спинного мозга а) очаги в шейном отделе спинного мозга протяженностью не менее 2 сегментов б) очаги в шейном и грудном отделах спинного мозга протяженностью более 2 сегментов	4 3
В начале обследования очаги воспаления наблюдали только в спинном мозге, но в ходе 3-летнего динамического наблюдения новые очаги появились и в головном мозге	5

У 3 больных, у которых выявлены очаги в шейном и грудном отделах, протяженностью более 2 сегмен-

тов, а также у 5 больных, у которых очаги демиелинизации выявлены в спинном и головном мозге, верифицирован клинически достоверный РС.

Наблюдение. Больная К. (история болезни № 8250) находилась на лечении в Киевском городском центре рассеянного склероза, расположенном на базе Киевской городской больницы № 4, с диагнозом ОПМ. Больная поступила с жалобами на слабость и онемение в нижних конечностях, общую слабость, утомляемость. В неврологическом статусе у больной наблюдалась легкая слабость конвергенции, легкая асимметрия лица, положительные субкортикальные рефлексy, нижний паразет, гиперрефлексия на нижних конечностях, симптом Бабинского с двух сторон. Поверхностная чувствительность была нарушена по проводниковому типу (Th5—Th10). Брюшные рефлексy были снижены. В позе Ромберга — пошатывание.

Данные МРТ шейного и верхне-грудного отделов позвоночника до уровня Th5: начиная с уровня краниовертебрального перехода и до уровня тел позвонков С5—С6, определяются множественные очаги неправильной формы, без четких контуров, с неоднородно повышенным на Т2-взвешенном изображении (ВИ) МР-сигналом, не визуализирующиеся на Т1-ВИ. На уровне С5—С6 очаги имеют наиболее яркий МР-сигнал на Т2-ВИ, размеры их на данном уровне составляют 0,63 × 0,51 × 1,97 см. Больной проведено лечение Солумедролом в дозе 1000 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней, а затем на протяжении 15 дней сосудисто-метаболическое лечение. Больная выписана с улучшением.

Через 2 года больная снова поступила в отделение (история болезни № 6764) с жалобами на онемение в ладонях и стопах и на передней брюшной стенке, головокружение, общую слабость. В неврологическом статусе: конвергенция сохранена, установочный нистагм, лицо симметричное, язык — по средней линии. Мышечная сила снижена в ногах до 4 баллов. Сухожильные и периостальные рефлексy повышены на ногах (D = S). Симптомы Бабинского и Штрюмпеля с двух сторон. Поверхностная чувствительность снижена на уровне Th6—Th12. Координаторные пробы выполняла с промахиванием. На серии МРТ-срезов головного мозга в белом веществе

левой лобной области, располагаясь перивентрикулярно по отношению к переднему рогу левого бокового желудочка, определяется округлый очаг гиперинтенсивного на Т2-ВИ МР-сигнала диаметром до 0,8 см. Аналогичные по интенсивности очаги прослеживаются в области утолщения мозолистого тела слева диаметром до 0,4 см, а также в левой височной области диаметром до 0,6 см. После внутривенного введения контрастного препарата его накопление в упомянутых очагах не определяется. Очаги демиелинизации диаметром до 0,6 см, расположенные эксцентрично, визуализируются в спинном мозге на уровне С3—С4. Больной установлен диагноз: РС, рецидивирующе-ремиттирующее течение.

Одним из факторов риска трансформации ОПМ в РС является наличие очагов в спинном мозге, которые накапливают гадолиний. Поэтому важным аспектом нашей работы была оценка факторов риска трансформации ОПМ при наличии очагов в спинном мозге, которые накапливают контраст. Установлено, что у всех 5 больных, у которых выявлены контрастнакапливающие очаги, произошла трансформация ОПМ в РС. В группе пациентов, у которых очаги в спинном мозге не накапливали гадолиний, только у 3 (42,8 %) из 7 больных в процессе 3-летнего динамического наблюдения появились очаги демиелинизации в головном мозге и ОПМ трансформировался в РС.

Выводы

У 5 пациентов, у которых в течение 3 лет наблюдений были обнаружены очаги как в спинном, так и в головном мозге, а также у 3 больных с размерами очагов в спинном мозге более 2 сегментов развился клинически достоверный РС.

Клинические проявления ОПМ не определяют повышение риска его трансформации в РС.

Важным прогностическим фактором трансформации ОПМ в РС является наличие очагов демиелинизации, их размер и локализация как в головном, так и в спинном мозге. Факторами риска развития РС у больных с ОПМ являются: очаги размером более 2 сегментов на МРТ спинного мозга, контрастнакапливающие очаги и наличие очагов демиелинизации в головном мозге.

Литература

- Bakshi R., Kinkel P.R., Mechtler L.L. et al. Magnetic resonance imaging findings in 22 cases of myelitis: comparison between patients with and without multiple sclerosis // *Eur. J. Neurol.*— 1998.— Vol. 5.— P. 35—48.
- Bruna J., Martinez-Yelamos S., Martinez-Yelamos A. et al. Idiopathic acute transverse myelitis: a clinical study and prognostic markers in 45 cases // *Multiple Sclerosis.*— 2006.— Vol. 12.— P. 169—173.
- Cordonnier C., de Seze J., Breteau G. et al. Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy // *J. Neurol.*— 2003.— Vol. 250.— P. 1447—1452.
- De Seze J., Stojkovic T., Breteau G. et al. Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases // *Brain.*— 2001.— Vol. 124.— P. 1509—1521.
- Ebers G.C., Sadovnick A.D. The geographic distribution of multiple sclerosis: a review // *Neuroepidemiology.*— 1993.— Vol. 12.— P. 1—5.
- Ford B., Tampieri D., Francis G. Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy // *Neurology.*— 1992.— Vol. 42.— P. 250—252.
- McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis // *Ann. Neurol.*— 2001.— Vol. 50.— P. 121—127.

8. Montalban X. The importance of long-term data in multiple sclerosis // *J. Neurol.*— 2006.— Vol. 253.— P. 9—15.
9. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria» // *Ann. Neurol.*— 2005.— Vol. 58.— P. 840—846.
10. Sellner J., Lu Thi, Buhler R. et al. Acute partial transverse myelitis: risk factors for conversion to multiple sclerosis // *Eur. J. Neurol.*— 2008.— Vol. 15.— P. 398—405.
11. Sharief M.K., Thompson E.J. The predictive value of intrathecal immunoglobulin synthesis and magnetic resonance imaging in acute isolated syndromes for subsequent development of multiple sclerosis // *Ann. Neurol.*— 1991.— Vol. 29.— P. 147—151.
12. Tintore M., Rovira A., Rio J. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode // *Neurology.*— 2003.— Vol. 60.— P. 27—30.
13. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis // *Neurology.*— 2002.— Vol. 59.— P. 499—505.

О.А. МЯЛОВИЦЬКА, СЕПЕХРІ НУР СЕПІДЕ

Аналіз клініко-неврологічних та магніторезонансно-томографічних показників гострого поперечного мієліту як предиктора розвитку розсіяного склерозу

Мета — провести аналіз клініко-неврологічного статусу та магніторезонансно-томографічних ознак вогнищ демієлінізації в головному і спинному мозку у хворих з гострим поперечним мієлітом (ГПМ) та оцінити вірогідність його трансформації в розсіяний склероз (РС).

Матеріали і методи. Обстежено 12 хворих (5 чоловіків та 7 жінок) віком від 20 до 41 року з клінічними виявами ГПМ. Ці пацієнти перебували під динамічним наглядом упродовж 3 років. Хворим проведено: загальноклінічне обстеження, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного та/або спинного мозку з внутрішньовенним введенням гадолінію. Для оцінки ступеня інвалідизації використовували шкалу EDSS, а для встановлення діагнозу ГПМ — критерії Transverse Myelitis Consortium Working Group (2002).

Результати. Під час динамічного спостереження у 5 хворих виявлено вогнища як у спинному, так і в головному мозку. У 3 пацієнтів розмір вогнищ у спинному мозку був понад 2 сегменти. У цих 8 хворих верифіковано клінічно вірогідний РС за критеріями McDonald (2005).

Висновки. Факторами ризику розвитку РС у хворих з ГПМ є: вогнища розміром понад 2 сегменти на МРТ спинного мозку, контрастнакопичувальні вогнища і наявність вогнищ демієлінізації в головному мозку.

Ключові слова: розсіяний склероз, клінічно ізольований синдром, гострий поперечний мієліт.

Ye.A. MIALOVITSKAYA, SEPEHRI NOUR SEPIDEH

Analysis of clinical-neurological and magnetic resonance imaging signs of acute transverse myelitis as a predictor of multiple sclerosis

The aim – to analyze neurologic status and MRI signs of demyelinating lesions of the brain and spinal cord in patients with acute transverse myelitis (ATM) and to evaluate its risk of transformation to multiple sclerosis (MS).

Methods and subjects. 12 patients with lesions in the spinal cord were examined (5 male and 7 female), aged 20–41. These patients were under the examination within 3 years. Patients underwent: brain and/or spinal cord MRI with Gd enhancement, total clinical examination. To evaluate the level of disability EDSS scale was used. For ATM diagnosis we used Transverse Myelitis Consortium Working Group criteria.

Results. During our study of 8 patients, 5 of them had lesions in brain also as in spinal cord, and 3 demonstrated the size of lesions in spinal cord larger than 2 segments with Gd enhancement detected lesions. These 8 patients have developed multiple sclerosis according to the McDonald criteria 2005.

Conclusions. Risk factors for ATM transformation to MS are: lesions larger than 2 segments, Gd+ lesions and presence of lesions in brain.

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, acute transverse myelitis.



О.О. КОПЧАК

Центральний госпіталь МВС України, Київ

Роль лептину в розвитку когнітивних порушень у хворих з метаболічним синдромом

Мета — вивчити можливий вплив рівня лептину в крові на виникнення судинних когнітивних порушень (КП) у хворих з метаболічним синдромом (МС) та хронічною недостатністю мозкового кровообігу (ХНМК).

Матеріали і методи. У дослідження залучили 30 хворих віком від 50 до 74 років (середній вік — $63,4 \pm 7,6$ року) з ХНМК та МС. Всі хворі пройшли клініко-неврологічне обстеження з вимірюванням артеріального тиску та обчисленням індексу маси тіла (ІМТ). Пацієнтам проводили загальні лабораторні тести (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, ліпідограма), інструментальні (комп'ютерна та/або магнітно-резонансна томографія головного мозку) дослідження, реєстрували рівень лептину в крові. Для визначення ступеня КП використовували коротку шкалу оцінки психічного статусу (MMSE). Стан когнітивних функцій хворих додатково досліджували за допомогою нейропсихологічних тестів.

Результати. Встановлено, що рівень лептину тісно пов'язаний з ІМТ, тобто з вираженістю ожиріння, і може бути рекомендований для використання як діагностичний критерій при МС. Рівень лептину, на відміну від ІМТ, корелює зі ступенем КП і може вважатися одним із потенційних чинників ризику їх виникнення у пацієнтів з МС. Водночас ми не виявили достовірної різниці щодо рівня лептину у хворих з різним ступенем тяжкості КП.

Висновки. Отримані результати свідчать про необхідність проведення подальших досліджень для уточнення ролі лептину як прогностичного чинника ризику розвитку КП у хворих з МС.

Ключові слова: когнітивні порушення, лептин, метаболічний синдром.

Останнім часом у розвинених країнах світу зросла частота судинних чинників ризику, об'єднаних терміном «метаболічний синдром» (МС), що, ймовірно, пов'язано з епідемією ожиріння [4, 12]. МС можна діагностувати за наявності у пацієнта трьох або більше таких чинників: артеріальна гіпертензія (артеріальний тиск (АТ) $> 130/85$ мм рт. ст.) або вживання гіпотензивних препаратів, ожиріння (обвід талії > 94 см у чоловіків, > 80 см — у жінок) та дисліпідемія (підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові $\geq 1,7$ ммоль/л або нормальний вміст тригліцеридів при відповідній терапії; зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) < 1 ммоль/л для чоловіків та $< 1,3$ ммоль/л для жінок або нормальний рівень ХС ЛПВЩ при відповідній терапії), підвищення рівня глюкози у плазмі крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л або терапія гіперглікемії [2]. Наявність МС достовірно підвищує ризик кардіо- та цереброваскулярних захворювань [15]. Крім того,

згідно з даними літератури, МС значно підвищує ризик розвитку когнітивних порушень (КП) різного ступеня вираженості: від м'яких КП до деменції [18].

Деякі автори [9] виявили достовірний зв'язок ожиріння зі зниженням когнітивних функцій у чоловіків після заперечення впливу інших компонентів МС, тоді як у жінок не спостерігали подібного зв'язку. Т.Ф. Hughes та співавтори [6] пов'язують підвищений індекс маси тіла (ІМТ) у людей середнього віку та повільне його зменшення в похилому віці зі зниженим ризиком виникнення деменції, зазначаючи, що низький ІМТ або швидке його зменшення у людей похилого віку можна вважати індикаторами деменції, особливо у тих, хто в середньому віці мав ожиріння або надлишкову масу тіла. Саме тому останнім часом підвищився науковий інтерес до чинників, пов'язаних з МС, таких як субклінічне запалення, мікроальбумінурія, рівень адипоцитокінів (адипонектину, лептину) [20].

Адипоцитокіни лептин та адипонектин виробляються вісцеральною жировою тканиною, яка, крім того, продукує близько 30 метаболічних речовин і гормонів (зокрема фактор некрозу пухлин, ангіотензин II тощо). Лептин та адипонектин відіграють певну роль у регулюванні енергетичного метаболізму, вони тісно пов'язані з виникненням інсулінорезистентності, яка, поряд з вісцеральним ожирінням, є однією з основних ознак МС [21]. Лептин бере участь у регулюванні маси тіла та перерозподілі енергії, підвищення його рівня зареєстровано при ожирінні [13, 14]. Відомо, що лептин та інсулін однаково впливають на гіпоталамус: збуджують симпатичні ядра, підвищують загальний судинний опір, артеріальний тиск, активність ренін-ангіотензинової системи, внаслідок чого виникає інсулінорезистентність, оскільки ангіотензин є конкурентним антагоністом інсуліну. Інсулінорезистентність своєю чергою обов'язково спричиняє ожиріння і метаболічні порушення. Водночас адипонектин пригнічує синтез фактора некрозу пухлин α адипоцитами і, таким чином, захищає від розвитку інсулінорезистентності. Крім того, він володіє антиатеросклеротичними та антидіабетичними властивостями [3].

У декількох клінічних дослідженнях показано, що підвищений рівень лептину є прогностичним чинником розвитку гострих серцево-судинних подій, спричиняє рестеноз після коронарної ангіопластики, виникнення мозкового інсульту незалежно від інших чинників ризику [7, 11, 16]. Високий рівень лептину в плазмі крові тісно пов'язаний з такими складовими МС, як абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність та підвищений АТ [20].

У багатьох дослідженнях вивчали роль лептину та адипонектину як чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань та смерті від них у хворих з МС та без такого [8, 12, 16]. За даними літератури, рівень лептину вважають кращим діагностичним маркером МС, ніж вміст адипонектину [10, 19, 21].

Проте в літературі немає даних щодо зв'язку вмісту лептину з КП у хворих з МС та цереброваскулярною патологією, що і зумовило проведення такого дослідження.

Мета роботи — вивчити можливий вплив рівня лептину в крові на виникнення судинних КП у хворих з МС та хронічною недостатністю мозкового кровообігу.

Матеріали і методи

У дослідження залучили 30 хворих віком від 50 до 74 років з хронічною недостатністю мозкового кровообігу та МС (середній вік — $63,4 \pm 7,6$ року), які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Центрального госпіталю Міністерства внутрішніх справ України. Клінічний діагноз у всіх випадках — дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) атеросклеротичної, гіпертонічної, дисметаболич-

ної, частіше змішаної етіології. ДЕ II стадії діагностовано у 18 хворих, III стадії — у 12.

Усі хворі пройшли клініко-неврологічне обстеження з вимірюванням АТ. Пацієнтам проводили загальні лабораторні тести (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, ліпидограма), інструментальні (комп'ютерна та/або магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку) дослідження, визначали рівень лептину в крові. ІМТ розраховували за формулою Кетле. Використовували таку інтерпретацію показників ІМТ відповідно до рекомендацій ВООЗ: 16 кг/м² і менше — виражений дефіцит маси тіла; 16,50—18,49 кг/м² — недостатня маса тіла; 18,50—24,99 кг/м² — норма; 25,00—29,99 кг/м² — надлишкова маса тіла; 30,00—34,99 кг/м² — ожиріння першого ступеня; 35,00—39,99 кг/м² — ожиріння другого ступеня; 40 кг/м² і більше — ожиріння третього ступеня.

Для визначення ступеня КП використовували коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination, MMSE), що складається з низки субтестів, які дають змогу швидко й ефективно оцінити орієнтування в часі, місці, стан короткочасної, довгочасної пам'яті, функцію мови, гнозису, праксису [5]. Сума балів за субтестами становить загальний бал MMSE. Максимальний показник — 30 балів. Оцінку 29—30 балів розглядали як відсутність порушення когнітивних функцій, 28—27 балів — як легкі КП, 24—26 балів — як помірні КП, 20—23 бали — як початкову стадію деменції, < 20 балів — як більш виражені стадії деменції [1]. Стан когнітивних функцій хворих додатково оцінювали з використанням сучасних нейропсихологічних тестів: методики заучування 10 слів, яка давала змогу дослідити процеси пам'яті (запам'ятовування, збереження і відтворення інформації). З метою дослідження негайної та відстроченої розпізнавальної пам'яті на вербальні стимули застосовували тест заучування парних взаємопов'язаних слів [17]. Для оцінки темпу сенсомоторних реакцій, розумової працездатності, обсягу активної уваги пацієнтів використовували таблиці Шульте.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичного аналізу Microsoft Excel 2003. Достовірність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за коефіцієнтом Стьюдента (t). Непараметричний критерій Манна—Уїтні з поправкою Йейтса використовували для визначення достовірності різниці між середніми величинами двох неоднорідних вибірок. Для з'ясування характеру та ступеня взаємозв'язку між різними показниками визначали коефіцієнт кореляції (r).

Результати та обговорення

Обстежені пацієнти скаржилися на головний біль, запаморочення, шум у вухах та голові, хиткість при ходьбі, слабкість у кінцівках, оніміння

дистальних відділів кінцівок, погіршення пам'яті, порушення концентрації уваги, зниження тла настрою, швидку втомлюваність, порушення нічного сну. В неврологічному статусі у хворих виявлено: ослаблену конвергенцію очних яблук, виражені субкортикальні рефлексії, ознаки пірамідної та екстрапірамідної недостатності, патологічні рефлексії згинальної та розгинальної групи, координаторні та чутливі порушення.

Згідно з даними МРТ головного мозку, в більшості хворих мали місце численні вогнища лейкоареозу перивентрикулярно і в субкортикальних відділах обох півкуль головного мозку, в окремих випадках спостерігали численні та/або поодинокі лакунарні вогнища, які розташовувалися в стратегічних для когнітивних функцій відділах головного мозку: в глибинних відділах білої речовини, в лобній та скроневій частках.

Більшість пацієнтів (80 %) мали вищу освіту (табл. 1). Значна частина хворих зловживали алкоголем та палили. Досить часто у пацієнтів реєстрували такі судинні чинники ризику, як серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет, знижений рівень ХС ЛПВЩ, підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові, гіперглікемія, підвищений рівень лептину в крові.

Враховуючи високу частоту гіперлептинемії, ми вивчили можливий зв'язок між рівнем лептину в крові та ступенем тяжкості КП. Виявлено достовірну кореляцію між цими показниками ($r = 0,47$, $p < 0,05$). Дослідження зв'язків між рівнем лептину в крові та складовими МС зафіксувало достовірний кореляційний зв'язок між ІМТ та рівнем лептину ($r = 0,54$, $p < 0,01$). Оцінюючи взаємозв'язок між рівнем КП та ІМТ у пацієнтів з МС, не виявили достовірного кореляційного зв'язку ($r = 0,09$, $p > 0,05$).

Досліджували також можливий вплив лептину як прогностичного чинника, що визначає тяжкість КП у хворих. З цією метою обстежили пацієнтів з МС із застосуванням MMSE та інших нейропсихологічних тестів. Залежно від ступеня вираження КП хворих розподілили на три підгрупи: з легкими, помірними КП та м'якою деменцією.

Показники запам'ятовування, збереження і відтворення інформації, негайної та відстроченої розпізнавальної пам'яті на вербальні стимули, а також темпу сенсомоторних реакцій, розумової працездатності, обсягу активної уваги були достовірно гіршими у пацієнтів з помірними КП та м'якою деменцією порівняно з хворими з легкими КП (табл. 2).

Не виявлено достовірної різниці щодо рівнів лептину між пацієнтами з легкими КП та м'якою де-

Т а б л и ц я 1
Загальна характеристика пацієнтів

Показник	Значення
Середній вік, років	63,4 ± 7,6
Жінки/чоловіки	19/11
Освіта вища/середня, %	80/20
Зловживання алкоголем, %	40
Паління, %	50
Серцева недостатність, %	90
Цукровий діабет 2 типу, %	80
Артеріальна гіпертензія або вживання гіпотензивних препаратів, %	100
Ожиріння, %	67
Підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові ≥ 1,7 ммоль/л, %	100
Зниження рівня ХС ЛПВЩ (чоловіки < 1,0 ммоль/л, жінки < 1,3 ммоль/л), %	100
Підвищення рівня глюкози в плазмі крові натще ≥ 5,6 ммоль/л або терапія гіперглікемії, %	100
Підвищений рівень лептину в крові, %	67
Когнітивні порушення за даними MMSE:	
легкі	10
помірні	10
м'яка деменція	10

Т а б л и ц я 2
Результати нейропсихологічного тестування у хворих з різним ступенем КП (М ± m)

Показник	Легкі КП (n = 10)	Помірні КП (n = 10)	М'яка деменція (n = 10)
Оцінка за MMSE, бали	27,3 ± 0,48	24,9 ± 0,73**	22,6 ± 0,52**
Методика 10 слів, слова	37,1 ± 3,24	32,0 ± 2,89*	17,2 ± 2,14**
PALT (негайна пам'ять), слова	26,2 ± 2,15	23,1 ± 1,73*	12,5 ± 1,08**
PALT (відстрочена пам'ять), слова	57,7 ± 1,89	49,3 ± 3,68**	32,1 ± 1,91**
Таблиці Шульте, с	184,0 ± 12,20	214,0 ± 6,99**	230,5 ± 5,99**

Різниця вірогідна порівняно з хворими з легкими КП: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

менцією ($p > 0,05$), а також між пацієнтами з по-
мірними КП та м'якою деменцією ($p > 0,05$).

Висновки

Згідно з отриманими результатами, рівень леп-
тину в крові обстежених хворих був тісно
пов'язаний з їхнім ІМТ, тобто з вираженістю ожиріння, а отже, на нашу думку, може бути рекомен-
дованим для практичного використання як діаг-
ностичний критерій при МС.

Рівень лептину, на відміну від ІМТ, корелює зі
ступенем КП і може вважатися одним із потенцій-
них чинників ризику їх виникнення у пацієнтів з
МС. Водночас ми не виявили достовірної різниці
щодо рівнів лептину у хворих з різним ступенем
тяжкості КП. Отримані нами результати свідчать
про необхідність проведення подальших дослід-
жень для з'ясування можливості використання
лептину як прогностичного чинника для визначен-
ня ступеня тяжкості КП у пацієнтів з МС.

Література

1. Бачинська Н.Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений // *Нейро News*.— 2010.— № 2/1.— С. 12—17.
2. Alberti K.G.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*.— 2009.— Vol. 120.— P. 1640—1645.
3. Arai Y., Takayama M., Abe Y., Hirose N. Adipokines and aging // *J. Atheroscl. Thromb.*— 2011.— Vol. 18.— P. 1—6.
4. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *Lancet*.— 2005.— Vol. 365.— P. 1415—1428.
5. Folstein M., Folstein S., McHugh P.R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical // *J. Psychiatr. Res.*— 1975.— Vol. 12.— P. 189—198.
6. Hughes T.F., Borenstein A.R., Schofield E. et al. Association between late-life body mass index and dementia // *Neurology*.— 2009.— Vol. 72.— P. 1741—1746.
7. Inoue M., Maehata E., Yano M. et al. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes // *Metabolism*.— 2005.— Vol. 54.— P. 281—286.
8. Kajikawa Y., Ikeda M., Tahemoto Sh. et al. Association of circulating levels of leptin and adiponectin with metabolic syndrome and coronary heart disease in patients with various coronary risk factors // *Int. Heart J.*— 2001.— Vol. 52 (1).— P. 17—22.
9. Kanaya A.M., Karla Lindquist K., Harris T.B. Total and regional adiposity and cognitive change in older adults // *Arch. Neurol.*— 2009.— Vol. 66 (3).— P. 329—335.
10. Ko S.-H. The adiponectin/leptin ratio and metabolic syndrome in healthy korean adult males // *Korean Diabetes J.*— 2010.— Vol. 34.— P. 220—221.
11. Kotani K., Sakane N., Saiga K., Kurozawa Y. Leptin-adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type 2 diabetes: relationship of the index to carotid intima-media thickness // *Diabetologia*.— 2005.— N 48.— P. 2684—2686.
12. Langenberg C., Bergstrom J., Scheidt-Nave C. et al. Cardiovascular death and the metabolic syndrome. Role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers // *Diabetes Care*.— 2006.— N 29.— P. 1363—1369.
13. Meier U., Gressner A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin // *Clin. Chem.*— 2004.— Vol. 50.— P. 1511—1525.
14. Mojiminiyi O.A., Abdella N.A., Arouj M.A., Nakhi A.B. Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes // *Int. J. Obes.*— 2007.— Vol. 31.— P. 213—220.
15. Ninomiya T., Kubo M., Doi Y. et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study // *Stroke*.— 2007.— N 38.— P. 2063—2069.
16. Norata G.D., Raselli S., Grigore L. et al. Leptin: adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery // *Stroke*.— 2007.— N 38.— P. 2844—2846.
17. Parmenter B.A., Denney D.R., Lynch S.G. The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue // *Multiple Sclerosis*.— 2003.— N 9.— P. 111—118.
18. Yaffe K., Weston A.L., Blackwell T., Krueger K.A. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women // *Arch. Neurol.*— 2009.— Vol. 66 (3).— P. 324—328.
19. Yan E., Chen S., Hong K. et al. Insulin, hs-CRP, leptin, and adiponectin. An analysis of their relationship to the metabolic syndrome in an obese population with an elevated waist circumference // *Metab. Syndr. Relat. Disord.*— 2008.— N 6.— P. 64—73.
20. Yun J.E., Won S., Mok Y. et al. Association of the leptin to high-molecular-weight adiponectin ratio with metabolic syndrome // *Endocrine J.*— 2011.— Vol. 58 (9).— P. 807—815.
21. Zhuo Q., Wang Z., Fu P. et al. Comparison of adiponectin, leptin and leptin to adiponectin ratio as diagnostic marker for metabolic syndrome in older adults of Chinese major cities // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 2009.— N 84.— P. 27—33.

О.О. КОПЧАК

Роль лептина в возникновении когнитивных нарушений у больных с метаболическим синдромом

Цель — изучить возможное влияние уровня лептина в крови на возникновение сосудистых когнитивных нарушений (КН) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и хронической недостаточностью мозгового кровообращения (ХНМК).

Материалы и методы. В исследование включили 30 больных в возрасте от 50 до 74 лет (средний возраст — $63,4 \pm 7,6$ года) с ХНМК и МС. Все больные прошли клинико-неврологическое обследование с измерением артериального давления, определением индекса массы тела (ИМТ). Пациентам проводили общие лабораторные тесты (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, липидограмма), инструментальные (компьютерная и/или магнитно-резонансная томография головного мозга) исследования, регистриро-

вали уровень лептина в крови. Для определения степени КН использовали краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE). Состояние когнитивных функций больных дополнительно исследовали с помощью нейропсихологических тестов.

Результаты. Установлено, что уровень лептина тесно связан с ИМТ, то есть с выраженностью ожирения, и может быть рекомендован для использования в качестве диагностического критерия при МС. Уровень лептина, в отличие от ИМТ, коррелирует со степенью КН и может считаться одним из потенциальных факторов риска их возникновения у пациентов с МС. В то же время мы не выявили достоверной разницы в уровне лептина у больных с разной степенью тяжести КН.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований для уточнения роли лептина как прогностического фактора риска развития КН у больных с МС.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, лептин, метаболический синдром.

О.О. КОПЧАК

The role of leptin in the development of cognitive impairments in patients with metabolic syndrome

The aim – to elucidate possible influence of leptin on the appearance of vascular cognitive impairments in patients with metabolic syndrome (MetS) and chronic cerebrovascular insufficiency (CCI).

Methods and subjects. 30 patients with CCI and MetS aged from 50 till 74 years (mean age – 63.4 ± 7.6 years) were enrolled into the study. Diagnostic evaluation included clinical examination with determination of the blood pressure and body mass index (BMI). All patients underwent general laboratory tests (blood and urine count, biochemical blood count, lipidogram) and instrumental tests (magnetic resonance imaging of the brain, leptin level was determined in blood. Cognitive assessment consisted of Mini-Mental State Examination / MMSE (general cognition) and other neuropsychological tests: verbal learning test, Paired Associates Learning Test /PALT (immediate and delayed memory for verbal stimuli), Shulte tables (information processing speed).

Results. According to our results the level of leptin in patients was significantly associated with their BMI and, so, with level of obesity. In our opinion the level of leptin can be recommended for practical use as diagnostic criteria in patients with MetS. We found correlation between the level of leptin and the severity of cognitive impairment, so it was considered to be one of the potential risk factors of cognitive impairment in patients with MetS. At the same time we did not find significant difference in the level of leptin in patients with different severity of cognitive impairments.

Conclusions. To elucidate the role of leptin as prognostic risk factor of cognitive impairment in patients with MetS further investigations should be conducted.

Key words: cognitive impairment, leptin, metabolic syndrome.



О.Ю. ЖАБЕНКО

Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, Київ

Особливості психічних та психосоматичних розладів при психоендокринному та метаболічному синдромах

Мета — вивчити психічні та психосоматичні ознаки, афективну сферу, особливості стресових розладів і рівень якості життя при метаболічному та психоендокринному синдромах.

Матеріали і методи. Проведено обстеження 142 хворих, які лікувалися в психоневрологічному, ендокринному, кардіологічному та гінекологічному відділеннях дорожніх клінічних лікарень № 1 та № 2 ст. Київ. Сформовано дві порівнянні групи: перша ($n = 74$) — пацієнти з ендокринними органічними порушеннями (церебрально-гіпофізарні або гіпоталамо-гіпофізарні захворювання або захворювання периферичних ендокринних залоз), друга ($n = 68$) — з метаболічним синдромом без ендокринної патології, за винятком цукрового діабету 2 типу. У роботі використано загальні соціодемографічні показники. Досліджено біохімічні показники крові: рівень холестерину ліпопротеїнів високої та низької щільності, тригліцеридів, глюкози натще. Вимірювали зріст та масу тіла, для кожного пацієнта розраховували індекс маси тіла. Для оцінки психологічного стану застосовано шкалу депресії Бека, опитувальник якості життя, шкалу психологічного стресу PSM-25.

Результати. Встановлено, що частота психопатологічних феноменів депресії при психоендокринному синдромі становила 12,2 %, а при метаболічному синдромі — 26,5 % ($p = 0,05$), стресових розладів — відповідно 9,5 та 26,5 % ($p = 0,015$). Групи психоендокринного та метаболічного синдромів не відрізнялися за загальним балом якості життя (середнє значення відповідно $81,42 \pm 15,26$) та $(79,00 \pm 14,14)$ бала; $p = 0,388$).

Висновки. При метаболічному синдромі порівняно з психоендокринним вірогідність депресії є вищою, а адаптація до стресу — нижчою. Виявлено вірогідно значущі відмінності за двома субшкалами опитувальника якості життя: соматичною та психологічною.

Ключові слова: метаболічний синдром, психоендокринний синдром, депресія, стрес, якість життя.

Результати метааналізу свідчать про те, що поширеність метаболічного синдрому з віком збільшується, максимум припадає на похилий вік [7].

Останніми роками доведено взаємозв'язок між великим депресивним розладом і метаболічним синдромом. Чоловіки та жінки, які страждають на депресивні розлади, схильні до розвитку абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії та до підвищеного рівня глюкози натще [10]. Установлено також взаємозв'язок між депресією та інсулінорезистентністю [8]. D.C. Greenwood і співавт. проаналізували результати 14 досліджень, майже в усіх виявивши взаємозв'язок стресу із серцево-судинними захворюваннями [9].

Мета роботи — вивчити психічні та психосоматичні ознаки, афективну сферу, особливості стресових розладів і рівень якості життя при метаболічному та психоендокринному синдромах.

Результати метааналізу свідчать про те, що поширеність метаболічного синдрому з віком збільшується, максимум припадає на похилий вік [7].

Матеріали і методи

Проведено обстеження 142 хворих, які перебували на лікуванні в психоневрологічному, ендокринному, кардіологічному та гінекологічному відділеннях дорожніх клінічних лікарень № 1 та № 2 ст. Київ. Сформовано дві порівнянні групи: перша ($n = 74$) — пацієнти з ендокринними органічними порушеннями (церебрально-гіпофізарні або гіпоталамо-гіпофізарні захворювання, в патогенезі яких провідною ланкою є ураження мозку або захворювання периферичних ендокринних залоз), друга ($n = 68$) — з метаболічним синдромом без ендокринної патології, за винятком цукрового діабету 2 типу, з можливою соматичною патологією

(підвищений артеріальний тиск, ожиріння або надмірна маса тіла, підвищений рівень холестерину і тригліцеридів у крові, цукровий діабет), яка має психосоціальний механізм синдромодинаміки. У роботі використано загальні соціодемографічні показники. Досліджено біохімічні показники крові (рівень холестерину ліпопротеїнів високої та низької щільності, тригліцеридів, глюкози натще). Вимірювали зріст та масу тіла, для кожного пацієнта розраховували індекс маси тіла.

Для оцінки психологічного стану застосовано шкалу депресії Бека, опитувальник якості життя, шкалу психологічного стресу PSM-25.

Опитувальник якості життя розроблено для пацієнтів із психосоматичними захворюваннями. У вітчизняній практиці для оцінки якості життя найчастіше використовують опитувальник, розроблений у Кардіологічному науковому центрі ПАМН [4], який містить 48 запитань, об'єднаних у три блоки (соматичний, соціальний та психологічний).

Шкала психологічного стресу PSM-25 (Psychological Stress Measure) Лемура — Тесьє — Філіона (Lemyr — Tessier — Fillion) призначена для вимірювання феноменологічної структури переживань стресу [12].

Статистичну обробку даних проведено за допомогою комп'ютерної програми SPSS Statistics [13].

Результати та обговорення

Психічні та соматичні розлади при метаболічному синдромі наведено на рис. 1, 2.

Для визначення ступеня вираженості депресії як феномена використовували шкалу депресії Бека. Середнє значення в загальній вибірці пацієнтів становило $(6,13 \pm 6,49)$ бала (від 0 до 31 бала). Депресію (10 балів та більше) виявлено у 19 % пацієнтів.

Кореляційний аналіз засвідчив, що стан депресії не корелює з віком ($p = 0,562$), статтю ($p = 0,756$), рівнем освіти ($p = 0,617$), а вдови/вдівці ($p = 0,005$) та пенсіонери ($p < 0,001$) більш схильні до депресії.

Відсутність депресії відзначено у 87,8 % пацієнтів з психоендокринним синдромом та у 73,5 % — з метаболічним, легку депресію — відповідно у 10,8 та 20,6 %, тяжку депресію — у 1,4 та 5,9 %.

Кожну із досліджуваних груп розділили на підгрупи залежно від наявності депресивних розладів (у підгрупу з депресивними розладами відносили пацієнтів, які мали 10 і більше балів за шкалою Бека). За критерієм χ^2 відзначено вірогідну ($p = 0,05$) різницю між групами щодо наявності депресивних розладів (рис. 3).

Середній показник якості життя в загальній вибірці пацієнтів дорівнював $(80,26 \pm 14,73)$ бала (від 38 до 135 балів).

Кореляційний аналіз виявив, що якість життя не корелює зі статтю ($p = 0,487$; тест Манна — Уїтні), рівнем освіти ($p = 0,120$; тест Крускала — Уолліса), обернено пропорційно корелює з віком ($p = 0,031$; тест Спірмена), сімейним станом — вдівці мали найнижчу якість життя ($p = 0,003$; тест Крускала — Уолліса) та станом зайнятості — пенсіонери мали найнижчу якість життя ($p = 0,015$; тест Крускала — Уолліса).



Рис. 1. Психічні розлади при метаболічному синдромі

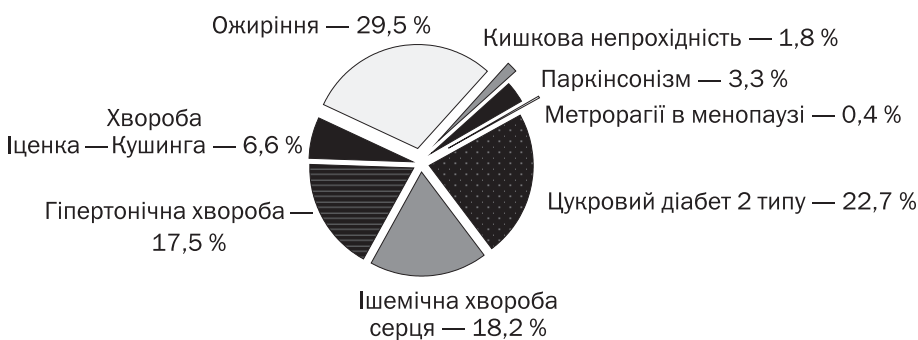


Рис. 2. Соматичні розлади при метаболічному синдромі

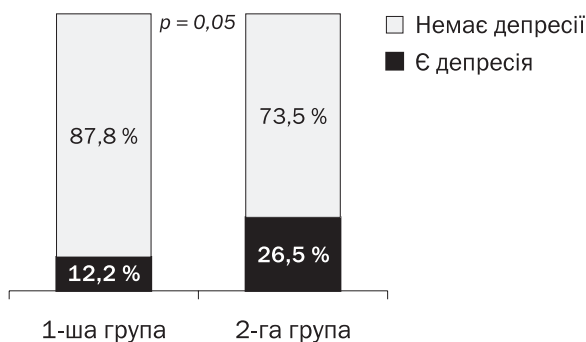


Рис. 3. Наявність депресивних розладів у групах

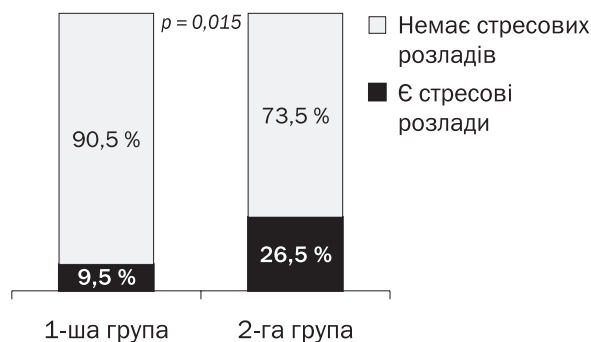


Рис. 4. Частота стресових розладів у групах

Більшість пацієнтів обох груп (74,3 % у першій групі та 77,9 % — у другій) мали задовільну якість життя.

Групи хворих з психоендокринним (середнє значення — $(81,42 \pm 15,26)$ бала) та метаболічним ($(79,00 \pm 14,14)$ бала) синдромом не відрізнялися за загальним балом якості життя ($p = 0,388$). Вірогідну різницю виявлено за двома субшкалами: соматичною — при психоендокринному синдромі середнє значення за шкалою становило $(23,54 \pm 6,8)$ бала, а при метаболічному — $(31,26 \pm 6,6)$ бала ($p < 0,001$) та психологічною — відповідно $(32,86 \pm 6,3)$ і $(23,3 \pm 7,1)$ бала ($p < 0,001$). За соціальною субшкалою групи не відрізнялися: $(25,01 \pm 6,6)$ та $(24,5 \pm 6,4)$ бала відповідно ($p = 0,759$).

Для визначення стресових розладів використовували шкалу психологічного стресу PSM-25. Середній показник стресу в загальній вибірці пацієнтів дорівнював $(68,94 \pm 31,83)$ бала (від 25 до 175).

Кореляційний аналіз виявив, що рівень стресу не корелює з віком ($p = 0,351$; тест Спірмена), статтю ($p = 0,622$; тест Манна — Уїтні), сімейним станом ($p = 0,117$; тест Крускала — Уолліса), рівнем освіти ($p = 0,406$; тест Крускала — Уолліса) та станом зайнятості ($p = 0,177$; тест Крускала — Уолліса).

Більшість пацієнтів обох груп мали низький рівень стресу, 19,1 % з другої групи та 9,5 % — з першої — середній рівень, 7,4 % з другої групи — високий рівень стресу. Частоту виявлення стресових розладів у хворих з психоендокринним і метаболічним синдромом наведено на рис. 4.

Висновки

Результати дослідження свідчать про вищу імовірність депресії та нижчу адаптацію хворих до стресу при метаболічному синдромі порівняно з психоендокринним синдромом. Виявлено вірогідно значущі відмінності за двома субшкалами опитувальника якості життя: соматичною та психологічною.

Література

- Белкин А.И., Лакуста В.Н. Биологическая терапия психических заболеваний / Под ред. В.В. Ковалева.— Кишинев: Штиница, 1983.— 216 с.
- Водольянова Н.Е. Психодиагностика стресса.— СПб: Питер, 2009.— 336 с.
- Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Исторические аспекты и современный этап развития психонейроэндокринологии // Совр. пробл. психиатр. эндокринологии.— М., 2004.— С. 6—22.
- Психосоматическая медицина: Руководство для врачей / Под ред. П.И. Сидорова.— М.: МЕДпрессинформ, 2006.— 568 с.
- Руководство по психиатрии в 2 томах / Под ред. А.С. Тиганова.— М.: Медицина, 1999.— Т. 1.— С. 467.
- American Diabetes Association. [Электронный ресурс] — Режим доступа 27.11.2011г. <http://www.diabetes.org/>.
- American Diabetes Association. [Электронный ресурс] — Режим доступа 27.11.2011г. [Diabetes&client=default_frontend&sort=date%3AD%3A%3Ad1&entqr=0&oe=UTF-8&ie=UTF-8&ud=1&proxystylesheet=default_frontend&output=xml_no_dtd&q=metabolic+syndrome](http://google.diabetes.org/search?site=Diabetes&client=default_frontend&sort=date%3AD%3A%3Ad1&entqr=0&oe=UTF-8&ie=UTF-8&ud=1&proxystylesheet=default_frontend&output=xml_no_dtd&q=metabolic+syndrome)
- Beck A.T., Ward C.H. et al. An Inventory for Measuring Depression // Arch. Gen. Psych.— 1961.— Vol. 4.— P. 14.
- Everson-Rose S.A. et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife // Diabetes Care.— 2004.— Vol. 27.— P. 2856—2862.
- Greenwood D.C., Muir K.R., Packham C.J., Madeley R.J. Coronary heart disease: a review of the role of psychosocial stress and social support // J. Pub. Health Med.— 1996.— Vol. 18.— P. 221—231.
- Hess. Z. et al. Metabolic syndrome and latent depression in the population sample // Casopis Lekarů Ceskych.— 2004.— Vol. 143.— P. 840—844.
- Lemyre L., Tessier R. et al. Psychological Stress Measurement (PSM).— Université Laval.— 1991.
- Pallant J. SPSS Survival Manual.— 4th ed.— 2010.— 345 p.

Е.Ю. ЖАБЕНКО

Особенности психических и психосоматических расстройств при психоэндокринном и метаболическом синдромах

Цель — изучить психические и психосоматические признаки, аффективную сферу, особенности стрессовых расстройств и уровень качества жизни при метаболическом и психоэндокринном синдроме.

Материалы и методы. Проведено обследование 142 больных, которые находились на лечении в психоневрологическом, эндокринном, кардиологическом и гинекологическом отделениях дорожных клинических больниц № 1 и № 2 ст. Киев. Сформировано две сопоставимые группы: первая ($n = 74$) — пациенты с эндокринными органическими нарушениями (церебрально-гипофизарные или гипоталамо-гипофизарные заболевания, в патогенезе которых ведущим звеном является поражение мозга или заболевания периферических эндокринных желез), вторая ($n = 68$) — с метаболическим синдромом без эндокринной патологии за исключением сахарного диабета 2 типа. В работе использованы общие социодемографические показатели. Исследованы биохимические показатели крови: уровень холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, глюкозы натощак. Измеряли рост и массу тела, для каждого пациента рассчитывали индекс массы тела. Для оценки психологического состояния применяли шкалу депрессии Бека, опросник качества жизни, шкалу психологического стресса PSM-25.

Результаты. Установлено, что частота психопатологических феноменов депрессии при психоэндокринном синдроме составляла 12,2 %, а при метаболическом — 26,5 % ($p = 0,05$), стрессовых расстройств — соответственно 9,5 и 26,5 % ($p = 0,015$). Группы психоэндокринного и метаболического синдромов не отличались по общему баллу качества жизни (среднее значение соответственно $(81,42 \pm 15,26)$ и $(79,00 \pm 14,14)$ балла; $p = 0,388$).

Выводы. При метаболическом синдроме по сравнению с психоэндокринным вероятность депрессии выше, а адаптация к стрессу — ниже. Выявлены достоверно значимые различия по двум субшкалам: соматической и психологической.

Ключевые слова: метаболический синдром, психоэндокринный синдром, депрессия, стресс, качество жизни.

O.Yu. ZHABENKO

Mental and psychosomatic disorders among people with psychoendocrine and metabolic syndromes

The aim – to evaluate the mental and psychosomatic symptoms, affective disorders, stress-related disorders and quality of life among patients with metabolic and psychoendocrine syndromes.

Methods and subjects. A total of 142 patients took part in the study. Patients were recruited from psychoneurology, endocrinology, cardiology and gynecology departments in Railway Clinical Hospital N 1 and N 2, station Kiev. Patients distributed into 2 groups. The first group consists of 74 patients with endocrine pathology (cerebro-hypophyseal and hypothalamohypophysial pathology with pathogenesis of brain injury or endocrine system disorder). These condgroup consists of 68 patients with metabolic syndrome with outendocrine pathology. Socio-demographic data, biochemical parameters of blood, height, weight, body mass index were evaluated. Individuals were assessed with BDI, quality of life questionnaire, PSM-25.

Results. 12.2 % of patients with psychoendocrine syndrome and 26.5 % patients with metabolic syndrome had symptoms of depression ($p = 0.05$). 9.5 % of patients with psychoendocrine syndrome and 26.5 % patients with metabolic syndrome had stress disorder ($p = 0.015$). The total score of quality of life among patients with psychoendocrine syndrome (mean 81.42 ± 15.26) and patients with metabolic syndrome (mean 79.00 ± 14.14) did not differ ($p = 0.388$).

Conclusions. The results evidence a higher likelihood of depression and poor adaptation to stress among patients with metabolic syndrome, compared to individuals with psychoendocrine syndrome. It was shown the redistribution of quality of life among individuals with the metabolic syndrome and psychoendocrine syndrome. There were significant differences by two scales: somatic and psychological.

Key words: metabolic syndrome, psychoendocrine syndrome, depression, stress, quality of life.



Б.В. ЗАДОРОВЖНА

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького

Клініко-біохімічні зіставлення при психоорганічному синдромі у віддалений період черепно-мозкової травми

Мета — вивчити особливості патогенезу психоорганічного синдрому у віддалений період черепно-мозкової травми (ЧМТ) шляхом зіставлення результатів клініко-неврологічного обстеження пацієнтів з травматичною хворобою головного мозку (ТХГМ), а також дослідження гомеостазу нуклеїнових кислот і нуклеаз, рівня ендогенної інтоксикації та обміну оксиду азоту.

Матеріали і методи. В основу роботи покладено дані клініко-параклінічного обстеження 20 пацієнтів у віддалений період ЧМТ, у яких у клінічній картині ТХГМ домінував психоорганічний синдром.

Результати. Крім клінічних виявів захворювання, у пацієнтів з ТХГМ відзначено порушення гомеостазу нуклеїнових кислот і нуклеаз, ендогенна інтоксикація. Порушень процесів обміну оксиду азоту не спостерігали.

Висновки. При домінуванні в клінічній картині ТХГМ психоорганічного синдрому, крім клінічних виявів захворювання, наявні порушення гомеостазу нуклеїнових кислот і нуклеаз, ендогенна інтоксикація та відсутні порушення в процесах обміну оксиду азоту.

Ключові слова: віддалений період черепно-мозкової травми, психоорганічний синдром, нуклеїнові кислоти, нуклеази, перекисне окиснення ліпідів, молекули середньої маси, оксид азоту.

Узагальній структурі травматизму на частку черепно-мозкової травми (ЧМТ) припадає 30—50 %, а серед причин інвалідності населення внаслідок усіх травм ЧМТ посідає перше місце (25—30 % випадків) [9, 10, 12].

У частини пацієнтів захворювання має прогресивний перебіг з формуванням у віддалений період ЧМТ морфофункціональних змін, які виявляються різними клініко-неврологічними синдромами [4—6, 14, 16]. Так, у країнах Західної Європи та США приблизно третина пацієнтів, які перенесли ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості звільняються з посад або змінюють вид діяльності у зв'язку з розвитком стійкого когнітивного дефіциту у проміжний та віддалений період захворювання [17].

Розвиток посттравматичного когнітивного дефіциту поряд з психічними розладами є найчастішим ускладненням ЧМТ, навіть за відсутності інших видів неврологічного дефіциту.

Проблемі діагностики та лікування ранніх посттравматичних когнітивних розладів приділяли недостатньо уваги. Нині немає чітких діагностичних

критеріїв для виявлення ранньої посттравматичної когнітивної дисфункції. Крім розробки адаптованих шкал нейропсихологічної діагностики, триває пошук біохімічних маркерів розвитку когнітивного дефіциту, які б дали змогу об'єктивізувати проведення діагностичного пошуку.

Мета роботи — вивчити особливості патогенезу психоорганічного синдрому у віддалений період ЧМТ шляхом зіставлення результатів клініко-неврологічного обстеження пацієнтів з травматичною хворобою головного мозку, а також дослідження гомеостазу нуклеїнових кислот і нуклеаз, рівня ендогенної інтоксикації та обміну оксиду азоту.

Матеріали і методи

У віддалений період ЧМТ проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 20 пацієнтів, у яких у клінічній картині травматичної хвороби головного мозку (ТХГМ) домінував психоорганічний синдром. Факт перенесеної травми, її тяжкість і характер визначали на підставі вивчення анамнезу і медичних даних лікувальних закладів, в яких

хворі перебували в гострій період травми. Тяжкість травми оцінювали відповідно до прийнятої в Україні класифікації черепно-мозкових травм [9]. Середній вік хворих становив $(40,00 \pm 0,64)$ року. Групу контролю I склали 22 практично здорові особи (середній вік — $(38,27 \pm 1,81)$ року), групу контролю II — 20 осіб (середній вік — $(39,60 \pm 2,10)$ року), які перенесли ЧМТ, але не мали жодних виявів порушення функції мозку. Хворих обстежували, починаючи з 6 міс з моменту отримання травми і впродовж понад 20 років, що дало змогу охопити практично весь резидуальний період перебігу ТХГМ.

Кров для дослідження брали з ліктьової вени натще. Вміст нуклеїнових кислот у сироватці крові визначали методом, запропонованим Р.Г. Цанаєвим та Г.Г. Марковим [13], активність нуклеаз сироватки крові — модифікованими спектрофотометричними мікрометодами В.М. Коновець і А.П. Левицького [7]. Для кількісної оцінки одержані результати виражали в міліодинах на мілілітр. Рівень продуктів ПОЛ у сироватці венозної крові досліджували спектрофотометричним методом Р.А. Тімірбулатова і Є.І. Селезньова [11]. Для кількісної оцінки отриманих результатів використовували величину оптичної густини (ум. од.). Вміст молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові визначали скринінговим методом Н.І. Габріелян та В.І. Ліпатової [2], L-аргініну в сироватці крові — фотометричним методом, в основу якого покладено реакцію α -нафтолу з гіпобромідним реактивом [1]. Пробу сечі забирали з ранкової порції. Вміст нітратів визначали методом П.П. Голікова і співавт. [3].

Результати та обговорення

Психоорганічний синдром характеризувався стійкими порушеннями психічних процесів: пам'яті, уваги, мислення, розладами емоційно-вольової сфери. У клінічній картині виявлено різні його варі-

анти: амнестичний, апатичний, астенічний, ейфоричний. З урахуванням відповідної симптоматики у двох хворих діагностовано деменцію.

У половини хворих з психоорганічним синдромом давність травми становила 1—5 років, у 25 % випадків — 5—10 років, у 5 % — понад 10 років. Частки потерпілих з давністю травми до 1 року та від 10 до 20 років — по 10 %.

Психоорганічний синдром домінував у клінічній картині ТХГМ хворих після перенесеної тяжкої (60,0 %) та середньотяжкої (40,0 %) ЧМТ.

Переважали хворі віком від 30 до 49 років (35 %), менше було пацієнтів віком до 30 років (25 %) і з однаковою частотою (по 20 %) реєстрували постраждалих віком 40—49 років і понад 50 років.

Психоорганічний синдром у клінічній картині ТХГМ найчастіше поєднувався з кірково-вогнищевим (85 %), рідше — з ліквородинамічним (35 %) синдромом і з однаковою частотою (30 %) — з післятравматичною епілепсією та вегетосудинною дистонією.

Результати дослідження вмісту нуклеїнових кислот, МСМ, L-аргініну, активності нуклеаз, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові та рівня нітратів наведено в таблиці.

У хворих з психоорганічним синдромом вміст ДНК у сироватці крові достовірно ($p < 0,05$) перевищував такий у осіб I та II контрольних груп (у 2,2 та 2,1 разу відповідно). Кількість РНК у периферичній крові хворих також вірогідно ($p < 0,05$) зростала порівняно з показниками I (у 1,6 разу) і II (у 1,5 разу) контрольних груп, що, на нашу думку, зумовлено безпосереднім пошкодженням мозкової тканини при тяжчій травмі.

Ми виявили вірогідне зростання активності всіх нуклеаз у сироватці венозної крові у хворих з психоорганічним синдромом порівняно з групами контролю. Так, активність лужних нуклеаз (ДНКазі і РНКазі) була достовірно вищою ($p < 0,05$), ніж від-

Т а б л и ц я

Вміст ДНК, РНК, нуклеїнових кислот, МСМ, L-аргініну, активності ПОЛ у венозній крові та нітратів у сечі хворих із психоорганічним синдромом у віддалений період ЧМТ та осіб груп контролю

Показник	Хворі з психоорганічним синдромом	Контроль I	Контроль II
ДНК, мг/л	$7,90 \pm 0,51^*$	$3,63 \pm 0,15$	$3,69 \pm 0,19$
РНК, мг/л	$682,0 \pm 27,7^*$	$423,6 \pm 15,8$	$462,7 \pm 19,2$
Лужна ДНКазі, мО/мл	$26,66 \pm 0,42^*$	$14,81 \pm 0,84$	$14,89 \pm 0,17$
Лужна РНКазі, мО/мл	$25,06 \pm 0,50^*$	$12,59 \pm 0,96$	$12,77 \pm 0,10$
Кисла ДНКазі, мО/мл	$25,30 \pm 0,66^*$	$13,19 \pm 0,71$	$12,44 \pm 0,13$
Кисла РНКазі, мО/мл	$23,02 \pm 0,63^*$	$14,60 \pm 0,81$	$14,79 \pm 0,26$
ПОЛ, ум. од.	$0,188 \pm 0,014^*$	$0,065 \pm 0,006$	$0,067 \pm 0,003$
МСМ, ум. од.	$0,589 \pm 0,024^*$	$0,281 \pm 0,031$	$0,282 \pm 0,026$
L-аргінін, мкг/мл	$17,73 \pm 0,77$	$19,15 \pm 0,52$	$19,19 \pm 0,29$
Нітрати, мкмоль/л	$1,213 \pm 0,362$	$0,595 \pm 0,049$	$0,611 \pm 0,039$

* Вірогідна ($p < 0,05$) різниця порівняно з групами контролю I та II.

повідні показники I та II контрольних груп (у 1,8 і 2,0 рази відповідно; $p < 0,05$), а активність кислих ДНКазі і РНКазі — у 1,9 і 1,6 та у 2,0 і 1,6 рази відповідно ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать, що у сироватці крові хворих з психоорганічним синдромом має місце висока активність ПОЛ, яка у 2,9 і 2,8 рази перевищувала показники I і II груп контролю відповідно ($p < 0,05$).

Визначення вмісту МСМ у крові хворих з психоорганічним синдромом засвідчило вірогідне ($p < 0,05$) збільшення порівняно з обома контрольними групами (у 2,1 рази). Рівень L-аргініну не відрізнявся від відповідних показників груп контролю ($p > 0,05$).

У хворих із психоорганічним синдромом спостерігали тенденцію до підвищення вмісту нітратів у сечі, яка була невірогідною щодо обох груп контролю ($p > 0,05$).

Збільшення вмісту ДНК і РНК у сироватці периферичної крові хворих із психоорганічним синдромом свідчить про пошкодження не лише тіла нейрона, а і його ядра, оскільки відомо, що ДНК міститься в ядрі клітини. Очевидно, це пов'язано з тим, що зазначений синдром є віддаленим наслідком середньотяжкої чи тяжкої ЧМТ. Отже, збільшення рівня ДНК у сироватці крові вказує на пряму залежність домінуючого посттравматичного синдрому від тяжкості перенесеної травми мозку. Унаслідок травматичного ушкодження головного мозку запускається каскад деструктивних процесів руйнації нейронів, який триває і після гострого клінічного періоду захворювання та призводить до виникнення ТХГМ.

Відомо, що нуклеази є ферментами, без яких неможливий клітинний обмін нуклеїнових кислот, оскільки вони беруть участь як у розпаді останніх, так і в їхньому синтезі, що і пояснює, на нашу думку, динаміку їхньої активності. Можна припустити, що виявлене нами зростання активності нуклеаз у сироватці венозної крові у хворих з посттравматичними синдромами може свідчити про постійні репаративні процеси нейронального оновлення головного мозку внаслідок підвищення руйнації його клітин у відповідь на дію пошкоджувальних факторів. Отримані дані свідчать, що активність нуклеаз у сироватці венозної крові збільшується пропорційно до тяжкості перебігу ТХГМ і залежить від вираженості домінуючого посттравматичного синдрому.

Значне підвищення інтенсивності вільнорадикального окиснення може відігравати важливу роль у патогенезі деструктивних процесів і розвитку синдрому ендогенної інтоксикації при виникненні посттравматичних синдромів. Активація ПОЛ і

накопичення проміжних продуктів обміну в клітинних мембранах спричиняють зміну ліпідобілкової взаємодії в них з подальшим порушенням процесів проникності і виходом продуктів метаболізму в екстрацелюлярний матрикс. Унаслідок зазначених процесів спостерігається прогресуючий розвиток поліорганної недостатності, що замикає порочне коло ендотоксикозу. Ендогенна інтоксикація є вираженішою у хворих з наслідками середньотяжких і тяжких ЧМТ за наявності виражених органічних уражень мозку, що істотно обтяжує перебіг посттравматичних синдромів.

Таким чином, є перспективним використання показників ПОЛ як одного з критеріїв визначення тяжкості домінуючого посттравматичного синдрому. Це має важливе значення у тих випадках, коли потрібно доповнити схему базисної симптоматичної терапії хворих з ТХГМ засобами корекції окиснювального гомеостазу.

Значний підйом рівня МСМ при психоорганічному синдромі підтверджує наявність процесів деструкції в тканинах мозку цих хворих. Отримані нами дані свідчать про наявність у всіх хворих з ТХГМ прогресуючих метаболічних порушень. Наші дані збігаються з даними інших авторів, які довели, що за ступенем вираженості синдрому ендогенної інтоксикації можна судити про тяжкість основного захворювання та прогнозувати його перебіг [8, 15].

Концентрація МСМ у плазмі крові є індикатором глибини і зворотності травматичної ендогенної інтоксикації, а вивчення цього показника у динаміці ТХГМ дасть змогу намітити шляхи корекції, скласти об'єктивний прогноз. Дослідження МСМ як показників ендогенної інтоксикації дасть змогу отримати додаткову інформацію про характер метаболічних порушень та об'єктивно оцінити ступінь тяжкості ТХГМ.

Висновки

При домінуванні в клінічній картині ТХГМ психоорганічного синдрому, крім клінічних виявів захворювання, наявні порушення гомеостазу нуклеїнових кислот і нуклеаз, ендогенна інтоксикація та відсутні порушення в процесах обміну оксиду азоту.

Сподіваємося, що використання наведених алгоритмів діагностики психоорганічного синдрому віддаленого періоду ЧМТ допоможе клініцистам встановити діагноз, а отже, і провести патогенетичну терапію з урахуванням клініко-біохімічних особливостей пацієнтів.

Література

1. Времеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии.— К.: Здоров'я, 1988.— 198 с.
2. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул и крови для диагностики нефрологич-

ческих заболеваний у детей // Лаб. дело.— 1993.— № 3.— С. 138—140.

3. Голиков П.П., Матвеев С.Б., Пахомова Г.В. и др. Динамика экскреции конечного продукта оксида азота нитрата с мочой при перитоните // Клини. и лаб. диагностика.— 1999.— № 9.— С. 17—18.

4. Дамулин И.В. Умеренные когнитивные расстройства: некоторые патогенетические, клинические и терапевтические аспекты // Consilium Medicum.— 2008.— № 2.— <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/neurology/article/17562>.
5. Заваденко Н.Н., Гузилова Л.С. Последствия закрытой черепно-мозговой травмы и эффективность пирацетама в их лечении у подростков // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2008.— № 3.— С. 43—48.
6. Зозуля І.С., Бондар Т.С. Особливості реабілітації хворих з психоемоційними розладами в динаміці стресу головного мозку // Укр. мед. часопис.— 2005.— № 3 (47).— С. 57—59.
7. Коновец В.М., Левицкий А.П. Щелочная и кислая рибонуклеаза людей разного возраста // Укр. биохим. журн.— 1973.— № 4.— С. 21—22.
8. Корякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений // Клин. и лаб. диагностика.— 2004.— № 3.— С. 3—8.
9. Педаченко Є.Г., Шлапак І.П., Гук А.П., Пилипенко М.М. Черепно-мозгова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: навч.-метод. посібник.— К.: Варта, 2007.— 312 с.
10. Соколова Л.И., Хонда А.Н. Неврологические аспекты закрытой черепно-мозговой травмы // Укр. неврол. журн.— 2006.— № 1.— С. 76—85.
11. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело.— 1981.— № 4.— С. 209—211.
12. Ткачов А.В. Астенічний синдром у клінічній картині перебігу гострого періоду стресу головного мозку в динаміці комплексного лікування з використанням ноотропних засобів // Лікарська справа.— 2008.— № 3—4.— С. 88—93.
13. Цанаев Р.Г., Марков Г.Г. К вопросу о количественном спектрофотометрическом определении нуклеиновых кислот // Биохимия.— 1960.— Т. 25, № 1.— С. 151—159.
14. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн.— 2006.— Приложение № 1.— С. 4—12.
15. Clark W.R., Winchester J.F. Middle molecules and small-molecular-weight proteins in ESRD: Properties and strategies for their removal // Adv. Ren. Replace Ther.— 2003.— Vol. 10, N 4.— P. 270—278.
16. Nioqi S.N., Mukherjee P., Gajar J. et al. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury // Brain.— 2008.— Vol. 31.— P. 3209—3221.
17. Rapoport M.J., McCullagh S., Shammi P. et al. Cognitive impairment associated with major depression following mild and moderate traumatic brain injury // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosciences.— 2005.— Vol. 17.— P. 61—65.

В.В. ЗАДОРЖНАЯ

Клинико-биохимические сопоставления при психоорганическом синдроме в отдаленный период черепно-мозговой травмы

Цель — изучить особенности патогенеза психоорганического синдрома в отдаленный период черепно-мозговой травмы (ЧМТ) путем сопоставления с результатами клинико-неврологического обследования пациентов с травматической болезнью головного мозга (ТБГМ), а также исследования гомеостаза нуклеиновых кислот и нуклеаз, уровня эндогенной интоксикации и обмена оксида азота.

Материалы и методы. В основу работы положены данные клинико-параclinical обследования 20 пациентов с отдаленными последствиями черепно-мозговой травмы, у которых в клинической картине ТБГМ доминировал психоорганический синдром.

Результаты. Наряду с клиническими проявлениями болезни у пациентов с ТБГМ отмечены нарушения гомеостаза нуклеиновых кислот и нуклеаз, эндогенная интоксикация. Нарушений в процессах обмена оксида азота не было.

Выводы. При доминирующем в клинической картине ТБГМ психоорганическом синдроме, наряду с клиническими проявлениями заболевания, имеются нарушения гомеостаза нуклеиновых кислот и нуклеаз, эндогенная интоксикация и отсутствуют нарушения процессов обмена оксида азота.

Ключевые слова: отдаленный период черепно-мозговой травмы, психоорганический синдром, нуклеиновые кислоты, нуклеазы, перекисное окисление липидов, молекулы средней массы, оксид азота.

B.V. ZADOROZHNA

Clinical and biochemical correlates in patients with psychoorganic syndrome in the remote period of craniocerebral trauma

The aim – to study peculiarities of psychoorganic syndrome pathogenesis in the remote period of craniocerebral trauma on the basis of analysis clinical and neurological evaluation of patients with posttraumatic brain disorder and investigation of homeostasis of nucleic acids, nucleases, middle mass molecules and nitric oxide metabolism.

Methods and subjects. Data of clinical and paraclinical examination of 20 patients in the remote period of craniocerebral trauma with dominant psycho-organic syndrome were under the study.

Results. Clinical signs of the disease are accompanied with disturbances of homeostasis of nucleic acids and nucleases, endogenous intoxication and absence of changes in the nitric oxide metabolism.

Conclusions. In the clinical picture of psycho-organic syndrome, along with clinical signs of disease, disturbances in homeostasis of nucleic acids and nucleases, endogenous intoxication and absence of changes in the nitric oxide metabolism were revealed. The nitric oxide metabolism disorders were not evidenced.

Key words: remote period of craniocerebral trauma, psychoorganic syndrome, nucleic acids, nucleases, lipid peroxidation, middle mass molecules, nitric oxide.



С.В. ВЛАСЕНКО¹,
Г.М. КУШНИР², В.И. БИЛЬЦУК¹

¹Евпаторийский центральный детский клинический санаторий Министерства обороны Украины

²ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь

Новые подходы в клинко-инструментальной диагностике структурных изменений мышечной ткани у больных с врожденными аномалиями развития спинного мозга

Цель — изучить информативность ультразвукового исследования мышц для характеристики структурных изменений у больных с врожденными аномалиями развития спинного мозга.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинко-неврологическое обследование 17 детей с нижним вялым парапарезом вследствие аномалии развития поясничного утолщения спинного мозга и 40 здоровых детей. Данные клинического обследования были дополнены электромиографией и ультразвуковым исследованием мышц.

Результаты. В группе больных выявлены грубые структурно-функциональные изменения мышц. Данные ультразвукового и электромиографического исследований коррелируют между собой. Полученные с помощью разработанного метода компьютерной оценки тяжести перерождения мышц показатели в группе больных детей достоверно отличаются от аналогичных показателей в группе здоровых детей.

Выводы. Внедрение в практику ультразвукового метода исследования мышц позволит значительно расширить лечебно-диагностические возможности врачей, занимающихся проблемами реабилитации.

Ключевые слова: миелодисплазия, ультразвуковое исследование, электромиография, структура мышц.

Признаки перерождения мышечной ткани у больных с врожденными аномалиями сегментарных структур спинного мозга — одно из ведущих проявлений двигательных нарушений в клинике данных состояний. Существующие электромиографические и гистологические методы диагностики позволяют с достаточно высокой степенью достоверности верифицировать диагноз [1, 5, 6]. Однако проведение данных исследований имеет определенные ограничения. Гистологические методы исследования мышц являются инвазивными, дорогостоящими, требующими наличия сложной аппаратуры, длительного процесса обработки материала. Игольчатая, или стимуляционная, электромиография (ЭМГ), помимо наличия специальной аппаратуры, требует выполнения больными точных движений и сопровождается болевыми ощущениями, что значительно ограничивает применение метода в детской практике, особенно у детей раннего возраста.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) мышц является неинвазивным методом с отсутствием лучевой нагрузки, доступным, относительно низкой стоимости при достаточно высоких информативности, чувствительности и специфичности. Небольшая продолжительность исследования и возможность неограниченного повторения и проведения в режиме реального времени динамических проб, лечебно-диагностических процедур позволяют использовать данный метод в ежедневной практике неврологов, ортопедов, реабилитологов. Все результаты исследований можно архивировать в памяти аппарата и в последующем использовать для оценки динамики состояния под воздействием того или иного метода лечения. Миография и сонография мышц являются дополняющими друг друга методиками. ЭМГ позволяет оценить функцию мышц и их двигательную иннервацию, УЗИ визуализирует структуру конкретной мышцы или ее

участка. Достоинствами УЗИ являются высокая информативность, достоверность, небольшая нагрузка для пациента, оптимальное соотношение стоимости исследования и трудозатрат и объема и качества информации [2—4, 7—9]. Таким образом, использование УЗИ может значительно упростить диагностический процесс и разработку тактики реабилитационных мероприятий.

Цель исследования — изучить информативность ультразвукового исследования мышц для характеристики структурных изменений у больных с врожденными аномалиями развития спинного мозга.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 17 детей (первая группа), рожденных с аномалией развития центральной нервной системы: спинномозговой грыжей пояснично-крестцовой локализации. Контрольную (вторую) группу составили 40 благополучных детей без неврологической патологии, проходивших курс санаторно-курортной реабилитации по поводу частых простудных заболеваний, ЛОР-патологии в стадии ремиссии. Больные второй группы не принимали постоянно специфических препаратов, в том числе гормонального ряда. Средний возраст детей составил $(8,9 \pm 6,33)$ года.

Всем пациентам основной и контрольной групп проводили клиничко-неврологическое обследование. Степень выраженности пареза оценивали по общепринятой 5-балльной шкале.

Поверхностную электромиографию проводили по стандартной методике с наложением накожных хлор-серебряных металлических электродов с помощью 4-канального компьютерного электромиографа «Нейромиан» фирмы «Медиком» (Россия). Скорость развертки экрана составляла 50—300 мс на одно деление экрана, чувствительность — от 100 до 1000 мкВ, фильтр частот — 10—2000 Гц. Глобальную ЭМГ икроножной мышцы бедра осуществляли в состоянии покоя и при выполнении произвольных движений. Исследовали количественные показатели, полученные методом автоматического анализа электромиографической кривой. Анализировали максимальную амплитуду биоэлектрических колебаний (A_{\max}) и частоту колебаний (χ_{\max}), развиваемых мышцей при произвольном сокращении. Изучали турн-амплитудные характеристики: $\chi_{\text{турн}}$ — частота прошедших через изолинию сигналов от 100 мкВ и более, $A_{\text{турн}}$ — средняя амплитуда турнов. Оценивали моторную скорость проведения импульса, параметры М-ответа при стимуляции *n. tibialis*.

Всем больным проводили УЗИ икроножной мышцы. Аппаратное обеспечение: УЗС «SSD-1700» (Аюка, Япония). Для оценки состояния скелетных мышц использовали линейные датчики с частотой 5,0—7,5 МГц. Пациент находился в горизонтальном положении, лежа на животе в состоянии рас-

слабления. Датчик располагали поперек мышечного волокна в проксимальном отделе исследуемой мышцы. Исследование выполняли симметрично на обеих конечностях. Угол сканирования — 90°. Положение датчика соотносили с видимыми или пальпируемыми постоянными координатами.

Описание сонограммы включало визуальную оценку структуры мышцы (исчерченность, гомогенность), локализацию и тип изменений (воспалительные изменения, оссификаты, генерализованные или локальные, гомогенные, симметричные или нет), наличие фасцикуляций. Проводили дополнительный компьютерный анализ отдельных стандартных сегментов полученных ультразвуковых изображений с целью количественной характеристики сохранности мышечной структуры (патент № 61005). В ультразвуковом изображении в толще мышцы автоматически выбирали прямоугольник размером 2×4 см. На этом участке вычисляли площадь гипо(мышечная ткань)- и гиперэхогенных (соединительнотканые структуры) участков, толщину самой широкой соединительнотканной прослойки. Разработана оригинальная программа вычисления толщины фасциального футляра, соединительнотканного индекса.

На основании полученных данных делали заключение о степени перерождения конкретной мышцы.

Результаты и обсуждение

У пациентов контрольной группы мышечная сила составляла не менее 5 баллов. Для ультразвуковой картины характерно следующее: мышечная ткань — эхонегативна и не является препятствием для прохождения ультразвуковой волны. Скелетные мышцы в норме имеют фиброзно-адипозную сетку между мышечными волокнами и их пучками, которые при продольном сканировании проявляются эхогенными линиями. Фасции, разделяющие мышцы, проявляются гиперэхогенными линейными структурами. У детей контрольной группы все мышцы имели примерно одинаковую эхоструктуру; на гипоэхогенном фоне выделялись тонкие эхогенные полоски, расположенные в каждой мышце в определенном направлении, обычно — параллельные ее длинной оси и лучше видимые на продольных срезах. Происхождение этих сигналов связано с соединительноткаными перимизиальными септами. На поперечных срезах мышцы имели округлый вид, как и их внутренние гиперэхогенные структуры. Эхогенность сокращенных мышц была несколько меньшей, чем у мышц, находящихся в состоянии расслабления. В состоянии покоя сокращений мышечных волокон не зафиксировано. Структура всех обследованных мышц не имела возрастных и половых различий (рис. 1).

Для больных с врожденными аномалиями ЦНС на уровне поясничного утолщения спинного мозга (врожденная спинномозговая грыжа) в клиничес-



Рис. 1. Сонограма головки ікроножної м'язи здорового дитини



Рис. 2. Сонограма головки ікроножної м'язи дитини з нижнім вялим парапарезом внаслідок вродженої аномалії ЦНС

кой картині був характерен вялий нижній парапарез. Сухожильні рефлекси не викликалися, помічено порушення всіх видів чутливості по провідниковому типу. М'язова сила була значно зменшена (від глибокого пареза до плегії) і в середньому складала $(1,06 \pm 0,16)$ балла ($p < 0,01$, порівняно з показателями контрольної групи). Дані сонограмм в першій групі хворих свідчили про значні зміни структури досліджуваних м'язів. М'язова тканина була однорідною, з рівномірним ущільненням і значним збільшенням рівня ехогенності. Відсутній характерний рисунок исчерченості, що свідчило про деструкцію тканини. Скорочення м'язу при спробі виконання активних рухів не візуалізувалися. В стані спокою непроизвольних скорочень також не виявлено (рис. 2).

Результати комп'ютерного аналізу сонограмм представлені в табл. 1.

Достовірне різниця показувачів, що характеризують структуру м'язів, за даними комп'ютерного аналізу сонограмм з допомогою розробленої програми, між групами підтверджено результатами електроміографічного дослідження. Для групи хворих дітей було характерно зниження амплітуди М-відповіді при стимуляції *n. tibialis* (рис. 3).

Таблиця 1
Результати УЗІ ікроножної м'язи ($M \pm m$)

Група	Товщина фасціального футляра	Соединительнотканний індекс
I (n = 17)	$14,17 \pm 0,61$	$1,97 \pm 0,13$
II (n = 40)	$9,53 \pm 0,28^*$	$3,21 \pm 0,11^*$

* Достовірність відмінностей між групами ($p < 0,01$).

При проведенні дослідження поверхневими електродами координаційні (реципрокні) відношення виявилися порушеними. В період після дії біоелектричної активності м'язів не підвищувалася. Виявлені значні порушення біоелектричної активності м'язів (рис. 4).

Амплітудно-частотні характеристики м'язів за даними ЕМГ-дослідження представлені в табл. 2.

Результати ЕМГ-дослідження достовірно підтверджують явища значного зміни функціональної активності м'язів. Це з урахуванням даних клінічного і ультразвукового дослідження

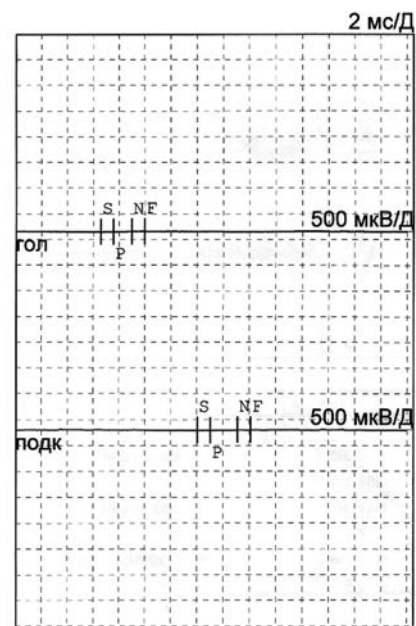


Рис. 3. М-відповідь при стимуляції *n. tibialis* у дитини з нижнім вялим парапарезом внаслідок вродженої аномалії ЦНС: гол — голень; подк — подколінна область

Таблиця 2

Амплитудно-частотные характеристики мышц по данным ЭМГ-исследования икроножной мышцы ($M \pm m$)

Группа	A_{\max} , мкВ	χ_{\max} , с ⁻¹	$A_{\text{турн}}$, мкВ	$\chi_{\text{турн}}$, с ⁻¹
I (n = 17)	315,79 ± 78,49	46,59 ± 10,89	104,18 ± 0,82	37,33 ± 0,17
II (n = 40)	1689,2 ± 157,74*	234,65 ± 8,09	293,35 ± 10,14*	488,3 ± 44,26*

* Достоверность отличий между группами ($p < 0,01$).

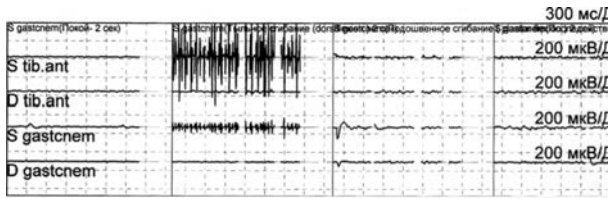


Рис. 4. Биоэлектрическая активность мышц голени у ребенка с нижним вялым парапарезом при проведении функциональных проб

вания свидетельствует о значительной структурной ее перестройке (перерождении).

Таким образом, УЗИ мышц позволяет достоверно характеризовать явления перерождения ткани. Учитывая экономические и другие преимущества данного метода по сравнению с электромиографическими, гистологическими методами диагностики, данное исследование можно использовать в повседневной медицинской практике с диагностической целью, поскольку разработка тактики реабилитационных мероприятий у больных с патологией ЦНС, особенно в отношении восстановления движений, напрямую зависит от сохранности мышц.

Наличие признаков необратимых изменений в мышцах является показанием к проведению ортопедической коррекции двигательных нарушений (хирургические вмешательства в виде удлинения мышц, сухожилий, пересадок мышц и др.). Если выявлена относительная сохранность структуры мышц, то терапевтическая тактика должна носить

стимулирующий характер, направленный на улучшение микроциркуляции, трофики ткани, восстановление активных движений.

Таким образом, широкое использование в практике УЗИ мышц позволит значительно расширить лечебно-диагностические возможности врачей, занимающихся проблемами реабилитации, оптимизировать всю систему реабилитационных мероприятий с точки зрения их воздействия на нервно-мышечный аппарат, сформировать патогенетически адекватную систему воздействий на длительный период.

Выводы

В результате проведенного УЗИ мышц у больных с нижним вялым парапарезом вследствие аномалии развития спинного мозга выявлены значительные изменения ткани, свидетельствующие о ее перерождении.

Патологические изменения в мышцах, выявленные с помощью УЗИ, соответствуют данным, полученным с помощью ЭМГ.

Учитывая, что УЗИ является доступным методом, с относительно низкой стоимостью при достаточно высокой информативности, чувствительности и специфичности, его можно активно использовать в повседневной медицинской практике с диагностической целью.

Решение о проведении того или иного вида лечения должно основываться, кроме результатов стандартного обследования, на данных исследования сохранности мышечной структуры.

Литература

1. Бакарев М.А., Непомнящих Л.М. Типовые структурные реакции скелетных мышц: метаболические повреждения и регенерация // Физиология мышечной деятельности: Тез. докл. Междунар. конф. — М., 2000. — С. 21—23.
2. Зубарев А.Р., Неменова Н.А. Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата у взрослых и детей. — М.: Видар, 2006. — 134 с.
3. Кузьмина М.М., Коряк Ю.А., Черкасов А.Д. Ультразвуковое исследование архитектуры трехглавой мышцы голени человека в условиях *in vivo* // Фундаментал. исслед. — 2008. — № 7. — С. 24—28.
4. Куценко Я.Б., Вовченко А.Я. Миосонография — объективный метод оценки состояния мышечной системы // Соціальна педіатрія і реабілітологія. — К., 2007. — С. 235—241.
5. Мак-Комас А.Дж. Скелетные мышцы. — К.: Олимпийская литература, 2001. — 407 с.
6. Наследственные болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. — М.: Медицина, 1998. — 496 с.
7. МакНелли Ю. Ультразвуковые исследования костно-мышечной системы: Практическое рук-во. — М.: Видар, 2007. — 398 с.
8. Bradley M., O'Donnell P. Atlas of musculoskeletal ultrasound anatomy. — Cambridge University Press, 2002. — 260 p.
9. Maurits N.M., Beenakker E.A.C., van Schaik D.E.C. et al. Muscle ultrasound in children: normal values and application to neuromuscular disorders // Ultrasound in medicine and biology. — 2004. — Vol. 30. — P. 1017—1027.

С.В. ВЛАСЕНКО, Г.М. КУШНІР, В.І. БІЛЬЦУК

Нові підходи в клініко-інструментальній діагностиці структурних змін м'язової тканини у хворих з вродженими аномаліями розвитку спинного мозку

Мета — вивчити інформативність ультразвукового дослідження м'язів для характеристики структурних змін у хворих з вродженими аномаліями розвитку спинного мозку.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 17 дітей з нижнім млявим парапарезом унаслідок аномалії розвитку поперекового потовщення спинного мозку і 40 здорових дітей. Дані клінічного обстеження доповнено електроміографічним та ультразвуковим дослідженням м'язів.

Результати. У групі хворих виявлено грубі структурно-функціональні зміни м'язів. Дані ультразвукового та електроміографічного обстежень корелюють між собою. Отримані за допомогою розробленого методу комп'ютерної оцінки тяжкості переродження м'язів показники у групі хворих дітей достовірно відрізняються від аналогічних показників у групі здорових дітей.

Висновки. Впровадження в практику ультразвукового методу дослідження дасть змогу значно розширити лікувально-діагностичні можливості лікарів, які займаються проблемами реабілітації.

Ключові слова: мієлодисплазія, ультразвукове дослідження, електроміографія, структура м'язів.

S.V. VLASENKO, G.M. KUSHNIR, V. I. BILSHCHUK

New approaches in clinical and instrumental diagnostics of structural changes of a muscular tissue at patients with congenital anomalies of spinal cord development

The aim – to study ultrasonic research self-descriptiveness of muscles for the characteristic of structural changes at patients with congenital anomalies of spinal cord development.

Methods and subjects. Complex clinical-neurologic examination of 17 sick children with the lower languid paraparesis, due to lumbosacral intumescence, and 40 healthy children was carried out. The data of clinical examination has been added with: ultrasonography, and electromyography of muscles.

Results. In group of patients the rough structurally functional changes of muscles were revealed. The received indicators by means of the developed method of a computer estimation of weight of regeneration of muscles authentically differed from similar indicators in group of healthy children.

Conclusions. Thus, introduction in practice of the given method of research will allow to expand considerably medical – diagnostic possibilities of doctors taking up the problems of rehabilitation.

Key words: myelodysplasia, ultrasonography, electromyography, structure of muscles.



В.В. БЕЛОШИЦЬКИЙ

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

Механізм лікувальної дії ізоформи $\epsilon 2$ аполіпопротеїну Е при черепно-мозковій травмі в експерименті

Мета — оцінити ефект ізоформи $\epsilon 2$ аполіпопротеїну Е (апоЕ2), синтез якої у нервовій тканині індуковано методом генної терапії, при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) в експерименті; на підставі даних літератури пояснити механізм її лікувальної дії.

Матеріали і методи. Структурні та функціональні зміни оцінювали у дорослих щурів-самців лінії Вістар на 10-ту добу після тяжкої дифузної ЧМТ, відтвореної на моделі «ударного прискорення» вантажем, який падає. Після ЧМТ комплекс катіонних ліпосом ДОТАП і 25 мкг плазмідного вектора рСМV-ароЕ2 вводили внутрішньошлуночково за допомогою осмотичних помп ALZET. Післятравматичні структурні зміни вивчали гістологічними методами. Неврологічні наслідки травми оцінювали з використанням шкали рухової дисфункції, а когнітивні — у водному лабіринті Мориса.

Результати. Експериментальне дослідження виявило, що ліпосомальна трансфекція геном апоЕ2 чинить протекторний вплив на судинну систему та паренхіму головного мозку, запобігає розвитку зон вторинної дезінтеграції в травмованому мозку при ЧМТ у щурів, а також розвитку післятравматичного функціонального дефіциту.

Висновки. Згідно з даними літератури, можливими механізмами лікувальної дії апоЕ2 при ЧМТ є його вплив на нормалізацію ліпідного компонента нервових клітин, роль у регуляції гліальних реакцій і запальної відповіді ЦНС на травму, антиоксидантні ефекти, участь у регуляції процесів клітинної смерті, вплив на експресію інших генів і регуляція геномної відповіді клітин ЦНС на травму.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, генна терапія, аполіпопротеїн Е, механізм дії.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) посідає одне з перших місць у структурі захворюваності та смертності у всьому світі. Щороку її отримують до 10 млн осіб [7]. В економічно розвинених країнах близько 2 % населення мають ознаки стійких наслідків ЧМТ та інвалідності, зокрема когнітивні, психологічні та психіатричні розлади, неврологічний дефіцит [14].

Поліпшення наслідків ЧМТ стало можливим завдяки успіхам у розвитку інтенсивної терапії, нейрохірургічної техніки та реабілітації. Наступним логічним кроком має стати розробка ефективної фармакотерапії ЧМТ, проте більшість клінічних досліджень у цьому напрямі не отримали бажаних результатів, що може бути зумовлено недостатнім розумінням складного патогенезу ЧМТ [12].

Незважаючи на те, що вплив аполіпопротеїну Е (апоЕ) на перебіг патології ЦНС, у тому числі ЧМТ,

відомий давно, автори літературних оглядів і експериментальних робіт, опублікованих у 2007—2011 рр., наголошують, що точні механізми, за допомогою яких апоЕ обмежує структурні вияви і функціональні наслідки ЧМТ та інших нейродегенеративних захворювань, на сьогоднішній день досліджено недостатньо [3, 5, 9, 13, 15]. Найбільш доведеним поясненням ефектів апоЕ можуть бути впливи на нейрогенез, запальну відповідь, процесинг амілоїду- β і метаболізм нейронів [3].

Роль апоЕ в нормалізації ліпідного балансу в нервовій тканині показано в огляді літератури P.S. Hauser та співавт. (2010) [5]. Автори зазначають, що насиченість тканини головного мозку ліпопротеїнами, які містять апоЕ, свідчить про участь останнього у транспорті та обміні холестеролу в ЦНС. Холестерол необхідний для утворення синап-

сів, формування дендритів, тривалого потенціування та керування ростом аксонів. Холестерол, який потрапив у нейрони в складі апоЕ-вмісних ліпопротеїнів, посилює формування синапсів, стимулюючи біогенез синаптичних везикул та роботу апарату, необхідного для їх вивільнення. Після пошкодження нейрона, його загибелі, травматичного пошкодження головного мозку велика кількість холестеролу втрачається внаслідок деградації мембран і мієліну. У відповідь на це посилюється синтез апоЕ в астроцитах і макрофагах — клітинах, у яких він первинно задіяний у процесах перерозподілу та кліренсу холестеролу і залишків ліпідів. Накопичено значну доказову базу, яка свідчить про критично важливу роль апоЕ у відповіді ЦНС на травму переважно шляхом транспортування холестеролу та ліпідів з вогнища ушкодження, а також сприяння репарації нервової тканини.

D.T. Laskowitz та M.P. Vitek (2007) [9] детально проаналізували власні та літературні дані, які стосуються ролі апоЕ в регуляції гліальних реакцій і запальної відповіді ЦНС на травму. У дослідженні *in vitro* апоЕ у фізіологічних концентраціях модифікує активацію астроцитів і мікроглії, а також секрецію ними медіаторів запалення, зокрема апоЕ пригнічує секрецію ФНП- α в культурі людських мікрогліоцитів. Такий алель-специфічний і ізоформа-специфічний ефект підтверджується більш вираженим нейрозапаленням у трансгенних тварин з генотипом апоЕ4 порівняно з апоЕ3 при моделюванні системної запальної реакції в мишей. Подальше використання трансгенних тварин при експериментальній ЧМТ дало змогу виявити гірші наслідки травми в апоЕ-дефіцитних мишей і те, що ключовим чинником, який визначає такий результат, є дизрегуляція гліальних функцій і нейрозапальної відповіді. Автори дійшли висновку, що основною складовою захисних властивостей апоЕ при ЧМТ є модифікація запальної відповіді в головному мозку.

Є значна кількість робіт, в яких продемонстрована участь апоЕ у функціонуванні системи антиоксидантного захисту головного мозку. Так, показано, що у фізіологічних концентраціях апоЕ значно знижує H_2O_2 -індуковану загибель нервових клітин [10]. Антиоксидантний ефект цього білка виявився алель-специфічним. Захисна ефективність ізоформ апоЕ зменшувалася у ряду $\epsilon 2 > \epsilon 3 > \epsilon 4$, при цьому протекторні властивості ізоформи $\epsilon 2$ були вдвічі більшими, ніж $\epsilon 4$ [11]. Дослідження макрофагів з генотипом апоЕ4 у клітинній культурі продемонструвало підвищену оксидацію мембран, більшу продукцію реактивних сполук кисню та азоту у відповідь на стимуляцію токсинами — бактеріальним ліпополісахаридом і пара-метоксіамфетаміном [8].

Дослідження останніх років установили пряму антиапоптозну дію апоЕ. Зокрема, Н. Hayashi і спів-

авт. (2007) [6] показали, що апоЕ3, зв'язавшись з білком рецептора ліпопротеїнів низької щільності, гальмує апоптоз нейронів через включення шляху внутрішньоклітинної сигналізації, який передбачає активацію протеїнкінази $C\delta$ та інактивацію глікоген-сінтазної кінази 3β . Інші дослідники [4] показали, що експресія гена апоЕ є реакцією на індукцію апоптозу в культурі нейрональних клітин і може відобразити роль апоЕ у кліренсі апоптозних тілець із застосуванням механізмів взаємодії між апоЕ та відповідними рецепторами. Також показано, що генотип апоЕ, а отже, експресія тих чи інших ізоформ відповідного білка реалізує протекторні властивості апоЕ через посилення чи гальмування експресії багатьох інших генів. У роботі F. Crawford і співавт. (2009) [3] використання технології Microarray у мишей з ЧМТ дало змогу визначити геномну відповідь гіпокампа на травму залежно від генотипу апоЕ. Показано, що у трансгенних тварин з генотипом апоЕ3 посилюється експресія 621 гена, а знижується — 86, на відміну від відповідно 207 та 74 генів у мишей з генотипом апоЕ4, який пов'язує з менш ефективною відповіддю нервової тканини на травму. Зміни експресії стосувалися груп генів, які регулюють рухомість клітин, тканинну морфологію, імунну відповідь, міжклітинну сигналізацію та взаємодію, запальну відповідь, ріст клітин та проліферацію, метаболізм ліпідів і клітинну смерть. Усі ці процеси залучені до активації макро- та мікроглії і регуляції запальної відповіді на травматичне ураження головного мозку.

Таким чином, наявні дані літератури свідчать про такі можливі механізми впливу апоЕ на наслідки ЧМТ (рисунки): 1) вплив апоЕ на нормалізацію ліпідного компонента нервових клітин; 2) роль апоЕ в регуляції гліальних реакцій і запальної відповіді ЦНС на травму; 3) антиоксидантні ефекти апоЕ; 4) участь апоЕ у регуляції процесів клітинної смерті; 5) вплив апоЕ на експресію інших генів і регуляція геномної відповіді клітин ЦНС при захворюваннях та пошкодженнях ЦНС. Багато з цих ефектів реалізуються шляхом універсальних клітинних і тканинних реакцій, активації спільних каскадів внутрішньоклітинної та міжклітинної сигналізації, тому інколи зазначені механізми виглядають настільки взаємопов'язаними, що їх складно відділити один від одного, а запропонований вище розподіл лише полегшує класифікацію і викладення матеріалу, а не претендує на просте та остаточне пояснення складного молекулярного феномена, яким є роль апоЕ в життєдіяльності нервової тканини.

Мета роботи — оцінити ефект ізоформи $\epsilon 2$ аполіпопротеїну Е, синтез якої у нервовій тканині індуковано методом генної терапії, при ЧМТ в експерименті; на підставі даних літератури пояснити механізм її лікувальної дії.

Матеріали і методи

Дослідження виконано на 15 дорослих (6—8 міс) щурах-самцях лінії Вістар розведення віварію Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, які були розподілені на три групи:

Контроль-1 — тваринам не завдавали ЧМТ і не виконували ніяких хірургічних маніпуляцій з хірургічною метою (інтактні);

Контроль-2 — тваринам завдавали експериментальної ЧМТ і встановлювали в лівий боковий шлуночок канюлю, яку з'єднували зі встановленим під шкіру резервуаром (осмотичною помпою), заповненим ізотонічним розчином натрію хлориду замість лікарського препарату;

Дослід — тваринам завдавали експериментальної ЧМТ і встановлювали в лівий боковий шлуночок канюлю, з'єднану з установленим під шкіру резервуаром (осмотичною помпою) для внутрішньошлуночкової інфузії катіонних ліпосом з плазмідним вектором, який ніс ген апоЕ2, у післятравматичний період.

Тяжкої ЧМТ завдавали щурам шляхом вільного падіння вантажу масою 450 г з висоти 1,5 м. Моделювання експериментальної ЧМТ і всі подальші хірургічні маніпуляції, пов'язані зі встановленням канюлі та введенням відповідних розчинів, виконували під загальним наркозом, який забезпечували внутрішньом'язовою ін'єкцією розчину Каліпсолу в дозі 0,7 мг/кг. Як лікувальний препарат досліджували комплекс катіонних ліпосом DOTAP Methosulfate (виробництва Sigma) і 25 мкг плазмідного вектора pCMVoSPORT6 (виробництво Invitrogen), що містив ген апоЕ2 людини під контролем цитомегаловірусного промотора.

Ефективність трансфекції в зразках тканини мозку підтверджували за допомогою методу зворотного-транскриптазної полімеразної ланцюгової реакції (RT-PCR). За результатами RT-PCR, передбачувані продукти полімеразної ланцюгової реакції розміром 180 та 295 пар основ виявлено в усіх зразках мозкової тканини щурів, які зазнали трансфекції геном апоЕ2.

Для порівняльного гістологічного дослідження структурних змін у мозку тварин з різних груп умертвляли через 10 діб після завдання травми шляхом внутрішньоочеревинної ін'єкції летальної дози тіопенталу натрію (200 мг/кг). Мозок обережно вилучали з порожнини черепа, макроскопічно оцінювали стан м'яких оболонок, рельєфу, наявність крововиливів, локалізацію видимих вогнищ забою. Мозок фіксували в 20 % розчині нейтрального формаліну. З фіксованого мозку вирізали фронтальні блоки, які обробляли за стандартною методикою. З одержаних блоків виготовляли серійні зрізи товщиною 5—7 мкм, які фарбували гематоксиліном та еозином, гематоксиліном, пікрофуксином і тіоніном за Ніслем — для селективного виявлення тонкої структури нейроцитів. Гістологічні препарати мозку

Фаза I

Метаблічний стрес (АТФ↓, лактат↑)
Іонний дисбаланс (Ca⁺⁺, Na⁺, K⁺)
Вивільнення цитокінів
Порушення гематоенцефалічного бар'єра
Церебральний крововилив
Пошкодження мембран
Формування осередкового забою
Первинна аксотомія

Фаза II

Ексайтотоксичність
Оксидантний стрес (вільні радикали)
Набряк глії
Запалення
Некроз
Вторинна аксотомія

Фаза III

Порушення внутрішньоклітинної сигналізації
Диференційована експресія генів
Апоптоз
Порушення аксонального транспорту
Валерівська дегенерація

Фаза IV

Формування інфаркту
Атрофія мозку
Функціональний дефіцит

Рисунок. Схема патогенетичних механізмів ЧМТ (1, 2). Чотири фази посттравматичного періоду виділено з метою розподілу всього спектра процесів на негайні, гострі, підгострі та наслідкові. Овалами виділено відомі точки прикладання лікувальної дії апоЕ

експериментальних тварин вивчали за допомогою цитоаналізатора зображення «Ibas-2000» з наступною фотореєстрацією.

Дослідження порушень рухової функції передбачало оцінку за 5-бальною шкалою (від 0 (тяжке ураження) до 4 (нормальна сила чи рухова функція)) у день початку експерименту, до завдання травми, а також упродовж 7 днів після травми таких показників: 1) згинання лівої передньої лапки при підніманні тварини за хвіст; 2) згинання правої передньої лапки при підніманні тварини за хвіст; 3) згинання лівої задньої лапки, коли передні кінцівки перебувають на рівній поверхні, а задні піднімаються тягою за хвіст; 4) згинання правої задньої лапки, коли передні кінцівки перебувають на рівній поверхні, а задні піднімаються тягою за хвіст; 5) здатність

протистояти боковому поштовху вліво; 6) здатність протистояти боковому поштовху вправо; 7) здатність стояти на похилій поверхні лівим боком догори; 8) здатність стояти на похилій поверхні в правим боком догори; 9) здатність стояти на похилій поверхні у вертикальній позиції. У трьох останніх тестах 4 балами оцінюють здатність тварини стояти на площині, нахиленій під кутом $40,0^\circ$, 3 балами — $37,5^\circ$, 2 балами — $35,0^\circ$, 1 балом — $32,5^\circ$ та 0 балів — менше $32,5^\circ$. Загальний функціональний показник для кожної тварини визначали шляхом підсумовування балів, отриманих у всіх тестах.

Порушення когнітивних функцій після експериментальної ЧМТ виявляли шляхом оцінки просторової пам'яті у водному лабіринті Мориса у період з 7-ї до 10-ї доби після травми. Загалом виконували 16 «тренувань» щурів (4 «тренування» на добу), під час яких вони навчалися знаходити платформу, приховану під поверхнею забарвленої води, покладаючись на зовнішні візуальні орієнтири. У кожен з днів дослідження для кожного щура визначали показник «час пошуку» — середній для 4 «тренувань» час (у секундах), витрачений твариною на досягнення платформи. На підставі цих даних визначали середній «час пошуку» для кожної з груп експерименту в конкретний день дослідження. Збільшення «часу пошуку» свідчило про більший дефіцит просторової пам'яті та здатності до навчання.

Статистичну обробку даних виконували з використанням непараметричного методу оцінки Манна — Уїтні.

Результати та обговорення

Проведене дослідження показало, що генна терапія, спрямована на індукцію синтезу ізоформи $\epsilon 2$ апоЕ в головному мозку щурів з експериментальною ЧМТ, забезпечує протекторний вплив на судинну систему та паренхіму головного мозку, гальмуючи розвиток його вторинних ушкоджень. Так, на 10-ту добу після травми м'які мозкові оболонки головного мозку на його конвексимальній поверхні та в основі зберігали звичайну структуру. Загальна мікроструктура кори і речовини мозку зберігала характерну архітектоніку за відсутності поширених вогнищ деструкції та геморагічних інфарктів. Лише у деяких місцях спостерігали невеликі зони геморагічного розм'якшення речовини мозку, навколо яких цитоструктура більшості нейронів була збережена. В окремих з них відзначено гіпохромію ядер і гомогенізацію цитоплазми, що свідчило про зворотні дистрофічні зміни. Поряд з цим, у тканині мозку тварин дослідної групи порівняно з контролем виявлено меншу вираженість і поширеність реактивного набряку-набухання речовини мозку.

Дослідження неврологічних порушень у щурів з експериментальною ЧМТ за шкалою оцінки рухової дисфункції виявило, що в контрольній групі (ЧМТ без лікування) спостерігається виражений

неврологічний дефіцит, який поступово регресує до 7-ї доби після травми. Цей показник у всі терміни дослідження залишався достовірно відмінним від такого інтактних тварин, тобто від норми. У дослідній групі цей показник також достовірно відрізнявся від норми в усі терміни дослідження (1-ша—7-ма доба). Проведене лікування сприяло тому, що неврологічний дефіцит у тварин на 3-тю та 4-ту добу регресував швидше порівняно з контролем. При цьому сума балів за шкалою оцінки рухової дисфункції в ці терміни в дослідній групі достовірно перевищувала показники контрольної групи ($26,2 \pm 3,96$) порівняно з ($17,2 \pm 3,11$) бала на 3-тю добу, $p < 0,05$; ($26,4 \pm 3,36$) порівняно з ($19,8 \pm 3,11$) бала на 4-ту добу, $p < 0,05$).

Оцінка впливу генної терапії на динаміку порушень просторової пам'яті показала, що в інтактних щурів «час пошуку» платформи швидко скорочувався впродовж 8—10 діб після травми. На відміну від них у контрольній групі (ЧМТ без лікування) «час пошуку» зменшувався повільніше і в усі терміни дослідження достовірно перевищував аналогічний показник інтактних тварин. У дослідній групі відзначено позитивний вплив трансферу апоЕ2 на регрес когнітивних порушень. «Час пошуку» виявився достовірно меншим у дослідній групі порівняно з контролем. На 8-му добу експерименту значення цього показника в дослідній групі становило ($49,4 \pm 1,72$) порівняно з ($74,2 \pm 2,27$) с у контрольній групі ($p < 0,05$), а на 9-ту добу — ($20,0 \pm 1,26$) порівняно з ($46,2 \pm 2,03$) с ($p < 0,05$).

Застосування зазначеного методу показало, що генна терапія, спрямована на індукцію синтезу ізоформи $\epsilon 2$ апоЕ у головному мозку щурів з експериментальною ЧМТ, забезпечує протекторний вплив на судинну систему та паренхіму головного мозку, гальмуючи розвиток його вторинних ушкоджень, і запобігає розвитку функціональних, зокрема неврологічних і когнітивних, наслідків травми.

Можливими механізмами лікувальної дії апоЕ2 при ЧМТ є його вплив на нормалізацію ліпідного компонента нервових клітин, роль у регуляції гліальних реакцій і запальної відповіді ЦНС на травму, антиоксидантні ефекти, участь у регуляції процесів клітинної смерті, вплив на експресію інших генів і регуляція геномної відповіді клітин ЦНС.

Висновки

Генна терапія шляхом ліпосомальної трансфекції тканини головного мозку плазмідним вектором, який несе ген апоЕ2, ефективно гальмує розвиток вторинних пошкоджень гіпокампа при тяжкій дифузній ЧМТ в експерименті, що супроводжується меншою вираженістю та швидшим регресом функціональних наслідків травми.

Генна терапія є перспективним методом лікування ЧМТ в експерименті, що справляє позитивний вплив на процеси репарації в нервовій тканині.

Література

1. Beauchamp K., Mutlak H., Smith W.R. et al. Pharmacology of traumatic brain injury: where is the «golden bullet»? // *Mol. Med.*— 2008.— Vol. 14, N 11—12.— P. 731—740.
2. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences // *J. Cereb. Blood Flow Metab.*— 2004.— Vol. 24.— P. 133—150.
3. Crawford F., Wood M., Ferguson S. et al. Apolipoprotein E-genotype dependent hippocampal and cortical responses to traumatic brain injury // *Neuroscience.*— 2009.— Vol. 159.— P. 1349—1362.
4. Elliott D.A., Kim W.S., Jans D.A., Garner B. Apoptosis induces neuronal apolipoprotein-E synthesis and localization in apoptotic bodies // *Neuroscience Lett.*— 2007.— Vol. 416.— P. 206—210.
5. Hauser P.S., Narayanawami V., Ryan R.O. Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology // *Prog. Lipid Res.*— 2011.— Vol. 50.— P. 62—74.
6. Hayashi H., Campenot R.B., Vance D.E., Vance J.E. Apolipoprotein E-containing lipoproteins protect neurons from apoptosis via a signaling pathway involving low-density lipoprotein receptor-related protein-1 // *J. Neurosci.*— 2007.— Vol. 27, N 8.— P. 1933—1941.
7. Hyder A.A., Wunderlich C.A., Puvanachandra P. et al. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective // *NeuroRehabil.*— 2007.— Vol. 22, N 5.— P. 341—353.
8. Jofre-Monseny L., de Pascual-Teresa S., Plonka E. et al. Differential effects of apolipoprotein E3 and E4 on markers of oxidative status in macrophages // *Br. J. Nutr.*— 2007.— Vol. 97.— P. 864—871.
9. Laskowitz D.T., Vitek M.P. Apolipoprotein E and neurological disease: therapeutic potential and pharmacogenomic interaction // *Pharmacogenomics.*— 2007.— Vol. 8, N 8.— P. 959—969.
10. Lee Y., Aono M., Laskowitz D. et al. Apolipoprotein E protects against oxidative stress in mixed neuronal-glia cell cultures by reducing glutamate toxicity // *Neurochem. Int.*— 2004.— Vol. 44, N 2.— P. 107—118.
11. Miyata M., Smith J.D. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides // *Nat. Genet.*— 1996.— Vol. 14.— P. 55—61.
12. Narayan R.K., Michel M.E., Ansell B. et al. Clinical trials in head injury // *J. Neurotrauma.*— 2002.— Vol. 19, N 5.— P. 503—557.
13. Takeda M., Martinez R., Kudo T. et al. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings // *Psychiatry and Clinical Neurosciences.*— 2010.— Vol. 64.— P. 592—607.
14. Thurman D.J., Alverson C., Dunn K.A. et al. Traumatic brain injury in the United States: a public health perspective // *J. Head Trauma Rehabil.*— 1999.— Vol. 14, N 6.— P. 602—615.
15. Vergheze P.B., Castellano J.M., Holtzman D.M. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders // *Lancet Neurol.*— 2011.— Vol. 10.— P. 241—252.

V.V. БЕЛОШИЦКИЙ

Механизм лечебного действия изоформы $\epsilon 2$ аполипопротеина E при черепно-мозговой травме в эксперименте

Цель — оценить эффект изоформы $\epsilon 2$ аполипопротеина E (apoE2), синтез которого в нервной ткани индуцирован методом генной терапии, при черепно-мозговой травме (ЧМТ) в эксперименте; на основании данных литературы объяснить механизм ее лечебного действия.

Материалы и методы. Структурные и функциональные изменения оценивали у взрослых крыс-самцов линии Вистар на 10-е сутки после тяжелой диффузной ЧМТ, воспроизведенной на модели «ударного ускорения» падающим грузом. После ЧМТ комплекс катионных липосом ДОТАП и 25 мкг плазмидного вектора pCMV-apoE2 вводили внутрь желудочка с помощью осмотических помп ALZET. Посттравматические структурные изменения изучали гистологическими методами. Неврологические последствия травмы оценивали с использованием шкалы двигательной дисфункции, а когнитивные — в водном лабиринте Морриса.

Результаты. Экспериментальное исследование показало, что липосомальная трансфекция геном apoE2 оказывает протекторное воздействие на сосудистую систему и паренхиму головного мозга, предупреждает развитие зон вторичной дезинтеграции в травмированном мозге при ЧМТ у крыс, а также развитие посттравматического функционального дефицита.

Выводы. По данным литературы, возможными механизмами лечебного действия apoE2 являются его влияние на нормализацию липидного компонента нервных клеток, роль в регуляции глиальных реакций и воспалительного ответа ЦНС на травму, антиоксидантные эффекты, участие в регуляции процессов клеточной смерти, влияние на экспрессию других генов и регуляция геномного ответа клеток ЦНС на травму.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, генная терапия, аполипопротеин E, механизм действия.

V.V. BILOSHYTSKYI

The therapeutic mechanisms of $\epsilon 2$ isoform of apolipoprotein E after experimental traumatic brain injury

The aim – to test the therapeutic potential of isoform $\epsilon 2$ of apolipoprotein E (apoE2 designates gene; apoE2 designates protein) which synthesis in brain tissue was induced by means of gene therapy and to substantiate its mechanism of action according to current literature data.

Methods and subjects. To determine the structural and functional changes associated with severe diffuse traumatic brain injury, adult male Wistar rats were subjected to weight drop impact acceleration injury and sacrificed by day 10 after trauma. The mixture of DOTAP liposomes and 25 μ g of recombinant plasmid pCMV-apoE3 cDNA was infused intraventricularly immediately after traumatic brain injury using ALZET osmotic pump. The posttraumatic structural changes were analyzed by histological investigation. Neurologic outcomes were assessed by means of motor dysfunction scale, and cognitive consequences were tested in Morris water maze.

Results. The research data have shown that cationic liposome-mediated apoE2 gene transfer protects the brain parenchyma and vascular system, prevents the evolution of secondary injuries after traumatic brain injury in rats and effectively prevents the development of posttraumatic functional sequelae.

Conclusions. According to the data of literature the possible mechanisms of apoE therapeutic action are normalization of neural cellular lipid component, role in regulation of reactive gliosis and inflammatory response of CNS to injury, antioxidant effects of apolipoprotein E, regulation of cell death mechanisms, influence of apolipoprotein E on differential gene expression and regulation of genomic response of CNS cells to injury.

Key words: brain injury, gene therapy, apolipoprotein E, action mechanism.



Ю.Ю. СЕНЧИК

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

Вплив трансплантації ембріональної нервової тканини і тканини нюхової цибулини на відновлення функції стато-координаторної сфери після експериментального травматичного пошкодження мозочка

Мета — вивчити вплив трансплантації ембріональної нервової тканини (мозочка) (ТЕНТ), отриманої у 18-денних зародків (E-18) щурів, і тканини нюхової цибулини (ТНЦ), отриманої у статевозрілих щурів, на перебіг процесу регенерації ЦНС після травматичного пошкодження півкулі мозочка в експерименті.

Матеріали і методи. Травму моделювали шляхом локального твердомеханічного забиття поверхні півкулі мозочка щурів-самок віком 5,5 міс після виконання трепанції у ділянці задньої черепної ямки. ТЕНТ та ТНЦ проводили на 7-му добу після моделювання травми в очищене від некротичних мас ложе тканини мозочка. Сформували три групи порівняння: моделювання травми мозочка, моделювання травми мозочка з очищенням ложа забиття на 7-му добу, моделювання травми мозочка з очищенням ложа забиття на 7-му добу і трансплантацією тканини ембріональної нирки (E-18). Результати оцінювали за допомогою тесту «ходьби по бруску» (beam-walking test — BWT) щотридоби до 60-ї доби включно.

Результати. ТЕНТ сприяє максимальному серед досліджуваних груп позитивному впливу на регенераційний процес. Відновлення функції стато-координаторної сфери у разі виконання ТНЦ виявляється рівновеликим її приростом протягом першого і другого місяців експерименту, у разі виконання ТЕНТ — протягом третього і четвертого тижнів. Протягом першого тижня після ТНЦ спостерігали більш інтенсивний приріст показника функції, ніж у разі ТЕНТ.

Висновки. ТЕНТ посилює інтенсивність, однак не приводить до зміни якісних характеристик процесу відновлення функції стато-координаторної сфери. ТНЦ спричиняє появу нехарактерної для ТЕНТ ранньої фази пост-трансплантаційного позитивного ефекту. ТНЦ, на відміну від ТЕНТ, може розглядатися як метод вибору для відновного лікування експериментального пошкодження мозочка лише на ранніх етапах травматичного процесу.

Ключові слова: експериментальна травма мозочка, відновна нейрохірургія, нейрогенні клітини, ембріональна нервова тканина, нюхова цибулина, нейротрансплантація.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з найважливіших проблем нейрохірургії і неврології та має важливе соціальне значення. Тяжка ЧМТ — один з найчастіших чинників летальності та інвалідизації у людській популяції. У світі щорічно ЧМТ отримують близько 10 млн осіб [10], з яких 350—400 тис. гинуть, а 570 тис. — залишаються інвалідами. У США загальна кількість осіб, інвалідизованих унаслідок ЧМТ, становить 5,3 млн, тобто близько 2 % населення країни [17]. Частка травми струк-

тур задньої черепної ямки становить 0,1—0,6 % усіх випадків ЧМТ. Це один з найтяжчих її видів [1, 6], при цьому частка первинного ураження тканини мозочка у структурі ЧМТ — близько 0,8 % випадків, серед яких на травму кори та прилеглої підкіркової речовини мозочка припадає третина [1, 15, 16]. Значно частіше ушкодження мозочка при ЧМТ є вторинними і характеризуються дифузною його атрофією [14]. Найбільш імовірними причинами елімінації клітин Пуркін'є мозочка є ексайтотоксич-

ність унаслідок послаблення гальмівного впливу на них [5], активація мікрогліальної ланки [12, 11, 18, 19], опосередкований механічний вплив травмуючого чинника [13].

Дефіцит функції мозочка в гострий період його травматичного пошкодження виявляється гіпотонією, атаксією, дисметрією, появою мозочкового тремору, диздіадохокінезом, головокружінням, інколи — мозочковим мутизмом [13]. У віддалений період ЧМТ часто виявляють асоційовані з дисфункцією мозочка симптоми — ністагм, дизартрію, розлади когнітивних функцій [13].

Таким чином, виникнення стійкого функціонального дефіциту після перенесеної травми задньої черепної ямки має чітке патоморфологічне підґрунтя і через це може розглядатися як об'єкт для застосування методів відновної нейрохірургії. Перспективним методом відновлення функцій ЦНС з точки зору можливого клінічного використання вважають трансплантацію тканини (зрілої) нюхової цибулини (ТНЦ) [8], найбільш вивченим на моделі ЧМТ — трансплантацію ембріональної нервової тканини (ТЕНТ) [2—4]. При використанні цих двох методів позитивний ефект досягається здебільшого шляхом стимуляції автогенних нейропластичних регенераційних процесів. Вивчення ефективності ТЕНТ та ТНЦ для відновлення функцій мозочка після його травматичного пошкодження не проводили, що робить актуальним таке дослідження.

Мета роботи — вивчити вплив ТЕНТ, отриманої у 18-денних зародків (E-18) щурів, і ТНЦ, отриманої у статевозрілих щурів, на перебіг процесу регенерації ЦНС після травматичного пошкодження півкулі мозочка в експерименті.

Матеріали і методи

Як експериментальних тварин використовували статевозрілих щурів-самок з виводку віварію ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» з масою тіла 250—300 г, середній вік — 5,5 міс. Дослідження проведено згідно з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України. Сформовано такі групи тварин: група «контроль-1» (К1), в якій тваринам наносили локальну дозовану травму лівої півкулі мозочка середнього ступеня тяжкості ($n = 30$); група «контроль-2» (К2), в якій тваринам на 7-му добу після нанесення локальної дозованої травми лівої півкулі мозочка проводили повторне хірургічне втручання з механічним очищенням вогнища забиття мозочка шляхом видалення некротичних мас ($n = 21$); група «ембріональна нирка» (ЕН), або група «клітинного контролю», в якій тваринам на 7-му добу після нанесення травми мозочка проводили повторне хірургічне втручання з механічним очищенням вогнища забиття від некротичних мас і транспланта-

цією у сформований дефект тканини півкулі мозочка фрагмента тканини ембріональної нирки ($n = 20$); група «ТЕНТ», в якій тваринам на 7-му добу після локальної дозованої травми лівої півкулі мозочка проводили хірургічне втручання з механічним очищенням вогнища забиття від некротичних мас і трансплантацією у сформований дефект тканини півкулі мозочка фрагмента алогенної ембріональної нервової тканини ($n = 20$); група «ТНЦ», в якій тваринам на 7-му добу після локальної дозованої травми лівої півкулі мозочка проводили хірургічне втручання з механічним очищенням вогнища забиття від некротичних мас і трансплантацією у сформований дефект тканини півкулі мозочка фрагмента алогенної тканини нюхової цибулини ($n = 21$).

Оперативні втручання здійснювали під загальним знеболюванням, якого досягали внутрішньочеревинним введенням суміші розчинів ксилазину (Sedazin, Biowet, Польща) з розрахунку 15 мг/кг маси тіла і кетаміну (Calypsol, Гедеон Ріхтер А.О., Угорщина) з розрахунку 70 мг/кг маси тіла експериментальної тварини. Після ретельного видалення шерстистого покриву голови та верхньої шийної ділянки, дезінфекції 5 % спиртовим розчином йоду шкіру та підлегли м'які тканини розтинали парамедіанно, на відстані близько 3—4 мм від серединної лінії ліворуч, на рівні зовнішнього потиличного гребня. Проводили скелетизацію потиличної та тим'яної кістки ліворуч. Фрезований отвір накладали на потиличну луску на відстані 3 мм від лівої гілки лямбдоподібного шва і 5—7 мм — від серединної лінії. Отвір розширювали до розмірів трепанаційного вікна діаметром 5 мм шляхом резекції частини луски потиличної та прилеглої частини тим'яної кістки, тверду мозкову оболонку (ТМО) залишали інтактною. Тварину фіксували на предметному столику черевцем донизу. Пристрій для нанесення травми складався з пружинного ударника та металевої пластини з реєструючими тензоелементами, до якої перпендикулярно жорстко фіксували стрижень діаметром 3 мм з регульованою довжиною. Вільний кінець стрижня вводили в трепанаційний отвір впритул до поверхні ТМО. Пластину жорстко фіксували на предметному столику додатковими затискачами. Пружинний ударник фіксували над пластиною, а його бойок підводили до проєкції точки кріплення ударного стрижня на протилежній площині пластини. Удар бойка силою від 93,16 до 105,86 Н передавався через стрижень на ТМО та прилеглу мозкову речовину. Паралельно відбувалася деформація пластини тензоелемента, за допомогою аналогово-цифрового перетворювача це реєстрували у вигляді тензографічної кривої.

Над трепанаційним вікном м'які тканини зашивали пошарово у два ряди вузлових швів. Ділянку рани обробляли 5 % спиртовим розчином йоду. Після проведення зазначених маніпуляцій тварин

протягом 2—4 год утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря (30—33 °С). У подальшому прооперованих тварин утримували у спеціальних клітках, від 3 до 6 особин у кожній при середній температурі приміщення 21—24 °С за постійного вентилявання приміщення.

Тканину НЦ отримували у статевозрілих самокшурів білої безпородної лінії віком 5,5 міс відразу після забиття шляхом передозування суміші зазначених наркотичних засобів, максимально очищали від судинної оболонки, подрібнювали на фрагменти розміром 2×3 мм, які використовували для трансплантації. Як алогенну ембріональну нервову тканину використовували фрагменти тканини мозочка (E-18) розміром 2×3 мм. Тканину ембріональної нирки (EH) отримували в ембріонів аналогічного терміну гестації. Кожну нирку розтинали на 4 приблизно рівні фрагменти, які використовували для трансплантації. Усі фрагменти тканин до моменту трансплантації утримували у фізіологічному розчині за температури 37 °С. Оперативні втручання проводили на 7-му добу експерименту, вогнище некрозу півкулі мозочка очищали механічно, у сформоване ложе вкладали фрагменти тканини.

Оцінку стану стато-координаторної сфери прооперованих тварин проводили за допомогою тесту «ходьби по бруску» — beam walking test (BWT) згідно з 7-бальною шкалою [7, 9]. Перед початком експерименту протягом 2 тиж піддослідних тварин навчали ходити по бруску від його початку до кінця, не оступаючись та не звалюючись. Тренування проводили щотридоби в один і той самий часовий інтервал (з 11:00 до 16:00). Воно включало для кожної тварини три сеанси ходьби по бруску. Перед кожним тренуванням тварин переносили у кімнату для проведення BWT, де їх утримували протягом години з метою адаптації до нового оточення. Тварин, які, незважаючи на підготовку, під час про-

ведення BWT припускалися помилок (оступалися та звалювалися), в експеримент не включали.

BWT проводили за допомогою бруска шириною 2 см і довжиною 122 см, встановленого під кутом 18° так, що кінець траєкторії руху тварини розташовувався на 36 см вище за початок. На кінці бруска монтували закриту освітлену комірку з їжею. Проходження тваринами BWT реєстрували на аналогову відеокамеру (Sony CCD-TRV408E, Sony Corporation, Японія). Під час експерименту оцінку результативності виконання BWT проводили згідно зі шкалою (таблиця).

Під час експерименту в усіх групах BWT проводили, починаючи з 3-ї доби після першого оперативного втручання, що пояснюється тривалим виходом тварин із стану операційного наркозу та відновленням рухової активності. У подальшому тестування кожної тварини проводили щотридоби. Тестування кожної тварини включало 3 спроби, загальний результат тестування розраховували як середнє арифметичне (показник функції (ПФ) стато-координаторної сфери тварини). Максимальний термін спостереження за тваринами становив 60 діб.

Для деталізації даних щодо динаміки перебігу відновного процесу проводили дослідження динаміки величини приросту ПФ — ΔПФ. Оскільки протягом перших 2 діб після нанесення травми з огляду на складний післяопераційний стан тварин ПФ не визначали, то момент завершення зниження значень ПФ після травми залишився нез'ясованим. За таких умов абсолютна величина зменшення значень ПФ протягом перших 3 діб експерименту значно перевищувала абсолютні величини ΔПФ, розраховані протягом подальшого процесу відновлення, що унеможливило їх детальний аналіз. Тому умовно приймали, що протягом третьої доби експерименту ΔПФ становив третю частину від величини зменшення ПФ протягом перших 3 діб: $\Delta\text{ПФ} = (7 - \text{ПФ})/3$.

Т а б л и ц я

Шкала для оцінки стану стато-координаторної сфери тварин під час виконання BWT

Оцінка, бали Результати виконання твариною BWT

7	Піддослідна тварина менше двох разів оступається при односпрямованому пересуванні по всій довжині нахиленого бруска
6	При односпрямованому пересуванні по всій довжині нахиленого бруска тварина оступається у менш ніж 50 % виконаних кроків
5	При односпрямованому пересуванні по всій довжині нахиленого бруска тварина оступається у більш ніж 50 % виконаних кроків
4	При односпрямованому пересуванні по всій довжині нахиленого бруска тварина оступається і хоча б один раз повністю зісковзує з бруска задніми кінцівками, але, утримавшись за нього передніми кінцівками, видряпується на брусок і продовжує рух
3	Піддослідна тварина пересувається по бруску поповзом, на череві
2	Піддослідна тварина не може пересуватися по бруску, потрапивши на брусок, охоплює його лапами, тримаючись спиною доверху, перебуває майже нерухомо, однак не падає, тривалий час утримуючи рівновагу
1	Піддослідна тварина не може ані пересуватися по бруску, ані утримувати тривалий час рівновагу, падаючи одразу ж після потрапляння на брусок

Для нівелювання дрібних часових варіацій Δ ПФ, укрупнення абсолютних величин її значення протягом усього подальшого періоду експерименту цей показник розраховували як зміну ПФ за 6 діб спостереження: Δ ПФ = ПФ₂ – ПФ₁, де ПФ₁ — показник рухової активності, виміряний за допомогою ВВТ, станом на початок обраного 6-добового періоду спостереження; ПФ₂ — показник рухової активності, виміряний за допомогою ВВТ, станом на кінець обраного 6-добового періоду спостереження.

Статистичну обробку результатів дослідження рухової активності експериментальних тварин, а також імунологічних досліджень проводили у програмному середовищі Matlab R2010B (Mathworks, Natick, Massachusetts, США). Для оцінки достовірності різниці середніх результатів між групами використовували U-тест Манна—Уїтні. Апроксимацію отриманих цифрових даних проводили за допомогою стандартного програмного пакета MsExcel. При цьому використовували поліноміальну апроксимацію даних, прийнятну для опису величин, які поперемінно зростають і спадають, з мірою полінома — 6.

Результати та обговорення

Для встановлення однорідності експериментальних груп, специфіки впливу відновного процесу на спектр значень ПФ у досліджуваних групах нами проведено аналіз розподілу цього показника станом на 6-ту, 27-му та 60-ту добу спостереження. Впродовж експерименту кількість тварин у групах зменшувалася, що було зумовлено поступовим виведенням їх з експерименту у зв'язку з проведенням патоморфологічних та імунологічних досліджень. Оскільки тварин відбирали випадково, така особливість не мала суттєво вплинути на структуру розподілу ПФ у групах. Динаміка розподілу значень

ПФ у експериментальних групах дає підставу припустити, що результативність регенераційного процесу є найнижчою у групі ЕН, дещо вищою — у групах К1 та К2, істотно вищою — у групі ТНЦ і максимальною (у межах даного експерименту) — у групі ТЕНТ. Подальший аналіз динаміки усереднених по групах значень ПФ підтвердив ці припущення.

У групі К1 середній показник ПФ протягом перших діб спостереження різко знижувався з нормального значення (7 балів за ВВТ), досягаючи мінімуму на 3-тю добу (3,6 бала за ВВТ), після чого поступово зростав аж до останньої доби експерименту. У період з 3-ї до 9-ї доби спостерігали коливання значень ПФ поблизу зазначеного мінімуму, так що на 6-ту добу ПФ становив 3,77 бала, на 9-ту добу — 3,48 бала (рис. 1). Станом на 12-ту добу значення ПФ сягали рівня 3-ї доби (3,72 бала). Неухильне зростання ПФ спостерігали у період з 15-ї до 33-ї доби експерименту, після чого констатували регрес до рівня 4,87 бала, який тривав до 45-ї доби спостереження (5,13 бала). До 60-ї доби відзначали неухильне зростання ПФ до рівня 5,73 бала, що, виходячи з таблиці, слід розцінювати як наявність помилок у близько 50 % виконаних при пересуванні по нахиленому бруску кроків. Загальний приріст ПФ у групі К1 протягом експерименту становив 2,13 бала, або 30,4 % від нормального значення ПФ. Приріст ПФ за перший місяць експерименту (3—33-тя доба) становив 1,53 бала, за другий — 0,6 бала. Отже, протягом першого місяця реєстрували 73,8 % приросту ПФ. На кінець спостереження приріст ПФ становив 81,9 % від нормального значення.

У групі К2 середні значення ПФ протягом більшої частини періоду спостереження недостовірно ($p > 0,05$) відрізнялися від середніх значень ПФ у

ПФ за шкалою ВВТ, бали

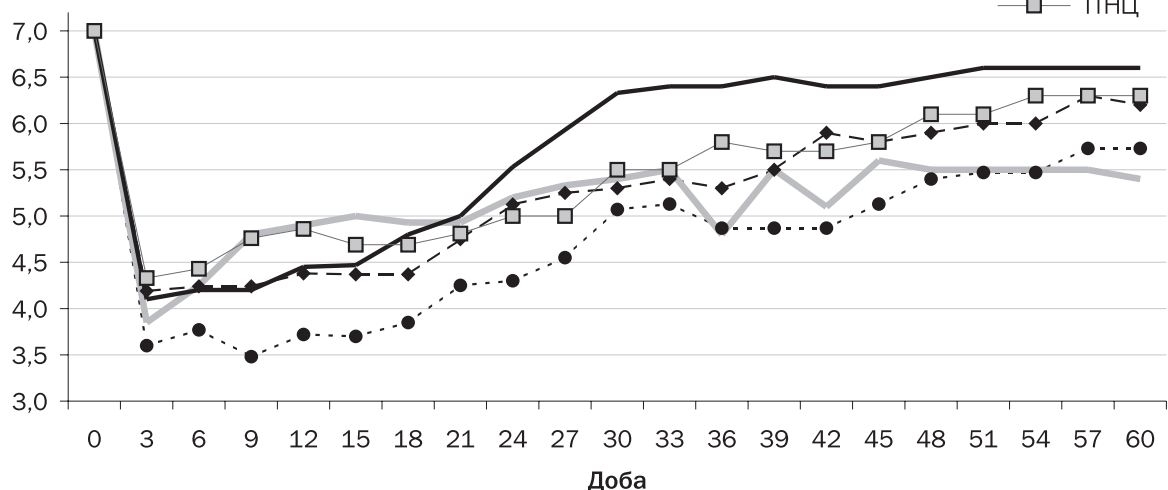


Рис. 1. Динаміка відновлення функції стато-координаторної сфери (ПФ) тварин усіх експериментальних груп протягом 60 діб спостереження

групі К1 у бік збільшення. Достовірну різницю значень між обома групами виявляли лише протягом перших двох тижнів спостереження (на 3-тій, 9-ту і 12-ту добу), що свідчить про певну нерівномірність початкових умов експерименту у цих двох групах і стосовно 3-ї доби не може бути пояснено різницею у тканинних реакціях, оскільки до 6-ї доби включно тварини груп К1 і К2 отримували ідентичні експериментальні впливи (нанесення травми) і перебували в однакових умовах утримання. Повторне оперативне втручання, проведене у групі К2 на 7-му добу спостереження, не спричинило істотних змін функції стато-координаторної сфери. Достовірна різниця між групами К1 і К2 щодо середнього значення ПФ станом на 9-ту (3,48 проти 4,24 бала, $p < 0,05$) та 12-ту (3,72 проти 4,38 бала, $p = 0,05$) добу, враховуючи попередню динаміку значень ПФ у цих групах, переважно не пов'язана з наслідками санації вогнища забиття під час повторного втручання. Станом на 9-ту та 12-ту добу спостереження у групі К1 наявне істотне зниження значень ПФ, тоді як у групі К2 його не було. Враховуючи вищеведені факти, слід визнати, що динаміка ПФ у групах К1 і К2 практично ідентична, проведення повторного оперативного втручання на 7-му добу після нанесення травми із санацією вогнища забиття не приводить до суттєвого позитивного впливу на перебіг травматичного процесу.

На відміну від групи К1 у групі К2 протягом подальшого спостереження відзначено постійне збільшення середніх значень ПФ від 4,19 бала станом на 3-тій добу до 6,2 бала станом на 60-ту добу. Таке значення ПФ слід інтерпретувати як наявність помилок у менш ніж 50 % виконаних при пересуванні по нахиленому бруску кроків. Загальний приріст ПФ у групі протягом експерименту становив 2,01 бала (у групі К1 — 2,31 бала), або 28,6 % від нормального значення ПФ. Приріст ПФ за перший місяць експерименту (3—33-тя доба) становив 1,21 бала, за другий — 0,8 бала. Отже, протягом першого місяця спостерігали 60,19 % приросту; на кінець спостереження цей показник становив 88,57 % від нормального. Ці дані свідчать, що на відміну від групи К1 у групі К2 збільшення ПФ (близько 40 % від нормального значення) відбувалося переважно протягом другого місяця експерименту. Така особливість, якщо вона не пов'язана з похибками експерименту, свідчить про більш інтенсивне залучення у тварин групи К2 тривалих механізмів відновлення функції травмованої ЦНС — складних тривалих реакцій пластичності нейрональних мереж.

Динаміка середніх значень ПФ у групі ЕН суттєво відрізнялася від динаміки у групі К1, менш суттєво — у групі К2 (див. рис. 1). На 3-тій добу середнє значення ПФ у групі ЕН становило 3,85 бала, недостовірно відрізняючись від значень ПФ у групах К1 і К2. Протягом наступних 6 діб спостерігали

істотне збільшення показника, на яке не впливало проведення повторного втручання. Станом на 6-ту добу середній ПФ у групі ЕН перевищував аналогічний показник у групі К1 на 0,48 бала ($p < 0,05$), на 9-ту добу — на 1,32 бала ($p < 0,05$). Достовірне ($p < 0,05$) переважання середнього значення ПФ у групі ЕН над аналогічним значенням ПФ у групі К1 зберігалось протягом усього першого місяця (до 27-ї доби включно). Станом на 33-тій добу значення ПФ у групах ЕН та К1 становило відповідно 5,5 і 5,13 бала. Порівняно з групою К2 достовірне переважання ПФ спостерігали лише на 9-ту добу (4,8 проти 4,24 бала); станом на 33-тій добу значення ПФ становило 5,5 (ЕН) і 5,4 (К2) бала.

Протягом другого місяця спостереження у групі ЕН відзначено чітку стабілізацію з коливанням навколо позначки 5,3 бала. Так, на 36-ту добу спостереження зафіксовано недостовірне зниження ПФ до 4,8 бала, у подальшому на тлі зростання ПФ у групах К1 і К2 середні значення ПФ у групі ЕН становили 5,5 (39-та доба), 5,6 (45-та доба), 5,5 (48—57-ма доба) і 5,4 бала (60-та доба; 77 % від нормального значення ПФ). Останній результат був недостовірно нижчим, ніж у групах К1 (5,73 бала) і К2 (6,2 бала), і відповідав кількості помилок у більш ніж 50 % виконаних при пересуванні по нахиленому бруску кроків.

Загальний приріст ПФ у групі ЕН протягом експерименту становив 1,75 бала (25 % від нормального значення ПФ), що виявилось нижчим, ніж у групі К1 (2,31 бала) і К2 (2,01 бала). При цьому протягом першого місяця спостереження ПФ зріс на 1,65 бала, протягом другого — залишався практично незмінним, тобто у тварин групи ЕН у процесі відновлення роль складних тривалих механізмів пластичного ремоделювання нейрональних мереж мінімальна.

Динаміка відновлення функції стато-координаторної сфери у тварин групи ТТНЦ на ранніх етапах нагадує таку у групі ЕН (див. рис. 1). Так, протягом перших 12 діб спостерігали значний приріст середнього значення ПФ з 4,33 до 4,86 бала, однак менш інтенсивний, ніж у групі ЕН (з 3,85 до 4,9 бала). Протягом наступного тижня (до 21-ї доби включно) відзначено незначний регрес ПФ (на 0,17 бала), потім — постійне зростання показника до завершення експерименту. Незважаючи на це, у групі ЕН протягом аналогічного періоду спостерігали коливання середніх значень ПФ навколо позначки 5,4 бала. Суттєва різниця динаміки ПФ протягом другого місяця експерименту у групах ТТНЦ і ЕН станом на 36-ту добу була статистично достовірною ($p < 0,05$). Станом на 60-ту добу спостереження середнє значення ПФ у групі ТТНЦ становило 6,3 бала, у групі ЕН — 5,4 бала.

Упродовж перших 18 діб спостереження середні значення ПФ у групі ТТНЦ та К1 достовірно відрізнялися на користь групи ТТНЦ ($p < 0,05$; станом

на 9-ту добу різниця становила 1,28 бала). Різниця поступово зменшувалася і станом на 21-шу добу становила 0,56 бала. У подальшому різниця збільшувалася протягом 33—39-ї доби до 1 бала, дещо знижувалася протягом 39—48-ї і до кінця експерименту утримувалася на відносно стабільному рівні, дорівнюючи на 60-ту добу 0,57 бала.

Протягом першого місяця спостереження динаміка зміни ПФ у групі ТНЦ відрізнялася від такої у групі К2 швидким зростанням протягом перших 9 діб, тоді як у групі К2 дещо більш виражене підвищення ПФ відзначено протягом 18—24-ї доби. Починаючи з 24-ї доби спостереження і до кінця експерименту, між значеннями ПФ групи ТНЦ і К2 спостерігали незначну різницю на користь групи ТНЦ: станом на 60-ту добу — 0,1 бала (6,3 проти 6,2 бала).

Станом на 60-ту добу експерименту середнє значення ПФ у групі ТНЦ становило 6,3 бала, що відповідало кількості помилок у менш ніж 50 % виконаних при пересуванні по нахиленому бруску кроків. Приріст середнього по групі ТНЦ значення ПФ протягом експерименту дорівнював 1,97 (28 % від нормального значення ПФ), тоді як у групі К2 — 2,01 бала. Протягом першого місяця спостереження ПФ зріс на 1,17 бала (60 % від загального приросту у групі), протягом другого — на 0,8 (40 % від загального приросту у групі). Динаміка відновлення функції стато-координаторної сфери тварин групи ТНЦ нагадує таку у групі К2 і свідчить про важливу роль механізмів тривалого перелаштування нейрональних мереж ЦНС.

Динаміка відновлення ПФ у тварин групи ТЕНТ у цілому нагадує таку у групах К2 і К1 (див. рис. 1). Протягом перших 24 діб спостерігається поступове наростання середнього значення ПФ у групі ТЕНТ (з 4,1 до 5,53 бала), при цьому показник приросту коливається у межах 0,2—0,5 бала за три доби. У період з 6-ї до 9-ї доби спостерігали стабілізацію значень ПФ, що відповідало регресу аналогічного показника у групі К1 і стабілізації у групі К2. Максимальна швидкість росту середнього значення ПФ у групі мала місце протягом 24—33-ї доби. Станом на 33-тю добу спостереження величина ПФ становила 6,4 бала і до кінця експерименту істотно не змінювалася (6,6 бала станом на 60-ту добу). Це відрізняє динаміку відновлення досліджуваної функції у тварин групи ТЕНТ від такої у групах К1 та К2. Водночас динаміка приросту ПФ у групі ТЕНТ близька до такої у групі ЕН, однак відновний процес в останній був максимально інтенсивним протягом першого тижня спостереження, тоді як у групі ТЕНТ — протягом четвертого тижня.

Серед усіх досліджуваних груп тварини групи ТЕНТ продемонстрували найкращі показники відновлення, починаючи уже з перших тижнів спостереження. Так, середнє значення ПФ у групі ТЕНТ достовірно ($p < 0,05$) переважало аналогічний показник групи К1, починаючи з 9-ї доби спостере-

ження, і ця тенденція зберігалася до кінця експерименту. Станом на 60-ту добу різниця між середніми значеннями ПФ груп ТЕНТ і К1 становила 0,87 бала ($p < 0,05$) і була максимальною.

Перевищення середніх значень ПФ групи ТЕНТ над аналогічним показником групи К2 зберігалася протягом усього експерименту і набувало статистичної достовірності ($p < 0,05$) станом на 36-ту і 39-ту добу. На момент забиття різниця між середніми значеннями ПФ груп ТЕНТ і К2 становила 0,4 бала.

На момент закінчення експерименту мінімальним було перевищення середнього значення ПФ групи ТЕНТ над аналогічним показником групи ТНЦ — 0,3 бала. Однак у період між 27-ю та 36-ю добою спостереження включно різниця між цими групами сягала 0,9 бала і була статистично достовірною ($p < 0,05$). Цей факт свідчить про суттєву різницю у динаміці відновного процесу між групами ТЕНТ і ТНЦ, незважаючи на спільну для цих груп його високу результативність.

Максимальну різницю у кількісних і якісних показниках відновного процесу виявлено між групами ТЕНТ і ЕН. Станом на 60-ту добу експерименту вона становила 1,2 бала ($p < 0,05$); протягом відновного процесу статистично достовірною вона була (за винятком 45-ї доби), починаючи з 30-ї доби, тобто впродовж другого місяця експерименту. Однак заслуговує на увагу той факт, що протягом перших 18 діб експерименту середні значення ПФ у групі ЕН були вищими, ніж аналогічні показники групи ТЕНТ, причому станом на 9-ту добу така різниця була статистично достовірною ($p < 0,05$). Аналогічну ситуацію спостерігали стосовно груп ЕН та К2, ЕН та К1. Максимальною достовірною різниця на 9-ту добу спостереження виявилася між групами ЕН та К1, меншою — між групами ЕН та ТЕНТ, мінімальною — між групами ЕН та К2.

Таким чином, для групи ТЕНТ характерна наявність одного вираженого піку інтенсивності відновного процесу на четвертому тижні спостереження.

Станом на 60-ту добу експерименту середнє значення ПФ у групі ТЕНТ становило 6,6 бала, що відповідало кількості помилок у менш ніж 50 % виконаних при пересуванні по нахиленому бруску кроків. Загальний приріст середніх значень ПФ у групі ТЕНТ протягом експерименту виявився максимальним серед усіх експериментальних груп і дорівнював 2,5 бала (35,7 % від нормального значення ПФ). Протягом першого місяця спостереження ПФ зріс на 2,3 бала (92 % від загального приросту у групі; у групі ЕН — 100 %), протягом другого — на 0,2 (8 % від загального приросту у групі). Варіант динаміки відновного процесу тварин групи ТЕНТ був проміжним між групою ЕН та групами К1, К2. Це свідчить про превалюючу роль у відновленні функції ушкодженої ЦНС у тварин групи ТЕНТ ранніх механізмів пластичності нейрональних мереж, менш виражене поширення нейропластичного процесу

на віддалені структури ЦНС, його концентрація мала місце поблизу ділянки ушкодження мозочка.

Для детальнішого аналізу відновного процесу у досліджуваних групах використали метод розрахунку швидкості зміни середнього значення ПФ (Δ ПФ, рис. 2, 3). Отримані результати свідчать про існування двох типів динаміки Δ ПФ. Так, у групах ЕН і ТНЦ максимальну інтенсивність відновного процесу зафіксували протягом 3—9-ї доби спостереження, причому у групі ЕН швидкість відновлення суттєво переважала аналогічний показник групи ТНЦ і зберігалася такою протягом наступного досліджуваного періоду — з 9-ї до 15-ї доби. Пік

другої хвилі інтенсифікації відновного процесу у групі ЕН припав на 21-шу—27-му добу спостереження, у групі ТНЦ — на 27-му—33-тю добу. Тривалість другої хвилі у групі ТНЦ була довшою і обмежується 45-ю добою. Третю хвилю інтенсифікації відновного процесу у групі ЕН спостерігали протягом 39—45-ї доби, після чого відбувалося зниження ПФ, у групі ТНЦ пік цієї хвилі припав на 45-ту—51-шу добу. Отже, у групі ЕН порівняно з групою ТНЦ величина максимумів поступово зменшувалася, тривалість трифазного періоду відновного процесу була коротшою. Для групи ТНЦ характерна подовжена тривалість кожної з фаз, амплітуда

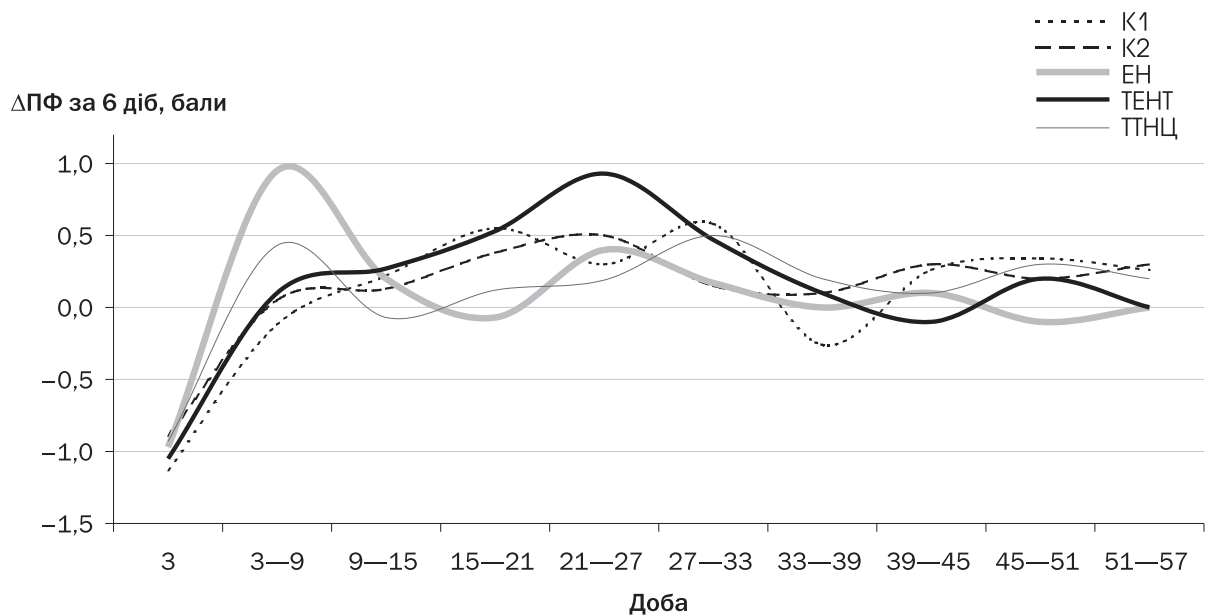


Рис. 2. Динаміка 6-добового приросту ПФ (Δ ПФ) у експериментальних групах протягом загального періоду спостереження. На осі абсцис позначено періоди підрахунку Δ ПФ

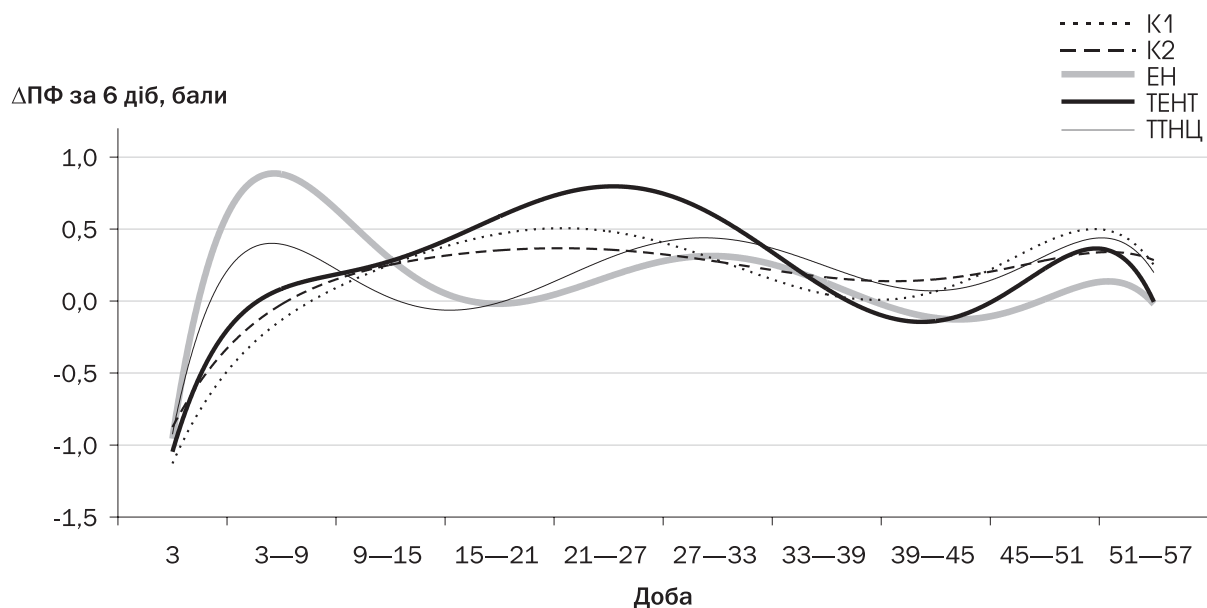


Рис. 3. Динаміка 6-добового приросту ПФ (Δ ПФ) у експериментальних групах протягом загального періоду спостереження (поліноміальна апроксимація рядів даних; коефіцієнт міри — 6)

другої хвилі дещо перевищувала амплітуду першої і значно перевищувала амплітуду третьої хвилі. Тривалість другої хвилі у групі ТТНЦ була найдовшою.

Іншу картину динаміки відновного процесу спостерігали у групах ТЕНТ, К1 і К2. Інтенсивність відновлення досліджуваної функції характеризувалася двофазністю (див. рис. 2, 3). Першу і найбільш виразну хвилю інтенсифікації росту ПФ у групі ТЕНТ спостерігали протягом 9—33-ї доби з піком на 21-шу—27-му добу, коли значення Δ ПФ сягали значень аналогічного показника у групі ЕН на 3-тю—9-ту добу. Протягом 39—45-ї доби у групі ТЕНТ відзначено зниження ПФ. Друга хвиля припала на 45-ту—51-шу добу.

У групі К1 часові параметри першої хвилі інтенсифікації відновного процесу практично ідентичні описаним для першої хвилі у групі ТЕНТ, однак у період з 21-ї до 27-ї доби зафіксовано зменшення Δ ПФ. Регрес значень ПФ, який у групі ТЕНТ спостерігали протягом 39—45-ї доби, у групі К1 припав на 3-тю—39-ту добу. Друга хвиля інтенсифікації приросту ПФ у групі К1 була вираженішою, ніж у групі ТЕНТ, і характеризувалася максимумом на 45-ту—51-шу добу.

У групі К2 тривалість першої хвилі прискорення відновного процесу була меншою, ніж у групах ТЕНТ і К1 (з 9-ї до 27-ї доби), однак максимум, як і у двох згаданих групах, припадав на 21-шу—27-му добу. Величина максимуму була суттєво меншою, ніж у групі ТЕНТ. Друга хвиля розпочиналася протягом 33—39-ї доби і тривала щонайменше до 60-ї доби, нагадуючи за амплітудою виявлену в аналогічний термін у групі К1.

Найбільш виразно дво- і трифазна динаміка Δ ПФ, притаманна для груп К1, К2, ТЕНТ і ЕН, ТТНЦ відповідно, виявляється після поліноміальної апроксимації даних розрахунку цього показника (див. рис. 2, 3). Отримані дані дають підставу стверджувати про існування щонайменше двох варіантів перебігу відновного процесу серед тварин досліджуваних експериментальних груп, за кожним з яких слід вбачати суттєво відмінну архітектуру тканинних, клітинних і молекулярних механізмів.

Висновки

Аналіз динаміки розподілу значень ПФ у тварин експериментальних груп свідчить, що результа-

тивність регенераційного процесу є найнижчою у групі ЕН, дещо вищою — у групах К1 та К2, істотно вищою — у групі ТТНЦ, максимальною — у групі ТЕНТ. Так, загальний приріст ПФ у групі ЕН становив 1,75 бала, у групі К1 — 2,13 бала, у групі К2 — 2,01 бала, у групі ТТНЦ — 1,97 бала, у групі ТЕНТ — 2,5 бала, або відповідно 25, 30,4; 28,6; 28,0 і 35,7 % від нормального значення ПФ.

Станом на 60-ту добу експерименту середнє значення ПФ у групі ЕН становило 5,4 бала, у групі К1 — 5,73 бала, у групі К2 — 6,2 бала, у групі ТТНЦ — 6,3 бала, у групі ТЕНТ — 6,6 бала, що відповідало у разі груп ЕН та К1 — кількості помилок у більш ніж 50 % виконаних при пересуванні по нахиленому бруску кроків, у разі груп К2, ТТНЦ і ТЕНТ — кількості помилок у менш ніж 50 % виконаних при пересуванні по нахиленому бруску кроків.

Аналіз динаміки швидкості зміни ПФ у досліджуваних групах протягом експерименту засвідчив, що у групах ЕН та ТТНЦ відновний процес мав трифазний характер, у групах К1, К2 і ТЕНТ — двофазний. При цьому фази відновного процесу (за винятком найбільш віддаленої), виявлені для груп ЕН та ТТНЦ, не збігаються у часі з такими груп К1, К2 і ТЕНТ. Екстремумами (максимумами) кривих інтенсивності відновного процесу (Δ ПФ) у групах ЕН та ТТНЦ припадають на 3-тю—9-ту, 23-тю—27-му та 45-ту—57-му добу, у групах К1, К2 і ТЕНТ — на 21-шу—27-му і 45-ту—57-му добу спостереження. Інтенсивність відновного процесу протягом кожної із фаз у різних групах була неоднаковою.

Таким чином, ТЕНТ посилює інтенсивність, однак не призводить до зміни якісних характеристик процесу відновлення функції стато-координаторної сфери. ТТНЦ змінює якісні характеристики процесу відновлення досліджуваної функції, спричиняючи появу нехарактерної для ТЕНТ ранньої фази посттрансплантаційного позитивного ефекту. Відновлення функції стато-координаторної сфери у разі виконання ТТНЦ виявляється рівновеликим її приростом протягом першого і другого місяців експерименту, у разі виконання ТЕНТ — протягом третього і четвертого тижнів. Протягом першого тижня після ТТНЦ має місце більш інтенсивний приріст ПФ, тобто цей метод має перевагу при використанні на ранньому етапі відновного лікування експериментального пошкодження мозочка.

Література

1. Крылов В.В., Талыпов А.Э. Повреждения структур задней черепной ямки // Неврол. журнал. — 2002. — Т. 7, № 6. — С. 4—9.
2. Цимбалюк В.І., Васильєва І.Г., Чопик Н.Г. та ін. Нейромедіатори головного мозку шурів у післятравматичному періоді та вплив на них трансплантації нервової тканини сенсомоторної кори 18-денних ембріонів // Трансплантол. — 2001. — Т. 2, № 1. — С. 49—53.
3. Цимбалюк В.І., Сутковий Д.А., Троян О.І. Вплив трансплантації фетальної нервової тканини на активність процесів перекис-

ного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у віддалений період експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми // Укр. нейрохір. журн. — 2001. — № 1. — С. 109—114.

4. Цимбалюк В.І., Васильєва І.Г., Чопик Н.Г. и др. Нейротрофические факторы в эмбриональном мозге человека 5—9 недель гестации // Матеріали ІІІ з'їзду нейрохірургів України (Алушта, АРК, 23—25 вер. 2003 р.). — К., 2003. — С. 199.
5. Ai J., Baker A. Presynaptic excitability as a potential target for the treatment of the traumatic cerebellum // Pharmacology. — 2004. — Vol. 71, N 4. — P. 192—198.

6. Ai J., Liu E., Park E., Baker A.J. Structural Neurosurgical and functional alterations of cerebellum following fluid percussion injury in rats // *Exp. Brain Res.*— 2007.— Vol. 177.— P. 95—112.
7. Allen G.V., Chase T. Induction of heat proteins and motor function deficits after focal cerebellar injury // *Neuroscience.*— 2001.— Vol. 3.— P. 603—614.
8. Choi D., Li D., Law S. et al. A prospective observational study of the yield of olfactory ensheathing cells cultured from biopsies of septal nasal mucosa // *Neurosurgery.*— 2008.— Vol. 62, N 5.— P. 1140—1144.
9. Goldstein L.B., Davis J.N. Beam-walking in rats: Studies towards developing an animal model of functional recovery after brain injury // *J. Neurosci. Methods.*— 1990.— Vol. 31.— P. 101—107.
10. Hyder A.A., Wunderlich C.A., Puvanachandra P. et al. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective // *Neuro-Rehabilitation.*— 2007.— Vol. 22, N 5.— P. 341—353.
11. Igarashi T., Potts M.B., Noble-Haeusslein L.J. Injury severity determines Purkinje cell loss and microglial activation in the cerebellum after cortical contusion injury // *Exp. Neurol.*— 2007.— Vol. 203, N 1.— P. 258—268.
12. Marin-Teva J.L., Dusart I., Colin C. et al. Microglia promote the death of developing Purkinje cells // *Neuron.*— 2004.— Vol. 41.— P. 535—547.
13. Potts M.B., Adwanikar H., Noble-Haeusslein L.J. Models of traumatic cerebellar injury // *The Cerebellum.*— 2009.— Vol. 8.— P. 211—221.
14. Spanos G.K., Wilde E.A., Bigler E.D. et al. Cerebellar atrophy after moderate-to-severe pediatric traumatic brain injury // *Am. J. Neuroradiol.*— 2007.— Vol. 28, N 3.— P. 537—542.
15. Takeuchi S., Takasato Y., Masaoka H., Hayakawa T. Traumatic intra-cerebellar haematoma: study of 17 cases // *Br. J. Neurosurg.*— 2011.— Vol. 25, N 1.— P. 62—67.
16. Taniura S., Okamoto H. Traumatic Cerebellar Infarction // *J. Trauma.*— 2008.— Vol. 64.— P. 1674.
17. Thurman D.J., Alverson C., Dunn K.A., Sniezek J.E. Traumatic brain injury in the United States: a public health perspective // *J. Head Trauma Rehabil.*— 1999.— Vol. 14, N 6.— P. 602—615.
18. Viscomi M.T., Florenzano F., Latini L. et al. Methylprednisolone treatment delays remote cell death after focal brain lesion // *Neuroscience.*— 2008.— Vol. 154.— P. 1267—1282.
19. Viscomi M.T., Latini L., Florenzano F. et al. Minocycline attenuates microglial activation but fails to mitigate degeneration in inferior olive and pontine nuclei after focal cerebellar lesion // *The Cerebellum.*— 2008.— Vol. 7.— P. 401—405.

Ю.Ю. СЕНЧИК

Влияние трансплантации эмбриональной нервной ткани и ткани обонятельной луковицы на восстановление функции стато-координаторной сферы после экспериментального травматического повреждения мозжечка

Цель — изучить влияние трансплантации эмбриональной нервной ткани (мозжечка) (ТЭНТ), полученной от 18-дневных зародышей (E-18) крыс, и ткани обонятельной луковицы (ТОЛ), полученной от половозрелых крыс, на течение процесса регенерации ЦНС после травматического повреждения полушария мозжечка в эксперименте.

Материалы и методы. Травму моделировали путем локального твердомеханического повреждения поверхности полушария мозжечка крыс-самок в возрасте 5,5 мес после выполнения трепанации в области задней черепной ямки. ТЭНТ и ТОЛ производили на 7-е сутки после моделирования травмы в очищенное от некротических масс ложе ткани мозжечка. Сформировали 3 группы сравнения: моделирование травмы мозжечка, моделирование травмы мозжечка с очищением ложа ушиба на 7-е сутки, моделирование травмы мозжечка с очищением ложа ушиба на 7-е сутки и трансплантацией ткани эмбриональной почки (E-18). Результаты оценивали путем теста «ходьбы по бруску» (beam walking test — BWT) каждые три дня до 60-х суток включительно.

Результаты. ТЭНТ способствует максимальному среди исследуемых групп положительно влиянию на регенерационный процесс. Восстановление функции стато-координаторной сферы в случае выполнения ТОЛ проявляется равновеликим ее приростом в течение первого и второго месяцев эксперимента, в случае выполнения ТЭНТ — в течение третьей и четвертой недели. В течение первой недели после ТОЛ наблюдают более интенсивный прирост показателя функции, чем в случае ТЭНТ.

Выводы. ТЭНТ усиливает интенсивность, однако не приводит к изменению качественных характеристик процесса восстановления стато-координаторной сферы. ТОЛ вызывает появление нехарактерной для ТЭНТ ранней фазы посттрансплантационного положительного эффекта. ТОЛ, в отличие от ТЭНТ, может рассматриваться как метод выбора для восстановительного лечения экспериментального повреждения мозжечка лишь на ранних этапах травматического процесса.

Ключевые слова: экспериментальная травма мозжечка, восстановительная нейрохирургия, нейрогенные клетки, эмбриональная нервная ткань, обонятельная луковица, нейротрансплантация.

Yu.Yu. SENCHYK

Effect of embryonic neural tissue and olfactory bulb tissue transplantation on recovery of the function of stato-coordination sphere after the cerebellum experimental damage

The aim – to study the effect of transplantation of fetal neural tissue (cerebellum) (TFNT) obtained from 18-day embryos (E-18) rats, and tissue transplantation of the olfactory bulb (TOB) obtained from adult rats, on the process of regeneration after traumatic central nervous system damage to the cerebellar hemispheres.

Methods and subjects. After performing craniotomy in the posterior cranial fossa in female rats aged 5.5 months, simulated trauma damage to the surface of the cerebellar hemispheres by local hard mechanic damage was performed. TFNT and TOB were produced by day 7 after injury in the cleaned from necrotic tissue masses of the bed of the cerebellum. There were three groups of comparison – simulation of cerebellar injury, trauma simulation of the cerebellum with the purification lodge injury by day 7, the simulation of cerebellar injury with the purification of the bed by day 7 of injury and transplantation of fetal kidney tissue (E-18). The results were evaluated with beam-walking test (BWT), every three days to 60 days inclusive.

Results. TFNT favors the maximum positive influence among the investigated groups on the regeneration process. The restoration of stato-coordination sphere function is evident in the form of equal growth indicator during the first and second months under the TOB application and in the case of TFNT performance – on 3 and 4 weeks. Within 1 week after TOB more intense increase in the indicator of functions is evident than in the case of TFNT.

Conclusions. TFNT intensifies, but does not change the qualitative characteristics of the recovery process stato-coordination sphere; TOB causes the appearance of unusually early phase of post-transplant TFNT positive effect. TOB, unlike TFNT may be regarded as a method of choice for restorative treatment of experimental damage to the cerebellum only at early stages of the traumatic process.

Key words: experimental cerebellar trauma, reconstructive neurosurgery, neurogenic cells, fetal neural tissue, olfactory bulb, neurotransplantation.



Ш.С. ЮЛДАШЕВ, А.Р. САТТАРОВ, А.Ш. ШОДИЕВ

Самаркандский филиал Республиканского
научного центра экстренной медицинской помощи,
Республика Узбекистан

Самаркандский медицинский институт,
Республика Узбекистан

Использование и оценка эффективности L-лизина эсцината по ликворологическим и ликвородинамическим показателям при острой позвоночно-спинномозговой травме

Цель — оценить эффективность использования L-лизина эсцината в лечении острой позвоночно-спинномозговой травмы по ликворологическим и ликвородинамическим показателям.

Материалы и методы. Проведено лечение 75 больных в возрасте от 15 до 69 лет с позвоночно-спинномозговой травмой. Мужчин было 59 (78,6 %), женщин — 16 (21,3 %). Сроки госпитализации больных от момента получения травмы составили от 8 до 48 ч. Все больные при поступлении имели умеренные неврологические нарушения в виде пареза, снижение чувствительности ниже уровня повреждения и частичное нарушение функции тазовых органов. По шкале Frankel они относились к группе D. Пациентов распределили на две группы: в основной группе (n = 38) использовали препарат L-лизина эсцинат по предложенной схеме, в контрольной (n = 37) — традиционное лечение с применением мочегонных и кортикостероидных препаратов.

Результаты. У 63,1 % больных основной группы отмечено неврологическое улучшение, тогда как в контрольной группе — только у 32,4 %. Вследствие противоотечного эффекта L-лизина эсцината санация ликвора в основной группе достигнута на 4—5 сут раньше, чем в контрольной.

Выводы. Включение 0,1 % раствора L-лизина эсцината в комплексную интенсивную терапию в острый период позвоночно-спинномозговой травмы значительно уменьшает выраженность отека спинного мозга, улучшает проходимость субарахноидального пространства, кровообращение и ликвороциркуляцию в травмированном участке спинного мозга. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения препарата в острый период позвоночно-спинномозговой травмы для уменьшения отека спинного мозга, что способствует уменьшению продолжительности стационарного лечения и уровня инвалидности.

Ключевые слова: позвоночно-спинномозговая травма, острый период, ликвор, ликвородинамические показатели, L-лизина эсцинат.

Повреждения позвоночника и спинного мозга в структуре видов травм занимают третье место по частоте [1, 3, 4, 6].

На долю пациентов с острой травмой позвоночника и спинного мозга в структуре больных, госпитализируемых в нейрохирургические отделения Москвы, приходится 3,5—4,0 % [1, 2]. Инвалидизация при осложненной травме составляет 75—80 %, преобладают инвалиды I и II группы в возрасте 15—35 лет [2, 3]. Показатель смертности у больных с травмой позвоночника и спинного мозга

достигает 43 %, с увеличением возраста пострадавших повышается уровень летальности [3].

Лечение повреждений позвоночника и спинного мозга является актуальной проблемой современной нейрохирургии в силу ряда причин: большая частота данного вида повреждений, низкая эффективность и неудовлетворительные результаты консервативных и оперативных методов лечения, высокий риск послеоперационных осложнений, большая длительность лечения и реабилитация больных в послеоперационный пери-

од, увеличение частоты инвалидности и летальности [1—3, 6].

Все вышеперечисленное диктует необходимость поиска новых методов как хирургического, так и консервативного лечения этой категории больных.

Патофизиологические механизмы поврежденный спинного мозга при травме обусловлены наличием отека с элементами кровоизлияний, контузией, некрозом, разрывом спинного мозга. При этом отек может быть настолько обширным, что распространяется на несколько сегментов выше и ниже места травмы. При травматическом повреждении шейного отдела спинного мозга отек является одной из основных причин смерти пострадавших. При кровоизлиянии в вещество спинного мозга быстро развивается его набухание [2, 4].

Основные принципы неотложной помощи при повреждениях спинного мозга заключаются в профилактике и купировании нарушений дыхания, в стабилизации позвоночника, купировании спинального шока, а также в профилактике и лечении отека спинного мозга. Нарушения ликворо- и кровообращения, отек вещества мозга, воспалительные осложнения способствуют пролонгации шока в течение нескольких недель, а в отдельных случаях — нескольких месяцев, усиливая трофические расстройства и препятствуя выработке спинального автоматизма функции тазовых органов [13]. Важность профилактики и купирования отека спинного мозга обусловлена высокой патогенетической значимостью этого состояния в летальности спинальных больных.

В настоящее время среди методов профилактики и купирования отека спинного мозга в соответствии с принципами доказательной медицины подтверждена эффективность только введения метилпреднизолона в острый период спинальной травмы [8, 12].

В последние годы в арсенале медицинских препаратов появился эффективный эндотелиопротектор — препарат L-лизина эсцинат [7—12]. Препарат обладает эндотелиотропным, противоотечным, венотоническим, противовоспалительным, противобольным действием. Эсцин снижает активность лизосомальных гидролаз, предупреждая расщепление мукополисахаридов в стенках капилляров и окружающей их соединительной ткани, нормализует повышенную сосудисто-тканевую проницаемость, повышает тонус вен, уменьшает застой венозной крови, улучшает артериальный и венозный кровоток в микроциркуляторном русле, имеет мембраностабилизирующий эффект, чем и обусловлено его противоотечное, противовоспалительное и обезболивающее действие [5, 8, 9, 11, 12].

По механизму действия L-лизина эсцинат существенно отличается от осмотических диуретиков и салуретиков. Если гипертонические растворы и салуретики воздействуют на уже развившийся

отек мозга, то L-лизина эсцинат предотвращает его развитие, нормализует проницаемость сосудов, лишен многих недостатков, присущих гипертоническим растворам, осмо- и салуретикам, кортикостероидам [7, 9—11, 14].

В доступной медицинской литературе мы обнаружили данные о применении этого препарата в острый период тяжелой черепно-мозговой травмы, однако публикаций об использовании L-лизина эсцината в острый период осложненной травмы позвоночника нет. Имеются лишь единичные сообщения о его применении в поздний период травматической болезни спинного мозга.

Цель исследования — оценить эффективность использования L-лизина эсцината в лечении острой позвоночно-спинномозговой травмы по ликворологическим и ликвородинамическим показателям.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 75 пострадавших в возрасте от 15 до 69 лет с позвоночно-спинномозговой травмой. Мужчин было 59 (78,6 %), женщин — 16 (21,3 %). Сроки госпитализации больных от момента получения травмы составили от 8 до 48 ч.

Кроме неврологического исследования, всем больным проводили рентгенологическое исследование, включая компьютерно-томографическое. Все переломы позвоночника были стабильными и не требовали хирургического лечения.

Все больные при поступлении имели умеренные неврологические нарушения в виде пареза, снижение чувствительности ниже уровня повреждения и частичное нарушение функции тазовых органов. По шкале Frankel они относились к группе D.

В зависимости от вида лечения больных распределили на две группы. Основная группа (n = 38) получала 0,1 % раствор L-лизина эсцината с момента госпитализации в течение 8—10 сут по следующей схеме: при поступлении — по 10 мл в разведении на 20 мл 0,9 % физиологического раствора внутривенно струйно медленно; через 6—8 ч после госпитализации — 10 мл в разведении на 20 мл 0,9 % физиологического раствора внутривенно струйно медленно; в последующие 8—10 дней — по 10 мл 2 раза в сутки внутривенно капельно с 200,0 мл 0,9 % физиологического раствора.

Контрольная группа (n = 37) получала традиционное лечение: мочегонные и гормональные препараты (Лазикс, глюкокортикостероиды), ноотропы, препараты, улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин).

Данные об уровне повреждения приведены в табл. 1.

Результаты и обсуждение

Полученные клинично-неврологические данные во время стационарного лечения показали, что

среди больных основной группы, которые получили препарат L-лизина эсцинат по вышеуказанной схеме, у 24 (63,1 %) отмечено значительное улучшение неврологической симптоматики, уменьшение степени проводниковых нарушений уже на 5—6-е сутки после назначения препарата. На 4—5-е сутки после назначения препарата наблюдали увеличение поверхностной и появление глубокой чувствительности. У больных также зафиксирована положительная динамика функции тазовых органов — возобновление императивных позывов к мочеиспусканию, свидетельствующих о восстановлении проводимости спинного мозга [1, 13].

Среди больных контрольной группы, имевших при поступлении неврологическую симптоматику в виде пареза и анестезии, после введения мочегонного и гормонального препарата только у 12 (32,4 %) отмечена умеренная положительная неврологическая симптоматика на 8—10-е сутки. У этих же больных зафиксировали появление или усиление болей в дистальных отделах конечностей и умеренное чувство заполнения мочевого пузыря. У остальных больных заметной положительной неврологической симптоматики в период лечения не выявлено.

Всем больным, начиная со вторых суток после госпитализации, и в дальнейшем с интервалом в одни сутки проведены диагностические люмбаль-

ные пункции с забором 10,0 мл ликвора для определения его состава и подсчета количества эритроцитов и белка (табл. 2).

У больных обеих групп в первые 4 дня при подсчете эритроцитов в ликворе они покрывали все поле зрения, уровень белка в 10—15 раз превышал норму. Начиная с 6-х суток, у больных основной группы количество эритроцитов начало уменьшаться и к 12-м суткам полностью нормализовалось, тогда как у больных контрольной группы санация ликвора продолжалась до 2 нед (см. табл. 2).

Всем больным во время проведения диагностической люмбальной пункции выполнено измерение ликворного давления для определения проходимости субарахноидального пространства травмированного участка спинного мозга (табл. 3). На 2-е сутки после травмы при люмбальной пункции показатели ликворного давления в обеих группах были близки. У больных основной группы из-за отека травмированного участка спинного мозга в первые дни отмечались частичные блоки субарахноидального пространства, и величина ликворного давления была на уровне 90 мм вод. ст. В последующие дни, после получения L-лизина эсцината, ликворное давление повысилось до 220 мм вод. ст., тогда как у больных контрольной группы этот показатель не превышал 120 мм вод. ст.

Т а б л и ц а 1

Распределение больных по полу и уровню повреждения

Группа	Мужчины	Женщины	Уровень повреждения		
			Шейные позвонки	Грудные позвонки	Поясничные позвонки
Основная	29	9	9	19	10
Контрольная	27	10	11	18	8
Всего	56	19	20	37	18

Т а б л и ц а 2

Результаты анализа ликвора на клетки (в среднем поле зрения)

Группа	Сутки						
	2-е	4-е	6-е	8-е	10-е	12-е	14-е
Основная	Всё поле зрения	Всё поле зрения	10—15	5—8	2—3	Норма	Норма
Контрольная	Всё поле зрения	Всё поле зрения	Всё поле зрения	20—25	10—15	8—10	4—6

Т а б л и ц а 3

Динамика ликворного давления, мм вод. ст.

Группа	Сутки						
	2-е	4-е	6-е	8-е	10-е	12-е	14-е
Основная	90	100	140	180	200	210	220
Контрольная	90	90	95	110	120	120	120

Эти данные убедительно свидетельствуют о значительном уменьшении травматического отека и улучшении проходимости субарахноидального пространства в травмированном участке спинного мозга.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что применение 0,1 % раствора L-лизина эсцината при острой позвоночно-спинномозговой травме значительно уменьшает выраженность отека спинного мозга, улучшает проходимость субарахноидального пространства, кровообращение и ликвороциркуляцию в травмированном участке спинного мозга, тем самым способствуя ускорению санации ликвора, поэтому мы считаем целесообразным применять у больных с травмой позвоночника и спинного мозга препарат L-лизина эсцинат, начиная с первых часов после госпитализации больного, что способствует улучшению неврологической симптоматики, снижению уровня инвалидности и летальности при травматических поражениях спинного мозга.

Выводы

Включение 0,1 % раствора L-лизина эсцината в комплексную интенсивную терапию в острый период позвоночно-спинномозговой травмы значительно уменьшает выраженность отека спинного мозга, улучшает проходимость субарахноидального пространства, кровообращение и ликвороциркуляцию в травмированном участке спинного мозга.

Вследствие противоотечного эффекта L-лизина эсцината санация ликвора в основной группе достигнута на 4—5 сут раньше, чем у больных в контрольной группе.

Заметное неврологическое улучшение в основной группе наблюдали у 63,1 % больных, а в контрольной — у 32,4 % больных.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения L-лизина эсцината в острый период позвоночно-спинномозговой травмы для уменьшения отека спинного мозга, что способствует уменьшению продолжительности стационарного лечения и уровня инвалидности.

Литература

1. Белова А.Н. Нейрореабилитация: Рук-во для врачей.— М., 2000.— 1280 с.
2. Гринь А.А., Иоффе Ю.С., Лебедев В.В. и др. Состояние нейрохирургической помощи больным с острой травмой позвоночника и спинного мозга в г. Москве // Вторая Московская ассамблея «Здоровье столицы»: Программа, тезисы докладов, каталог участников выставки (Москва, 18—19 декабря 2003 г.).— М.: Геос, 2003.— С. 31—32.
3. Крылов В.В., Гринь А.А., Иоффе Ю.С. Лечение больных с осложненными и неосложненными повреждениями позвоночника при сочетанной травме // Хирургия позвоночника.— 2005.— № 4.— С. 8—14.
4. Крылов В.В., Лебедев В.В., Гринь А.А. и др. Тактика обследования больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника в острый период // Современные методы лечения осложненной травмы шейного отдела позвоночника: Материалы городского семинара.— М., 2001.— С. 17—25.
5. Леонтьев М.А. Эпидемиология спинальной травмы и частота полного анатомического повреждения спинного мозга // Вопросы нейрохирургии.— 2003.— № 2.— С. 26—29.
6. Полищук Н.Е., Полищук Л.Л. Неотложная помощь при черепно-мозговой и позвоночно-мозговой травмах // Скорая и неотложная медицинская помощь / Под ред. И.С. Зозули.— К.: Здоров'я, 2002.— С. 470—478.
7. Постернак Г.И., Ткачева М.Ю., Збжанский Ю.В. Изучение эффективности L-лизина эсцината у новорожденных с травматическим поражением центральной нервной системы // Новости медицины и фармации.— 2004.— № 15 (155).— С. 10.
8. Семченко В.В., Щербак П.Н., Степанов С.С. и др. Структурно-функциональная характеристика перифокальной зоны коры большого мозга в острый период черепно-мозговой травмы // Общая реаниматология.— 2005.— № 1.— С. 29—33.
9. Спасиченко П.В. Отчет о клиническом изучении препарата «Раствор L-лизина эсцината 0,1 % для инъекций» (I фаза клинических испытаний).— К., 1997.— 6 с.
10. Спасиченко П.В. Отчет о клиническом испытании препарата «Раствор L-лизина эсцинат 0,1 % для инъекций» (II фаза клинических испытаний).— К., 1997.— 25 с.
11. Усенко Л.В., Слива В.И., Криштафор А.А., Воротилицев С.М. Применение L-лизина эсцината при купировании локальных отеков в церебральной и спинальной нейрохирургии и реаниматологии // Новости медицины и фармации.— 2002.— № 78.— С. 3.
12. Усенко Л.В., Слива В.И. и др. Интенсивная терапия отечного синдрома в клинике реаниматологии, нейрохирургии и травматологии: Метод. рекомендации.— Днепрпетровск, 2006.
13. Чернов А.Л. Позвоночно-спинномозговая травма. Догоспитальный этап // Медицина неотложных состояний.— 2008.— № 2 (15).
14. Chajka L., Georgievsky V., Spasithenko P. et al. L-lysine escinat — pharmacology and clinical effects // XIII International Congress of Pharmacology: Abstracts.— Munchen, Germany, 1998.— 52 p.

Ш.С. ЮЛДАШЕВ, А.Р. САТТАРОВ, А.Ш. ШОДІЄВ

Використання та оцінка ефективності L-лізину есцинату за лікворологічними та ліквородинамічними показниками при гострій хребетно-спинномозковій травмі

Мета — оцінити ефективність використання L-лізину есцинату в лікуванні гострої хребетно-спинномозкової травми за лікворологічними і ліквородинамічними показниками.

Матеріали і методи. Проведено лікування 75 хворих віком від 15 до 69 років із хребетно-спинномозковою травмою. Чоловіків було 59 (78,6 %), жінок — 16 (21,3 %). Терміни госпіталізації хворих від моменту отримання трав-

ми становили від 8 до 48 год. Усі хворі при госпіталізації мали помірні неврологічні порушення у вигляді парезу, зниження чутливості нижче за рівень ушкодження і часткове порушення функції тазових органів. За шкалою Frankel вони належали до групи D. Пацієнтів розподілили на дві групи: в основній групі (n = 38) використали препарат L-лізину есцинат за запропонованою схемою, в контрольній (n = 37) — традиційне лікування із застосуванням сечогінних і кортикостероїдних препаратів.

Результати. У 63,1 % хворих основної групи відзначено неврологічне поліпшення, тоді як у контрольній групі — лише у 32,4 %. Унаслідок протинабрякового ефекту L-лізину есцинату санації ліквору в основній групі досягнуто на 4—5 днів раніше, ніж у контрольній.

Висновки. Включення 0,1 % розчину L-лізину есцинату в комплексну інтенсивну терапію в гострий період хребетно-спинномозкової травми значно зменшує вираженість набряку спинного мозку, поліпшує прохідність субарахноїдального простору, кровообіг і ліквороциркуляцію в травмованій ділянці спинного мозку. Отримані результати свідчать про доцільність застосування препарату в гострий період хребетно-спинномозкової травми для зменшення набряку спинного мозку, що сприяє зменшенню тривалості стаціонарного лікування і рівня інвалідності.

Ключові слова: хребетно-спинномозкова травма, гострий період, ліквор, ліквородинамічні показники, L-лізину есцинат.

Sh.S. YULDASHEV, A.R. SATTAROV, A.Sh. SHODIEV

Application and evaluation of L-lysine aescinat efficacy in acute spinal cord injury on liquorologic and liquorodynamic indicators

The aim – to evaluate L-lysine aescinat efficacy in acute spinal cord injury on liquorologic and liquorodynamic indicators.

Methods and subjects. 75 patients (59 (78.6 %) – male, 16 (21.3 %) – female) aged 15–69 years with spinal injury were treated. The terms of hospitalization from the injury moment were from 8–48 hours. All patients demonstrated mild neurological impairments: paresis, sensitivity decreasing lower the injury lever, pelvic organs function partial impairments. According to Frankel scale they were in D group. The patients were divided into 2 groups. Study group, 38 patients used the drug L-lysine aescinat on the proposed scheme, the control group patients, 37 patients used traditional treatment with diuretics and corticosteroids.

Results. The data obtained showed that in 63.1 % cases in study group patients had positive results, whereas the figures in the control group did not exceed 32.4 %. Due to L-lysine aescinat anti-edematous action the liquor sanitization was achieved on 4–5 days early in the study group than in the control one.

Conclusions. The authors concluded, that reducing the severity of spinal cord edema, improving patency of subarachnoid space, improving circulation and liquor circulation in the injured spinal cord areas associated with a marked endothelium-protective, venotonic and anti-edematous effects of L-lysine aescinat. The obtained data evidence the efficacy of the drug application in acute spinal cord injury which causes the reduction of hospital treatment and disability level.

Key words: spinal cord injury, acute period, liquor, liquorodynamic indicators, L-lysine aescinat. □

Т.А. РАСКИНА

Кемеровская государственная
медицинская академия, Россия

Ацеклофенак: терапевтическая эффективность при остеоартрозе*

Обсуждаются место ацеклофенака в группе нестероидных противовоспалительных препаратов и его эффективность при остеоартрозе.

Ключевые слова: остеоартроз, ацеклофенак.

Остеоартроз (ОА) — наиболее частое хроническое невоспалительное ревматическое заболевание суставов, в основе которого лежит поражение всех компонентов сустава, включая хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, связки, капсулы, окружающие сустав мышцы, и которым страдают более 50 % лиц старше 65 лет.

До настоящего времени нет препаратов, способных полностью остановить прогрессирование ОА и восстановить функцию пораженного сустава, а широко применяемые лекарственные средства, замедляющие процессы деструкции хондроцитов, не всегда могут полностью купировать основные симптомы болезни. Рекомендации по лечению ОА основываются на оптимизации принципов симптоматической терапии. К часто используемым с этой целью препаратам относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1].

НПВП воздействуют на ключевые механизмы патогенеза боли и воспаления и дают быстрый анальгетический эффект [2]. Высокая потребность в действенных средствах, способных устранять боль и воспаление, предопределяет широкое применение НПВП. Едва ли не половине больных старше 65 лет хотя бы раз в год врач назначает НПВП [3], сталкиваясь при этом с проблемой выбора конкретного препарата. Принципиально важным является назначение препаратов, обеспечивающих достаточный анальгетический и противовоспалительный эффект при максимально хорошей переносимости.

К сожалению, проблема класс-специфических побочных эффектов НПВП не исчерпывается только возможностью развития НПВП-гастропатии и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. У многих препаратов, в том числе индометацина, ибупрофена и диклофенака, *in vitro* констатировано отсутствие положительного действия или даже негативное влияние на суставной хрящ. С этих позиций наиболее удачным представителем современных НПВП для лечения ОА может считаться ацеклофенак.

Угнетение активности циклооксигеназы (ЦОГ) и соответственно синтеза простагландинов (ПГ) является основой терапевтического эффекта НПВП. Большинство экспертов относят ацеклофенак к семейству неселективных НПВП [4]. Однако этот вопрос не столь прост, как кажется. В исследовании P.S. Lidbury и соавт. [5] сравнивали ацеклофенак с целекоксибом и рофекоксибом — двумя селективными ингибиторами ЦОГ-2. Ацеклофенак, целекоксиб и рофекоксиб подавляли и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, но с разной степенью селективности. Результаты этого исследования продемонстрировали уровень селективности ацеклофенака по отношению к ингибированию ЦОГ-2, несколько превышающий таковой целекоксиба, поэтому ацеклофенак занимает место между целекоксибом и рофекоксибом. По данным S. Sarah [6], соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 для ацеклофенака составляет 26, то есть он может считаться более селективным в отношении ЦОГ-2, чем целекоксиб

* Современная ревматология.— 2010.— № 4.— С. 51—54.

и нимесулид, у которых это соотношение достигает 7 [6]. Подтверждением селективности ацеклофенака является и работа В. Hinz и соавт. [7], которые определяли выраженность блокады ЦОГ-2 и ЦОГ-1 в нейтрофилах человека под влиянием ацеклофенака в дозе 100 мг и диклофенака в дозе 75 мг. Оказалось, что после приема обоих препаратов активность ЦОГ-2 была подавлена более чем на 97 %, в то время как ЦОГ-1 — на 46 и 82 % соответственно.

Кроме основного фармакологического эффекта — блокады ЦОГ-2 — ацеклофенак влияет на синтез важнейших цитокинов.

Ключевым моментом в индукции ОА является разрушение тканей сустава, вызываемое в основном изменением регуляции катаболических процессов. В этом контексте интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) играют важную роль в развитии хронического воспаления, так как стимулируют продукцию ЦОГ-2, и воздействие НПВП на синтез цитокинов может оказаться решающим.

Ацеклофенак ингибирует синтез ИЛ-1 β и ФНО- α в синовиоцитах при ОА. Показано, что он оказывает статистически значимое супрессивное влияние на образование ПГЕ в хрящевой ткани и синовиальной оболочке суставов, пораженных ОА. В обеих тканях ингибирование превысило 90 % [8].

Доказано супрессивное действие ацеклофенака на продукцию ИЛ-6 в изолированной ткани хондроцитов человека, стимулированных ИЛ-1. J.-Y. Reginster и соавт. [9] показали, что ацеклофенак и диклофенак в определенном диапазоне концентраций значительно подавляют активированный ИЛ-1 синтез ИЛ-6.

Ацеклофенак активирует выработку ИЛ-1 α хондроцитами суставной ткани. ИЛ-1 α -белок, продуцируемый синовиоцитами и хондроцитами, играет важную роль в деградации хряща. Ингибируя деятельность ИЛ-1, он блокирует ИЛ-1-стимуляцию в процессе образования ПГЕ посредством подавления ЦОГ. Уровень ИЛ-1 α в образцах тканей при ОА значительно выше, чем в здоровых тканях. Показано, что ацеклофенак в отличие от пироксикама и «Аспирина» увеличивает количество ИЛ-1 α почти в 80 раз [9].

Оксид азота (NO) является одним из факторов, активирующих катаболизм в хрящевой ткани при ОА и провоспалительные изменения в суставе. При патологии хондроциты человека продуцируют большое количество NO в условиях провоспалительной стимуляции такими цитокинами, как ИЛ-1 β и ФНО- α . В исследовании F.J. Blanco [10] было продемонстрировано, что в этих клетках при ОА ацеклофенак в концентрации 5 и 10 мкг/мл угнетает на 40 и 70 % соответственно индуцированную ИЛ-1 и ФНО- α продукцию NO.

В последнее время появились доказательства того, что НПВП способны вмешиваться в процессы

синтеза и разрушения хрящевой ткани. Считается, что нарушение баланса между продукцией и деградацией является одним из факторов развития ОА. Поэтому применение НПВП может оказать значительное влияние на течение данного заболевания.

В исследовании J.T. Dingle и M. Parker [11] *in vitro* было также продемонстрировано, что ацеклофенак стимулирует продукцию глюкозаминогликанов в хрящевой ткани пациентов с ОА. Препарат частично модулировал угнетающее действие ИЛ-1 на образование ГАГ. Благодаря ацеклофенаку значительно лучше восстанавливался синтез ГАГ после ингибирования ИЛ-1.

В более поздней работе J.T. Dingle представлены результаты изучения влияния 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани. Изучено 650 проб, взятых у больных ОА и 180 лиц без патологии суставов. У многих препаратов, в том числе индометацина, ибупрофена и диклофенака, *in vitro* констатировано отсутствие положительного действия или даже негативное влияние на суставной хрящ. Ацеклофенак, напротив, не только не усиливал деструкцию хряща, но и способствовал его активному восстановлению, подавляя катаболизм хрящевой ткани [12].

S. Accardo и соавт. [13] изучали эффективность ацеклофенака у 86 пациентов с ОА. После приема в течение лишь 1 мес ацеклофенак вызвал статистически значимый обезболивающий эффект, который прогрессивно повышался на протяжении всего 12-месячного наблюдения. Степень выраженности боли при движении и в состоянии покоя со временем уменьшалась. Также улучшалась и функциональная способность (индекс Lee).

В несравнительном проспективном открытом исследовании G.M. Zabala и соавт. [14] изучали эффективность и безопасность ацеклофенака при приеме на протяжении 3 мес. В испытании участвовало 519 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с артрозом коленного сустава, получавших ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

Ацеклофенак уменьшал выраженность боли, фиксируемой при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и оценки функции коленного сустава. После лечения в течение 1 мес отмечен значительный обезболивающий эффект, прогрессивно повысившийся на протяжении всего периода 3-месячного наблюдения.

В ходе исследования из него были исключены 18 (3,4 %) пациентов из-за развития гастроинтестинальной токсичности разной степени (от легкой до умеренной), которая спонтанно купировалась после прекращения терапии. У 33 (6,4 %) больных иногда отмечались незначительно выраженные гастроинтестинальные симптомы, не потребовавшие отмены ацеклофенака.

В двух клинических плацебоконтролируемых исследованиях оценивали эффективность ацеклофе-

нака при ОА. В первом мультицентровом испытании с двойным слепым контролем 146 пациентов (средний возраст — 61 год) были рандомизированы на две группы — получающие ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в сутки и получающие плацебо на протяжении 4 нед [15]. Степень выраженности боли определяли сами пациенты и исследователи при помощи оценки болезненности сустава, боли при движениях, в ночное время, а также измерения отека. Анальгезирующий эффект при лечении ацеклофенаком оказался значительно выше, чем при приеме плацебо. К концу терапии интенсивность боли была значительно снижена у 79 и 52 % больных соответственно.

Во втором исследовании с двойным слепым контролем участвовали 58 больных в возрасте от 48 до 64 лет. Одна группа получала ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в сутки, другая — плацебо [16]. Перед началом испытания все пациенты предъявляли жалобы на выраженную боль. После окончания лечения в группе принимавших ацеклофенак только 5 пациентов отмечали значительную боль, в группе плацебо она сохранялась у 21. Разница в степени анальгезирующего эффекта ацеклофенака и плацебо была статистически значимой на протяжении всего периода исследования. Сделан вывод, что, вне всякого сомнения, обезболивающее действие ацеклофенака гораздо сильнее, чем плацебо.

К настоящему времени проведен ряд исследований эффективности и переносимости ацеклофенака по сравнению с парацетамолом, пироксикамом, напроксеном и диклофенаком у больных ОА.

В 6-недельном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), проведенном E. Battlè-Gualda и соавт. [17], сравнивали эффективность ацеклофенака 200 мг/сут и парацетамола 3 г/сут у 168 больных ОА. Показано достоверное преимущество ацеклофенака: уменьшение выраженности боли (по ВАШ) было больше на 7,6 мм, индекса Лекена — на 1,6, отсутствие эффекта отмечено лишь у 1 больного (при приеме парацетамола — у 8). При этом переносимость ацеклофенака и парацетамола не отличалась: суммарная частота побочных эффектов составила 29 и 32 % соответственно [17].

В 12-недельном РКИ изучали влияние ацеклофенака в дозе 200 мг/сут и диклофенака в дозе 150 мг/сут на основные клинические проявления заболевания у 397 пациентов с ОА. Ацеклофенак оказался более эффективен: значимое облегчение суставной боли (> 50 % по сравнению с исходным уровнем) отмечено у 71 и 59 % больных соответственно. При этом неприятные симптомы со сторо-

ны желудочно-кишечного тракта достоверно реже возникали на фоне приема ацеклофенака. Так, диарея отмечена лишь у 1 % больных, в то время как при лечении диклофенаком — у 6,6 % [18].

Результаты аналогичного по числу обследованных (374 больных ОА) и длительности наблюдения РКИ показали, что ацеклофенак в дозе 200 мг был столь же эффективен, как напроксен 1000 мг/сут, в отношении выраженности боли и нарушения функции суставов у больных гонартрозом. При этом побочные эффекты на фоне приема ацеклофенака возникали реже: у 12,6 и 16,3 % больных соответственно [19].

В 2-месячном исследовании сравнивали эффективность и безопасность ацеклофенака в дозе 200 мг/сут и пироксикама в дозе 20 мг/сут у 240 больных ОА. Лечебное действие препаратов не отличалось, в то же время переносимость ацеклофенака была существенно лучше: диспепсия возникла у 24 и 33 больных соответственно, при этом у 7 пациентов, получавших пироксикам, нежелательные эффекты явились причиной отмены терапии, а у 1 развилось опасное желудочно-кишечное кровотечение. При этом на фоне приема ацеклофенака серьезных осложнений не отмечено [20].

Таким образом, терапевтические достоинства ацеклофенака подтверждены серией РКИ. Ацеклофенак по эффективности не уступает некоторым традиционным НПВП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен) и даже несколько превосходит их. При ОА он демонстрирует существенно большую эффективность по сравнению с парацетамолом. В значительной степени в пользу ацеклофенака свидетельствует отсутствие негативного влияния на метаболизм суставного хряща, что выгодно отличает его от многих НПВП (например, диклофенака, ибупрофена) и позволяет считать средством выбора для симптоматической терапии ОА [4].

Ацеклофенак хорошо переносится. Его достоинством является то, что он достоверно реже (на 20—50 %), чем основные представители НПВП, вызывает диспепсию. Данные литературы свидетельствуют о существенно более низком риске развития желудочно-кишечных кровотечений у лиц, получающих ацеклофенак. Риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании ацеклофенака относительно невысок, по крайней мере, он не превышает аналогичный показатель для других НПВП [4].

Ацеклофенак применяют в клинической практике с конца 1980-х. В России и в Украине под торговой маркой «Аэртал» он используется с 2009 г. и имеет репутацию эффективного и безопасного препарата выбора для терапии ОА.

Статья предоставлена представительством «Рихтер Гедеон» в Украине

Литература

- Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) // *Ann. Rheum. Dis.*— 2007.— Vol. 66 (3).— P. 377—388.
- Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой.— М.: Гэотар-Медиа, 2008.— 720 с.
- Griffin M.R. Epidemiology of nonsteroidal antiinflammator drug-associated gastrointestinal injury // *Am. J. Med.*— 1998.— 104.— P. 23—29.
- Насонова В.А., Каратеев А.Е. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака // *Современ. ревматол.*— 2009.— № 3.— P. 58—66.
- Lidbury P.S., Vojnovic I., Warner T.D. COX-2/COX1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. Osteoarthritis and Cartilage. Fifth world congress of the OARSI, Barcelona, Spain, 4—6 October 2000. Vol. 8, suppl. B.TH053.
- Sarah S. Aceclofenac: a potent nonsteroidal anti-inflammatory drug // *Latest Reviews.*— 2006.— N 4 (3).
- Hinz B., Rau T., Augel D. et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 74.— P. 222—235.
- Smith W.L., Garavito R.M., DeWitt D.L. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenase)-1 and -2 // *Biol. Chem.*— 1996.— Vol. 271 (33).— P. 157—160.
- Reginster J.-Y., Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J. et al. Osteoarthritis: clinical and experimental aspects.— Berlin: Springer-Verlag, 1999.— 525 p.
- Blanko F.J. Effect of NSAIDs on synthesis of IL-1 Receptor antagonist (IL-1Ra) by human articular chondrocytes. Osteoarthritis and Cartilage. Fifth world congress of OARSI, Barcelona, Spain, 4—6 October 2000.— Vol. 8, suppl. B.
- Dingle J.T., Parker M. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis. A study of the mechanism of action of aceclofenac // *Clin. Drug. Invest.*— 1997.— Vol. 14.— P. 353—362.
- Dingle J.T. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages // *J. Rheumatol.*— 1999.— Vol. 58 (3).— P. 125—129.
- Blot L., Marcellis A., Devogelaer J. et al. Effect of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage // *Br. J. Pharmacol.*— 2000.— Vol. 131 (7).— P. 1413—1421.
- Zabala G.M. Eficacia y tolerancia de Aceclofenaco en ensayo abierto de tres meses de duracion en el tratamiento de la Gonartrosis // *Dolor Inflamacion.*— 1993.— N 1.— P. 3—7.
- Birell D.H., Roma J., Bowdler J.M. Evaluation of the efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis // *Br. J. Clin. Res.*— 1995.— N 6.— P. 45—55.
- Torrejon V.A. Treatment of severe rheumatic pain with aceclofenac. Results of a comparative study vs. placebo // *Ada Ther.*— 1988.— Vol. 14.— P. 275—280.
- Battle-Gualda E., Roman Ivorra J., Martin-Mola. et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6 week randomized controlled trial // *Osteoarthritis Cartilage.*— 2007.— Vol. 15 (8).— P. 900—908.
- Ward D., Veys E., Bowdler J. et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis // *Clin. Rheumatol.*— 1995.— Vol. 14 (6).— P. 656—662.
- Kornasoff D., Frerick H., Bowdler J. et al. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis // *Clin. Rheumatol.*— 1997.— Vol. 16 (1).— P. 32—38.
- Perez Busquier M., Calero E., Rodriguez M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis // *Clin. Rheumatol.*— 1997.— Vol. 16 (2).— P. 154—159.

T.O. ПАСКИНА

Ацеклофенак: терапевтична ефективність при остеоартрозі

Обговорюються місце ацеклофенаку в групі нестероїдних протизапальних препаратів і його ефективність при остеоартрозі.

Ключові слова: остеоартроз, ацеклофенак.

T.A. RASKINA

Aceclofenac: therapeutic effectiveness in osteoarthritis

The place of aceclofenac in a group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and its efficacy in osteoarthritis are discussed.

Key words: osteoarthritis, aceclofenac.



И.В. ЮРОВ

Центр первичной медико-санитарной помощи № 4,
Мариуполь

Городская больница № 9 МСЧ Департамента
морского флота Украины, Мариуполь

К вопросу нейропротекции в комплексной фармакотерапии пациентов с болезнью Паркинсона

Изучено действие холина альфосцерата (Глиатилин) у 67 пациентов с болезнью Паркинсона разных возрастных групп и с разным дебютом заболевания. Всем пациентам провели клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценку эффективности специфической терапии. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование Глиатилина как препарата, обладающего нейропротекторными свойствами, в комплексной фармакотерапии пациентов с болезнью Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, шкала UPDRS, холина альфосцерат, Глиатилин.

Блезнь Паркинсона (БП) является прогрессирующим хроническим заболеванием центральной нервной системы, в основе которого лежит дегенерация дофаминергических нейронов. Определенную роль в этом играет дисбаланс ацетилхолина, глутамата, норадреналина и серотонина [1—4, 14, 25, 26, 29—31, 35]. К факторам, вызывающим дегенерацию и апоптоз дофаминергических нейронов, относятся нарушение митохондриального дыхания, энергетический дефицит нейрона, усиление свободнорадикального окисления, избыточное накопление свободных ионов кальция и повышение эксайтотоксичности глутамата. Последнее вызывает деполяризацию мембраны нейрона, нарушение ионной проницаемости с массовым поступлением ионов кальция в клетку, что вызывает перегрузку митохондрий с последующим разобщением окислительного фосфорилирования и усилением катаболических процессов (глутаматно-кальциевый каскад) [9, 16, 21, 23, 34]. Согласно гипотезе Н. Braak (2003) патоморфологически БП характеризуется избирательной гибелью нейронов черной субстанции, стадийным распространением и накоплением телец Леви (ольфакторная луковица и передние ольфакторные ядра, другие ядра ствола, черная субстанция, кора головного мозга).

Белковым субстратом БП является альфа-синуклеин [10, 11, 13, 15, 17—20, 22, 24, 27, 37]. Возрастая за последнее десятилетие распространенность БП среди стареющего населения Украины делает эту проблему медико-социальной. Так, по данным официальной статистики Министерства здравоохранения, в Украине распространенность БП составляет более 133 случаев на 100 тыс. населения. Значимость БП обусловлена негативным влиянием на качество жизни пациентов, высоким уровнем потери трудоспособности и инвалидизации [3, 4, 6].

Цель работы — изучить влияние холина альфосцерата (Глиатилин) на течение БП у пациентов разного возраста и с разной длительностью заболевания.

Материалы и методы

С 2008 г. нами было обследовано и взято на учет 192 больных в возрасте от 30 до 85 лет, ранее периодически наблюдавшихся по месту жительства у невролога и терапевта с жалобами на скованность и тремор. Мужчин было 78 (40,6 %), женщин — 114 (59,4 %).

Всем пациентам до назначения в комплексную терапию холина альфосцерата и спустя 3 мес про-

водили клиничко-неврологическое и нейропсихологическое исследование, мониторинг артериального давления, ЭКГ, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) магистральных сосудов головы и шеи, ЭЭГ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Для обработки полученных результатов применяли расчетные и табличные критерии Фишера—Снедекора для 12 степеней свободы выборки у данных больных, а также интеграл вероятности (функция Лапласа). Моделирование проводили с использованием Microsoft Excel (встроенной таблицы квазислучайных чисел).

Результаты и обсуждение

БП выявлена у 149 (73,9 %) больных в возрасте от 43 до 82 лет, эссенциальный тремор — у 17 (11,4 %), эфедриновый паркинсонизм (действие 1-метил-4-фенил-1,2,3,5-тетрагидропиридина) — у 12 (6,25 %), сосудистый паркинсонизм — у 11 (5,72 %), лекарственный (нейролептический) паркинсонизм — у 3 (1,56 %) пациентов, дрожательно-ригидная форма — у 65 (43,62 %), акинетико-ригидно-дрожательная форма — у 84 (56,37 %) больных.

В 2010—2011 гг. мы отобрали 67 пациентов с БП (основная группа) для дообследования, уточнения степени функциональных нарушений. При анализе проведенных ЭЭГ в 64 % случаях наблюдали низкоамплитудную ЭЭГ с дисфункцией стволовых структур. По результатам УЗДГ, в 59 % случаях выявлен значимый стеноз сонных артерий. При МРТ головного мозга у 38 % пациентов визуализировалась умеренная внутренняя гидроцефалия, у 77 % — субатрофия коры полушарий головного мозга и мозжечка. При оценке неврологического статуса у этих больных мы пользовались клиническими диагностическими критериями Банка мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (1992), критериями шкалы UPDRS (1987), модифицированной шкалой оценки стадии заболевания Хена—Яра, шкалой MMSE, шкалой дневной активности Шваба—Ингланда. Первая стадия болезни выявлена у 5 пациентов, вторая — у 29, третья — у 29, четвертая — у 4 пациентов. У больных доминировал акинетико-ригидный (64 %) или дрожательно-ригидный (36 %) синдромы, отмечены феномен «on—off» (28 %), дискинезии пика дозы (23 %), тремор, резистентный к препаратам леводопы (25 %), сниженная дневная активность (58 %).

Изучена целесообразность применения холина альфосцерата у больных вследствие нейропротекторных эффектов препарата. По данным литературы, клиническими маркерами нейропротекции при БП являются двигательные нарушения, скорость проявления симптомов и эффективность лечения, появление и выраженность флуктуаций, степень нарушения качества жизни в целом [12, 28, 32, 33, 36]. Глиатилин является пресинаптическим холинергическим препаратом, восстанавли-

Т а б л и ц а
Динамика неврологического статуса у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне применения холина альфосцерата

Шкала	40—50 лет						51—70 лет		Старше 70 лет			
	Основная группа (n = 4)		Контрольная группа (n = 3)		Основная группа (n = 18)		Контрольная группа (n = 19)		Основная группа (n = 11)		Контрольная группа (n = 12)	
	До лечения	Через 3 мес лечения	До лечения	Через 3 мес лечения	До лечения	Через 3 мес лечения	До лечения	Через 3 мес лечения	До лечения	Через 3 мес лечения	До лечения	Через 3 мес лечения
I часть	4,25 ± 0,25	3,10 ± 0,25	4,27 ± 0,25	3,78 ± 0,25	4,56 ± 0,35	3,30 ± 0,35	4,55 ± 0,35	3,89 ± 0,35	4,61 ± 0,35	3,34 ± 0,44	4,65 ± 0,35	3,97 ± 0,44
	14,08 ± 0,52	9,12 ± 0,52	14,07 ± 0,52	10,54 ± 0,52	16,02 ± 0,87	11,67 ± 0,35	16,05 ± 0,87	13,89 ± 0,35	16,53 ± 0,85	12,73 ± 0,63	16,57 ± 0,35	14,58 ± 0,63
II часть	40,12 ± 2,05	30,18 ± 2,05	40,15 ± 2,05	34,03 ± 2,05	42,05 ± 2,05	33,03 ± 1,46	42,07 ± 2,05	37,04 ± 1,46	40,21 ± 2,51	32,98 ± 1,47	40,29 ± 2,51	35,56 ± 1,47
	27,1 ± 1,0	29,1 ± 1,0	26,9 ± 1,0	27,5 ± 1,0	26,8 ± 1,0	29,03 ± 1,0	27,08 ± 1,0	27,2 ± 1,0	26,5 ± 1,0	28,8 ± 1,0	26,2 ± 1,0	27,6 ± 1,0
MMSE*, баллы	80	90	80	80	80	90	80	80	80	90	80	80
	80	90	80	80	80	90	80	80	80	90	80	80

* Достоверность различий показателей в начале наблюдения и через 3 мес лечения (p < 0,05).

вающим нейрональные связи, оптимизирующим нейротрансмиссию (высвобождение холина в головном мозге и увеличение биосинтеза ацетилхолина ведет к улучшению информационного обмена между нейронами — синаптической трансмиссии), не связывающимся с рецепторами ацетилхолина и не влияющим на холинестеразу, нормализующим функцию и структуру нейронов, репарацию нейрональных мембран (глицерофосфат улучшает синтез фосфатидилхолина, что ведет к восстановлению пластичности нейрональной мембраны, оптимизации функции рецепторного аппарата).

Пациенты, получавшие Глиатилин, составили основную группу наблюдения, больные, которым проводили стандартную терапию, — контрольную группу. Глиатилин назначали в первые 9 дней по 1000 мг внутримышечно, затем в течение 20 дней по 400 мг утром и в обеденное время на фоне ранее индивидуально подобранной заместительной, дофаминергической и симптоматической терапии.

Оценку эффективности терапии и динамики неврологического статуса согласно критериям шкал UPDRS (1987), MMSE, шкалы дневной активности (Шваба — Ингланда) проводили через 3 мес лечения (таблица).

У пациентов всех групп мы адаптировали количественный и качественный прием назначенного лечения (по показаниям старались максимально уменьшить дозировку Циклодола и выйти на минимальную эффективную суточную дозу препаратов

леводопы для оптимизации кратности приема и индивидуальной лекарственной нагрузки). Положительный эффект комплексной терапии (применение глиатилина) у пациентов с болезнью Паркинсона основной группы наблюдения проявлялся виде регресса акинетико-ригидного синдрома, постуральной нестабильности (проба Тевенера), улучшения процессов мышления, поведения, настроения (первая часть UPDRS), повседневной жизненной активности (вторая часть UPDRS), двигательной активности (третья часть UPDRS), значительного улучшения когнитивных функций (MMSE), показателей дневной активности (шкала Шваба — Ингланда).

Выводы

Коррекция энергетического обмена, воздействие на цитотоксические процессы (регресс митохондриальной дисфункции, торможение высвобождения возбуждающих медиаторов с эксайто-токсичным действием), стимуляция нейротрансмиссии и мембранопротекторного эффекта позволяют рекомендовать использование холина альфосцерата (Глиатилина) в комплексной терапии пациентов с болезнью Паркинсона как препарата с нейропротекторными свойствами, избирательно предотвращающего свободнорадикальные процессы и улучшающего межнейрональную передачу в головном мозге, что, в конечном итоге, уменьшает неврологический дефицит и улучшает качество жизни больных.

Литература

- Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. — М.: Медицина, 1988. — 175 с.
- Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. — М.: Медпресс, 1999. — 415 с.
- Карабань Н.В. Комплексна патогенетична терапія хвороби Паркінсона (клінічні, діагностичні, медико-соціальні аспекти): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2007. — 33 с.
- Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). — М.: Медицина, 2002. — 335 с.
- Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция // Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. — М.: Медпресс-информ, 2002. — С. 125—151.
- Маньковский Н.Б., Карабань Н.В. Особенности клинического течения и фармакотерапии болезни Паркинсона на разных этапах развития заболевания // Междунар. мед. журн. — 2005. — Т. 11, № 4. — С. 47—51.
- Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение болезни Паркинсона // Психиатрия и психофармакология. — 2000. — № 3. — С. 77—81.
- Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. — М.: Медпресс, 2002. — 600 с.
- Arundinc M., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity // Cell Calcium. — 2003. — Vol. 34. — P. 325—337.
- Braak H., Del Tredici K., Rub V. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // Neurobiol. — 2004. — Vol. 33. — P. 599—614.
- Brooks D.J. The early diagnosis of Parkinson's disease // Ann. Neurol. — 1998. — Vol. 44 (suppl. 1). — P. 10—18.
- Brooks D.J. Monitoring neuroprotection and restorative therapies in Parkinson's disease with PET // J. Neural. Transm. Suppl. — 2000. — Vol. 60. — P. 125—137.
- Croisier E., Moran L.B., Dexter D.T. et al. Microglial inflammation in the parkinsonian substantia nigra; relationship to α -synuclein deposition // J. Neuroinflamm. — 2005. — Vol. 2. — P. 14—21.
- De Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease // Lancet. Neurol. — 2006. — N 5. — P. 525—535.
- Fahn S., Elton R.L. for the UPDRS Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale // Recent Developments in Parkinson's disease / Ed. by S. Fahn, C.D. Marsden, D. Calne, M. Goldstein. — Florham Park, NJ: McMillan Healthcare Information, 1987. — P. 153—163.
- Hartmann A., Agid Y., Schapira A. Pathophysiology of Parkinson's disease // Parkinsonian Disorders in Clinical Practice / Ed. by A. Schapira, A. Hartmann, Y. Agid. — Blackwell Publishing Ltd, 2009. — P. 1—10.
- Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. 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.
- Inzelberg R., Bonuccelli V., Schechtman E. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease // Mov. Disord. — 2006. — Vol. 21. — P. 1375—1379.
- Jellinger K.A. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain // J. Neural. Transm. — 2004. — Vol. 111. — P. 1219—1235.
- Jenner P. Factors influencing the onset and persistence of dyskinesia in MPTP treated primates // Ann. Neurol. — 2000. — Vol. 47 (suppl. 1). — P. 90—99.
- Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease // Ann. Neurol. — 2003. — Vol. 53 (suppl. 3). — P. S26-S36.

22. Klegeris A., Pelech S., Giasson B.J. et al. α -Synuclein activates stress signaling protein kinases and induces neurotoxic responses in human THP-1 and microglial cells // *Neurobiol. Aging* (in press).
23. Koutsilieri E., Scheller C., Grunblatt E. et al. Free radicals in Parkinson's disease // *J. Neurol.*— 2002.— Vol. 249 (suppl. 2).— P. 1—5.
24. Langston J.W. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg // *Ann. Neurol.*— 2006.— Vol. 59.— P. 591—596.
25. Nutt J.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa // *Mov. Disord.*— 2008.— Vol. 23 (suppl. 3).— P. S580—S584.
26. Obeso J.A., Olanow C. W., Nutt J.G. Levodopa motor complications in Parkinson's disease // *Trends Neurosci.*— 2000.— Vol. 23 (suppl. 10).— P. S2—S7.
27. Olanow C.W. Pathogenesis of cell death in Parkinson's disease // *Mov. Disord.*— 2007.— Vol. 22.— P. S335—S342.
28. Olanow C.W., Schapira A.H., Agid Y. Neuroprotection for Parkinson's disease: prospects and promises // *Ann. Neurol.*— 2003.— Vol. 53 (suppl. 3).— P. S1—S2.
29. Olanow C. W., Stem M.B., Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease // *Neurology.*— 2009.— Vol. 72, N 21 (suppl. 4).— P. S1—S136.
30. Olanow C., Watts R., Roller W. An algorithm (decisiontree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines // *Neurology.*— 2001.— Vol. 56 (suppl. 5).— P. 1—88.
31. Pfeiffer R.F., Gutmann L., Hull L. et al. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease // *Park. Relat. Disord.*— 2007.— Vol. 13.— P. 93—100.
32. Schapira A.H. The clinical irrelevance of levodopa toxicity in the treatment of Parkinson's disease // *Mov. Disord.*— 2008.— Vol. 23 (suppl. 3).— P. S515—S520.
33. Schapira A., Olanow C. W. Neuroprotection in Parkinson's disease: myths, mysteries and misconceptions // *JAMA.*— 2004.— Vol. 291.— P. 358—364.
34. Schutz J.B., Lindenau J., Seyfried J., Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration // *Eur J Biochem.*— 2000.— Vol. 267.— P. 4904—4911.
35. Stacy M.A., Street V. Dopamine agonists // *Handbook of Parkinson's disease*. 4th ed / Ed. by R. Pahwa, K.E. Lyons.— NY; London; Informa: Healthcare, 2007.— P. 335—338.
36. Walter B.L., Vitek J.L. Surgical treatment for Parkinson's disease // *Lancet. Neurol.*— 2004.— N 3.— P. 719—728.
37. Weaver P.M., Tollett K., Stein M. et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial // *JAMA.*— 2009.— Vol. 301.— P. 63—73.

I.B. ЮРОВ

До питання нейропротекції в комплексній фармакотерапії пацієнтів з хворобою Паркінсона

Вивчено дію холіну альфосцерату (Гліатилін) у 67 пацієнтів з хворобою Паркінсона різних вікових груп і з різним дебютом захворювання. Усім пацієнтам проведено клініко-неврологічне і нейропсихологічне обстеження, оцінку ефективності специфічної терапії. Результати роботи дають підставу рекомендувати застосування Гліатиліну як препарату, який має нейропротекторні властивості, в комплексній терапії пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, шкала UPDRS, холіну альфосцерат, Гліатилін.

I.V. YUROV

Question of neuroprotection in complex pharmacotherapy of patients with Parkinson's disease

The article deals with the choline alfoscerate Gliatilin action at 67 patients with Parkinson's disease of different age groups and a disease onset. All these patients underwent clinical, neurological and neuropsychological examination. An estimation of specific therapy efficiency has been carried out. Results of work allow to recommend Gliatilin to patients with the given problem as a medication possessing neuroprotection properties in a context of complex pharmacotherapy.

Key words: Parkinson's disease, scale UPDRS, choline alfoscerate, Gliatilin. □

Шановні читачі!

Якщо ви бажаєте отримувати «Український неврологічний журнал» у 2012 році, необхідно здійснити передплату у зручний для вас спосіб:

- у відділенні «Укрпошти» за каталогом видань України (сторінка 173, передплатний індекс 96474; вартість одного номера — 21 гривня 76 копійок);
- у відділенні будь-якого банку оформити **редакційну передплату за пільговою ціною**. 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 надішліть на адресу:

01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а
 Редакція «Українського неврологічного журналу».

Вартість редакційної передплати одного номера становить 15 гривень.

З усіх питань організації передплати звертайтеся за телефоном (44) 465-30-83.



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 відповідні методики їхнього проведення Гельсінкської 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 ілюстрації 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 додають за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляють аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не видається, 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 на адресу:

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

E-mail: vitapol@i.com.ua.