

ISSN 1998-4235

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

Український неврологічний журнал

№ 1 (26)
2013

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»
2013

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. Негрич (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 № 4-ВР від 15.02.2013 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. 12,09
Замовлення № 0113N
Наклад — 2100 прим.
Формат 60 × 84/8
Папір крейдований, друк офсетний
Підписано до друку 12.03.2013 р.

Адреса редакції та видавця

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

Телефони редакції

(44) 465-30-83, 278-46-69, 309-69-13

E-mail: vitapol@i.com.ua

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, а за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несуть рекламодавці.

© Український неврологічний журнал, 2013 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2013

Передплатний індекс 96474

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

7 **Современные антитромботические лекарственные средства в первичной и вторичной профилактике цереброваскулярных заболеваний**

А.Е. БЕРЕЗИН

Modern antithrombotic drugs in primary and secondary prevention of cerebrovascular diseases
A.E. BEREZIN

ЛЕКЦІЇ

18 **Рідкісні форми менінгітів**

З.І. ЗАВОДНОВА

Rare forms of meningitis
Z.I. ZAVODNOVA

ОГЛЯДИ

22 **Церебральна автосомно-домінантна артеріопатія із субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією (CADASIL)**

Т.А. ДОВБОНОС

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL)
T.A. DOVBONOS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

29 **Ураження нервової системи при хронічних захворюваннях печінки: клінічна характеристика, окремі нейропсихологічні та гемодинамічні особливості**

О.В. ТКАЧЕНКО, Ю.Л. КОРЖЕНЕВСЬКИЙ

The nervous system impairment in chronic liver diseases: clinical characteristic, some neuropsychological and hemodynamic features
O.V. TKACHENKO, Yu.L. KORZHENEVSKIY

35 **Особливості порушень когнітивних функцій при ішемічних інсультах вертебрально-базиллярного басейну**

К.В. АНТОНЕНКО, Л.І. СОКОЛОВА

Features of cognitive impairments in ischemic posterior circulation strokes
K.V. ANTONENKO, L.I. SOKOLOVA

40 **Нові можливості нормалізації цереброваскулярної реактивності в гострий період ішемічного інсульту**

Л.І. СОКОЛОВА, В.С. МЕЛЬНИК, В.Ю. ШАНДЮК

New possibilities of cerebral vascular reactivity normalization in acute period of ischemic stroke
L.I. SOKOLOVA, V.S. MELNYK, V.Yu. SHANDIUK

45 **Вплив комбінованої терапії кортексином та пароксетином на динаміку депресивних розладів у пацієнтів, які перенесли первинний ішемічний інсульт**

В.М. ШЕВАГА, А.В. ПАЄНОК, Р.В. КУХЛЕНКО, О.Я. КУХЛЕНКО

Influence of combined treatment with cortexin and paroxetine on the dynamics of depression in patients with primary ischemic stroke
V.M. SHEVAGA, A.V. PAYENOK, R.V. KUKHLENKO, O.Ya. KUKHLENKO

49 **Нейрогенна ротоглоткова дисфагія у пацієнтів із супратенторіальним мозковим інсультом**

А.О. ВОЛОСОВЕЦЬ

Neurogenic oropharyngeal dysphagia at patients with supratentorial cerebral stroke
A.O. VOLOSOVETS

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

57 Мигрень базиллярного типу: анализ литературы и клиническое наблюдение

Т.В. МИРОНЕНКО, И.А. СЕМЕНЕНКО, М.О. МИРОНЕНКО,
В.Н. БОНДАРЕНКО, А.В. МЕЛЬНИКОВ

Migraine of basilar type: literature review and clinical examination

T.V. MIRONENKO, I.A. SEMENENKO, M.O. MIRONENKO, V.N. BONDARENKO, A.V. MELNIKOV

65 Лікування наслідків ушкодження ліктьового нерва із застосуванням тривалої електростимуляції

Ю.В. ЦИМБАЛЮК

Surgical treatment of ulnar nerve injury consequences with the application of prolonged electrical stimulation

Yu.V. TSYMBALIUK

70 Болезнь Лайма набирает обороты

Н.Г. МАТЮШКО, А.А. ЖУЛИДОВА, Н.В. РАЛЕЦ

Lyme disease gathers pace

N.G. MATYUSHKO, A.A. ZHULIDOVA, N.V. RALETS

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

76 Ефективність впливу терапії комплексним вітамінним препаратом Нейрорубін на перебіг діабетичної нейропатії

А.В. ГАРНИЦЬКА, Б.М. МАНЬКОВСЬКИЙ

Efficacy of Neurorubin complex vitamin therapy on diabetic neuropathy

A.V. GARNYTSKA, B.M. MANKOVSKYI

80 Препараты валерианы в фармакотерапии инсомний: новые подходы, новые возможности

С.Г. БУРЧИНСКИЙ

Valerian-containing drugs in pharmacotherapy of insomnia: new approaches, new possibilities

S.G. BURCHINSKII

87 До питання про біоеквівалентність препаратів гінкго білоба

Т.А. ДОВБОНОС, Л.І. СОКОЛОВА

The issue of bioequivalence of ginkgo biloba preparations

T.A. DOVBONOS, L.I. SOKOLOVA

91 Эффективность и переносимость Глиатилина в лечении печеночной энцефалопатии

М.Г. ШКУРКО, Э.Г. МАНЖАЛИЙ

The effectiveness and tolerance of Gliatilin in the treatment of hepatic encephalopathy

M.G. SHKURKO, E.G. MANJALII

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

96 28-й конгрес Європейського комітету з лікування і дослідження розсіяного склерозу (10—13 жовтня 2012 року, Ліон, Франція)

Підготувала Н.В. ДОМРЕС

28th Congress of The European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (10—13 October 2012, Lyon, France)

Prepared by N.V. DOMRES

НАУКОВА ПЕРІОДИКА

99 За матеріалами зарубіжних видань

Підготувала К.В. АНТОНЕНКО

By the foreign publications

Prepared by K.V. ANTONENKO

103 Оголошення

104 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



А.Е. БЕРЕЗИН

Запорожский государственный медицинский
университет

Современные антитромботические лекарственные средства в первичной и вторичной профилактике цереброваскулярных заболеваний

В обзоре рассмотрены роль и место антитромботических лекарственных средств в программах первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных событий. Приведены результаты наиболее важных рандомизированных клинических исследований, посвященных этому вопросу. Обсуждается характер влияния антиагрегантов, антикоагулянтов и антитромботических лекарственных средств на вероятность смертельного исхода в зависимости от предшествовавшего лечения, своевременности отмены в случае необходимости и возобновления терапии у пациентов с высокими баллами по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂VASc.

Ключевые слова: мозговой инсульт, прогноз, профилактика, лечение, антитромботические лекарственные средства.

Кардиоваскулярные заболевания продолжают занимать ведущее место в структуре основных причин инвалидизации и смертности в большинстве стран мира [54]. При этом инсульт является второй после ишемической болезни сердца причиной возникновения смертельных исходов [28]. В 77 % случаев мозговой инсульт — это первичное цереброваскулярное событие [23]. Среди всех пациентов, госпитализированных по поводу транзиторной ишемической атаки (ТИА) в последующие двое суток в 10,5 % случаев развивается мозговой инсульт, а еще у 2,6 % больных это событие будет зарегистрировано на протяжении 90 суток [36]. В целом, у 8,8 % выживших больных повторный инсульт возникает в первые 6 мес и еще у 15 % — на протяжении 5 лет после первого цереброваскулярного события [51]. Несмотря на все усилия по внедрению в рутинную клиническую практику современных методов ранней диагностики и лечения мозгового инсульта, не более 20 % выживших пациентов возвращаются к обычной жизни, иногда сохраняя профессиональные навыки и достаточно

высокий уровень социальной адаптации [27]. В остальных случаях отмечают различные по тяжести функциональные, двигательные, эмоциональные и когнитивные нарушения, а 15—30 % пациентов требуют постоянного постороннего ухода и являются глубокими инвалидами [3].

В соответствии с современными представлениями, вероятность возникновения мозговых катастроф модулируется влиянием различных факторов, включая традиционные кардиоваскулярные причины, сопутствующие коморбидные состояния, в том числе метаболические, а также этнические, наследственные, гендерные и другие факторы риска [18]. Существующие попытки индивидуализировать оценку риска возникновения мозгового инсульта направлены, прежде всего, на обоснованный выбор наиболее эффективной стратегии первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных событий. Настоящий обзор посвящен обсуждению вопросов, касающихся места и роли антитромботической терапии в предотвращении возникновения мозгового инсульта.

Т а б л и ц я 1
Современные антиромботические лекарственные средства

| Класс лекарственных средств | Представители | Путь введения | Фазы завершённых РКМ | Рекомендованная область применения в соответствии с решением экспертов FDA/EMA |
|---|--|---------------------------------------|----------------------|--|
| Непрямые ингибиторы фактора Ха и фактора II | Нефракционированный гепарин | Парентерально | 3 | |
| | Низкомолекулярный (фракционированный) гепарин (эноксапарин, далтепарин, фраксипарин) | Парентерально | 3 | Профилактика и лечение гиперкоагуляции, тромбозов, тромбозомболии, лечение ОКС после ТЛТ, острого ИМ без зубца Q на ЭКГ |
| | Гепариноиды (данапароид, сулодексид, дерматан сульфат) | Парентерально/внутрь | 3 | |
| Непрямые ингибиторы фактора Ха | Фондапаринукс | Парентерально (внутривенно, подкожно) | 3 | Профилактика венозных тромбозомблических осложнений при высоком риске их возникновения, в том числе у больных, подвергающихся большому ортопедическим операциям на нижних конечностях, а также в брюшной полости; лечение острого ТГВ, ТЭЛА, ОКС после ТЛТ или на фоне адьювантной терапии |
| | Идрапаринукс | Парентерально (внутривенно, подкожно) | 3 | |
| | Идрабиоталаринукс | Парентерально (внутривенно, подкожно) | 3 | Как альтернатива фондапаринукса с улучшенным профилем безопасности? |
| | Аликсабан | Внутрь | 3 | Профилактика тромбозомблических осложнений при высоком риске их возникновения |
| Прямые ингибиторы фактора Ха | Ривароксабан | Внутрь | 3 | Профилактика тромбозомблических осложнений при высоком риске их возникновения, включая пациентов с неклапанной формой ФП, а также лечение острого ТГВ, ТЭЛА |
| | Бетриксабан | Внутрь | 2 | — |
| | Эдоксабан | Внутрь | 3 | Профилактика тромбозомблических осложнений при высоком риске их возникновения |
| | ТАК-442 | Внутрь | 2 | — |
| | Отамиксабан | Парентерально | 2 | — |

Т а б л и ц а 1 . П р о д о л ж е н и е

| Класс лекарственных средств | Представители | Путь введения | Фазы завершённых РКИ | Рекомендованная область применения в соответствии с решением экспертов FDA/EMA | |
|-----------------------------|---------------|-----------------------|----------------------|---|--|
| Прямые ингибиторы тромбина | Аргатробан | Парентерально | 3 | | |
| | Бивалирудин | Парентерально | 3 | Профилактика и лечение тромбозов у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, ОКС с и без элевации сегмента ST на ЭКГ у пациентов, требующих инвазивной стратегии лечения | |
| | Лепирудин | Парентерально | 3 | | |
| | Десирудин | Парентерально | 3 | | |
| | Дабигатран | Внутрь | 3 | Профилактика и лечение тромбэмболических осложнений после крупных ортопедических операционных вмешательств, а также у пациентов с неклапанной формой ФП | |
| | Ксимелагатран | Внутрь | 3 | | |
| | AZD0837 | Внутрь | 2 | — | |
| Антагонисты витамина К | MCC 977 | Внутрь | 2 | — | |
| | Варфарин | Внутрь | 3 | Лечение острого ТГВ, ТЭЛА, профилактика тромбэмболических осложнений, включая ишемический инсульт и ТИА, при высоком риске их возникновения | |
| | АТИ-5923 | Внутрь | 2b | — | |
| Антиагреганты | АСК | Внутрь, парентерально | 3 | Профилактика и лечение ишемических атеротромботических событий любой локализации | |
| | Дипиридамол | Внутрь | 3 | Профилактика ишемического атеротромботического инсульта | |
| | Клопидогрель | Внутрь | 3 | Профилактика и лечение ишемических атеротромботических событий: ОКС, ИМ, инсульта, тромбоза периферических артерий, внезапной сосудистой смерти | |
| | Прасургель | Внутрь | 3 | Профилактика и лечение ишемических атеротромботических событий (ОКС, ИМ) у больных, получающих АСК и подвергаемых первичному или отсроченному чрескожному коронарному вмешательству | |
| | Тикагрелор | Внутрь | 3 | Профилактика и лечение атеротромботических событий у пациентов с ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ без подъема сегмента ST или ИМ с подъемом сегмента ST), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или аортокоронарному шунтированию | |
| | | | | | |
| | | | | | |

РКИ — рандомизированные клинические исследования; FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств; EMA — Европейское агентство по лекарственным препаратам; ОКС — острый коронарный синдром; ТЛТ — тромболитическая терапия; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий.

Дефиниция

В соответствии с современными представлениями, антитромботические лекарственные средства объединяют антиагреганты, блокирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов, антикоагулянты, препятствующие синтезу факторов коагуляции и/или ограничивающие их участие в коагуляционном гемостазе, и собственно антитромботические препараты, препятствующие образованию и/или росту тромба [10]. Современная классификация антитромботических лекарственных средств представлена в табл. 1. Фактически по показанию «предотвращение цереброваскулярных событий» зарегистрированы некоторые антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель), антагонисты витамина К (варфарин), а также прямые ингибиторы фактора свертывания крови Ха и тромбина. С появлением последних интерес к таким представителям класса тиенопиридинов, как тиклопидин, заметно снизился, и этот препарат рассматривают преимущественно в историческом контексте.

Влияние наиболее часто назначаемых антиагрегантов и антикоагулянтов на риск мозгового инсульта в программах первичной и вторичной профилактики

Установлено, что у пациентов без верифицированного васкулярного заболевания использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) не приводит к предотвращению возникновения ишемического инсульта [53]. Вместе с тем, независимо от выбранной стратегии превенции цереброваскулярных событий этот препарат способствует повышению риска манифестации интракраниального кровоизлияния (отношение шансов (ОШ) — 1,35, 95 % доверительный интервал (ДИ) — 0,88—2,10) и больших системных кровотечений (ОШ — 1,73, 95 % ДИ — 1,14—2,63) [32, 56]. Благоприятное влияние АСК (по сравнению с плацебо) на снижение риска смерти (ОШ — 0,92; 95 % ДИ — 0,85—1,00) и повторного инсульта (ОШ — 0,70; 95 % ДИ — 0,61—0,80) в программах вторичной профилактики документировано. При этом назначение препарата осуществляли в первые часы (сутки) после возникновения первичного цереброваскулярного события. В целом длительное назначение АСК позволило предотвратить 25 нефатальных инсультов и 36 серьезных цереброваскулярных событий на 1000 леченных пациентов на протяжении 29-месячного периода [8]. В последующем оказалось, что добавление дипиридамола к терапии АСК по сравнению с изолированным использованием последней способствовало дополнительному снижению частоты повторного инсульта (ОШ — 0,81; 95 % ДИ — 0,67—0,99) [19].

Кроме того, использование производных тиенопиридина (тиклопидин, клопидогрель) оказалось более эффективным для профилактики мозгового

ишемического инсульта, чем назначение АСК (ОШ — 0,88; 95 % ДИ — 0,61—1,26 и ОШ — 0,91; 95 % ДИ — 0,83—0,96 соответственно) [2, 31]. При этом длительный прием клопидогреля в отличие от тиклопидина не сопровождался такими негативными последствиями, как гранулоцитопения и большие системные кровотечения [20]. Однако результаты некоторых рандомизированных клинических исследований (РКИ), таких как BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) и ACTIVE-W (Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events), позволяют утверждать, что и антитромбоцитарная терапия, проведенная с помощью АСК и/или клопидогреля, не лишена недостатков и часто сопровождается высокой частотой серьезных кровотечений, риск возникновения которых сопоставим с таковым при приеме варфарина [16, 35].

Антагонисты витамина К (АВ-К) тестировали как альтернативу АСК у пациентов с высоким риском возникновения системных эмболий как с синусовым ритмом, так и с фибрилляцией предсердий разного, в том числе неклапанного, генеза. При этом в рутинной клинической практике решение о назначении антикоагулянта обычно основывается на предварительной оценке величины индекса CHADS₂ в соответствии с действующими рекомендациями (табл. 2) [11].

Пациенты с высокими значениями рассчитанного индекса (более 2 баллов) являются кандидатами для назначения антикоагулянта при отсутствии традиционных противопоказаний и низком риске кровотечения, оцененном по шкале HAS-BLEND [26, 52]. Лица с умеренным риском могут быть «дооценены» по модифицированной шкале CHA₂DS₂VASc (табл. 3). По мере увеличения категории риска возникновения инсульта частота изолированного назначения АСК снижается на фоне повышения использования АВ-К варфарина и его комбинации с АСК. Тем не менее, в условиях реальной клинической практики выбор антикоагулянта и уровня достигаемой гипокоагуляции, как правило, является неадекватным (рис. 1). Около 46 % пациентов с фибрилляцией предсердий и 45 % больных с высоким риском возникновения инсульта вообще не получают антикоагулянтов.

В качестве основного ограничения широкого применения антикоагулянтов с целью профилактики мозгового инсульта в когорте лиц с высоким индексами шкалы CHADS₂ рассматривают: необходимость проведения постоянного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), зависимость модуляций последнего от характера диетических ограничений, высокая биологическая вариабельность МНО и известные трудности в его интерпретации, дополнительные экономические затраты для осуществления подобного мониторинга, а также страх перед возможным

Таблиця 2
Сопоставление шкал оценки риска инсульта CHADS₂ и CHA₂DS₂VASc (модифицировано из работы M. Broukhim, J.L. Halperin (2011) (11))

| Шкала | Характеристика шкалы | CHADS ₂ | CHA ₂ DS ₂ VASc |
|-------|--|--------------------|---------------------------------------|
| C | Застойная сердечная недостаточность <i>Congestive heart failure</i> | 1 | 1 |
| H | Артериальная гипертензия <i>Hypertension</i> | 1 | 1 |
| A | Возраст ≥ 75 лет <i>Age</i> | 1 | 2 |
| D | Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i> | 1 | 1 |
| S | Инсульт или ТИА <i>Stroke or TIA</i> | 2 | 2 |
| V | Сосудистое заболевание <i>Vascular disease</i> | — | 1 |
| A | Возраст 66—74 года <i>Age</i> | — | 1 |
| Sc | Женский пол <i>Sex category</i> | — | 1 |

Таблиця 3
Критерии верификации риска возникновения мозгового инсульта на основе шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂VASc (модифицировано из работы M. Broukhim, J.L. Halperin (2011) (11))

| Риск | Факторы риска |
|-----------|---|
| Высокий | Инсульт, ТИА, тромбоэмболии в анамнезе, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность или документированная систолическая дисфункция левого желудочка, возраст старше 75 лет, ревматические пороки сердца, протезированные клапаны сердца |
| Умеренный | Один из факторов риска, включающий возраст 65—75 лет, сахарный диабет или документированную ишемическую болезнь сердца |
| Низкий | Возраст младше 65 лет, отсутствие кардиоваскулярного заболевания |

Таблиця 4
Взаимосвязь между частотой кровотечений и отказом от лечения варфарином у пациентов с разным риском мозгового инсульта

| Баллы CHADS ₂ | Частота кровотечений на 100 человеко-лет | Частота отказа от лечения на 100 человеко-лет |
|--------------------------|--|---|
| 0 | 3,1 | 15,6 |
| 1 | 4,3 | 17,1 |
| 2 | 2,0 | 12,9 |
| 3 | 19,5 | 32,6 |
| Более 4 | 23,4 | 32,1 |

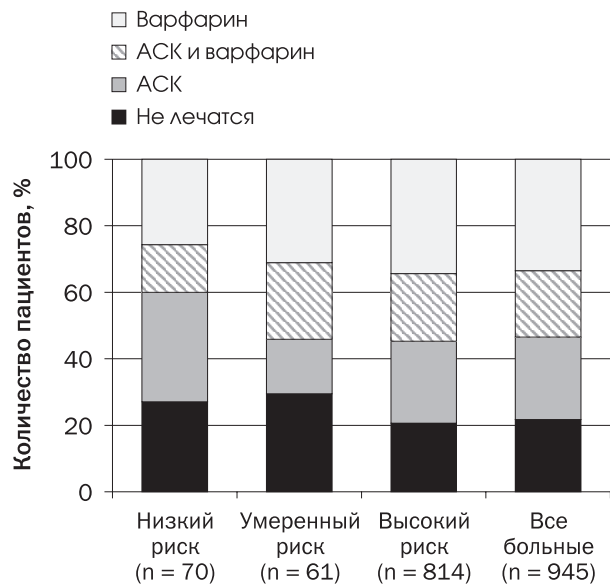


Рис. 1. Частота назначения АСК и АВ-К варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий (модифицировано из работы A.L. Waldo и соавт. (2005) (59))

кровотечением, включая интракраниальное кровоизлияние, недооценка риска инсульта [33, 37, 40, 41, 62]. Действительно, более высокие значения шкалы CHADS₂ для реализации эффективной профилактики мозгового инсульта требуют достижения и поддержания более глубокой гипокоагуляции, что сопровождается увеличением частоты кровотечений (в среднем до 7,2 % в год) и отказа от лечения (в среднем до 28 % в течение года) [40] (табл. 4). Тем не менее, в когорте больных с синусовым ритмом и верифицированным кардиоваскулярным заболеванием в анамнезе АСК и варфарин (при целевом МНО — 1,4—2,8) демонстрируют близкую способность в снижении риска некардиоэмболического инсульта [42]. Аналогичные результаты получены и для более глубокого уровня гипокоагуляции (МНО — 3,0—4,5), однако в этом случае назначение варфарина сопровождалось существенным повышением риска системных кровотечений по сравнению с использованием АСК (ОШ — 1,43; 95 % ДИ — 0,96—2,13 на каждые 0,5 ед. повышения МНО) и частоты интракраниальных кровоизлияний [2].

Использование комбинации АВ-К и АСК по сравнению с изолированным назначением АСК способствовало статистически значимому уменьшению общего количества мозговых инсультов и ишемических инсультов на фоне тенденции к увеличению случаев геморрагических цереброваскулярных событий (рис. 2).

В качестве альтернативных терапевтических стратегий достижения прогнозируемой эффективной и более безопасной, чем у АВ-К, гипокоагуля-

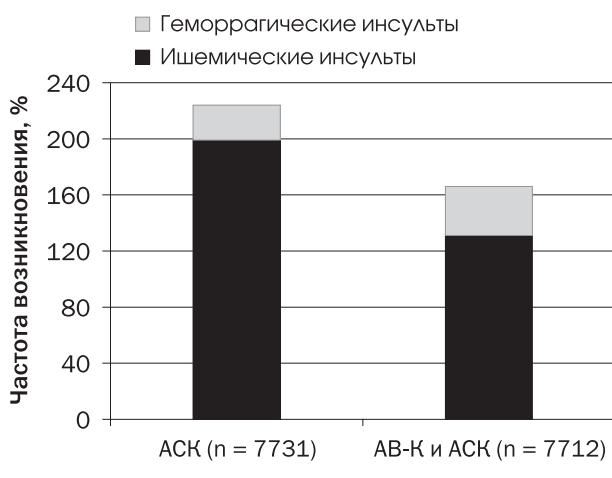


Рис. 2. Влияние комбинированной терапии АВ-К и АСК по сравнению с изолированным назначением АСК на частоту возникновения мозговых инсультов в программах вторичной профилактики (результаты метаанализа F. Andreotti и соавт., 2006) (7)

ции в настоящее время в программах профилактики мозгового инсульта используют прямые селективные антагонисты фактора X (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан) и прямые ингибиторы тромбина (дабигатран), обладающие высоким антитромботическим потенциалом [27]. Последние способны оказывать супрессирующее влияние на тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, проявляя, таким образом, еще и антиагрегантный эффект [9].

В ряде клинических исследований были изучены перспективы применения апиксабана у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с целью профилактики мозгового инсульта. В качестве препаратов сравнения использовали варфарин и АСК для популяций пациентов, отличающихся по шкале CHADS₂ и возможности использования варфарина. Результаты РКИ ARISTOTLE (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects with Atrial Fibrillation) продемонстрировали преимущества апиксабана перед варфарином у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий (средний период наблюдения составил 1,8 года) [29]. Частота возникновения первичной конечной точки в группах апиксабана и варфарина составила 1,27 и 1,60 % в год (ОШ — 0,79; 95 % ДИ — 0,66—0,95; p < 0,001) соответственно. При этом крупные кровотечения регистрировали с частотой 2,13 и 3,09 % в год в двух группах больных соответственно (ОШ — 0,69; 95 % ДИ — 0,60—0,80; p < 0,001), а частота наступления смерти составила 3,52 и 3,94 % (ОШ — 0,89; 95 % ДИ — 0,80—0,99; p = 0,047). Кроме того, было установлено, что в группах апиксабана и варфарина геморрагический инсульт регистрировали с частотой 0,24 и 0,47 % в год (ОШ — 0,51; 95 % ДИ —

0,35—0,75; p < 0,001) соответственно, а ишемический инсульт и инсульт неустановленной этиологии — 0,97 и 1,05 % в год (ОШ — 0,92; 95 % ДИ — 0,74—1,13; p = 0,42) [29].

В РКИ AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes) продемонстрировано, что апиксабан значительно (на 54 %; ОР — 0,46; 95 % ДИ — 0,33—0,64) превосходил АСК по способности снижать вероятность возникновения инсульта на фоне сопоставимого профиля безопасности в когорте пациентов с фибрилляцией предсердий низкого и умеренного риска [21]. Попытка оценить потенциальные преимущества фиксированной дозы ривароксабана (20 мг/сут) перед варфарином в индивидуально подобранной дозе с уровнем МНО 2,0—3,0 у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий была предпринята в РКИ ROCKET-AF (Rivaroxaban Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) [9]. Анализ полученных данных показал, что ривароксабан обладает эквивалентной с варфарином способностью предотвращать возникновение мозгового инсульта/ТИА у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий на фоне сопоставимого профиля безопасности [13].

Способность дабигатрана в двух дозах (220 и 300 мг/сут) предотвращать мозговой инсульт у пациентов с фибрилляцией предсердий исследована в РКИ RE-LY. В качестве препарата сравнения использовали варфарин в индивидуально подобранных дозах, способствующих достижению МНО в пределах 2,0—3,0. Первичной конечной точкой исследования были все случаи мозгового инсульта или системной тромбоэмболии. Анализ полученных данных показал, что дабигатран в суточной дозе 220 мг обладает антикоагулянтным потенциалом, эквивалентным таковому варфарина, при более высоком уровне безопасности, оцененном как риск серьезных кровотечений (2,71 по сравнению с 3,36 % в группах дабигатрана и варфарина соответственно; p < 0,003). В дозе 300 мг/сут дабигатран более существенно снижал частоту первичной конечной точки (1,11 по сравнению с 1,69 %; ОР — 0,66; 95 % ДИ — 0,53—0,82; p < 0,001) без повышения риска кровотечений [16]. Удлинение периода наблюдения за пациентами, получавшими дабигатран, до 2,3 года в рамках РКИ RE-LY ABLE не продемонстрировало ухудшения переносимости препарата по сравнению с варфарином при сохранении более высокой эффективности первого для уменьшения риска ишемических событий, включая инсульт, независимо от использованной дозы (220 или 300 мг/сут) (ОР — 0,91; 95 % ДИ — 0,69—1,2). При этом риск крупных кровотечений в группе дабигатрана оставался ниже, чем у пациентов, получавших варфа-

рин. Полученные результаты планируют подтвердить в более крупном РКИ GARFIELD (n = 55000), в котором примут участие больные с впервые возникшей ФП и высоким риском мозгового ишемического инсульта [39]. По данным метаанализа, выполненного N.S. Roskell и соавт. (2010) [55], дабигатран в суточной дозе 300 мг достоверно снижал риск мозгового инсульта (на 63 %) по сравнению с АСК (ОР — 0,37; 95 % ДИ — 0,20—0,69) и ее комбинацией с клопидогрелем (на 61 %; ОР — 0,39; 95 % ДИ — 0,21—0,72).

Таким образом, новые антитромботические лекарственные средства оказались также эффективны в отношении предотвращения возникновения мозгового инсульта, как и варфарин. Вместе с тем, риск кровотечений (табл. 5) и интракраниальных кровоизлияний (табл. 6) при назначении последнего был достоверно выше для всех случаев, кроме использования дабигатрана в суточной дозе 150 мг.

Все применяемые в настоящее время антиагреганты, антикоагулянты и антитромботические

лекарственные средства, снижая риск возникновения мозгового инсульта, в той или иной мере способны оказывать влияние на клиническое течение цереброваскулярного заболевания в случае его возникновения. При этом терапевтический потенциал этих препаратов не во всех случаях благоприятен на разных этапах возникновения и прогрессирования цереброваскулярных событий. Так, варфарин, снижая риск возникновения инсульта, способен повысить вероятность геморрагической трансформации зоны инфаркта, увеличить распространение гематомы и негативно повлиять на смертность при интракраниальном кровоизлиянии [4, 14]. В этой связи чрезвычайно важно оценить взаимосвязь между величиной общей/кардиоваскулярной смерти и предшествующим лечением с использованием антиагрегантов, антикоагулянтов и антитромботических лекарственных средств, своевременностью их отмены в случае необходимости и повторного назначения для пациентов с высокими значениями шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc.

Т а б л и ц а 5

Совокупная частота системных кровотечений у пациентов, получавших новые антитромботические средства с целью профилактики мозгового инсульта, по сравнению с варфарином. Результаты исследований ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF (модифицировано из работ G.J. Hankey и соавт. (2012) (30), M.R. Carag, R.R. Arora (2012) (13), C.B. Granger и соавт. (2011) (29))

| РКИ | Новый препарат | Частота кровотечений, % | | | |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|----------|-------------------------------|----------|
| | | Инсульт / ТИА в анамнезе | | Без инсульта / ТИА в анамнезе | |
| | | Исследуемый препарат | Варфарин | Исследуемый препарат | Варфарин |
| RE-LY | Дабигатран 110 мг/сут | 2,74 | 4,15 | 2,91 | 3,43 |
| | Дабигатран 150 мг/сут | 4,15 | | 3,10 | |
| ARISTOTLE ¹ | Апиксабан | 2,84 | 3,91 | 1,01 | 1,23 |
| ROCKET-AF ² | Ривароксабан | 3,13 | 3,22 | 4,10 | 3,69 |

¹ Рассчитана на 1000 человеко-лет.

² Рассчитана на 100 человеко-лет.

Т а б л и ц а 6

Совокупная частота интракраниальных кровоизлияний у пациентов, получавших новые антитромботические средства с целью профилактики мозгового инсульта, по сравнению с варфарином. Результаты исследований ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF (модифицировано из работ G.J. Hankey и соавт. (2012) (30), M.R. Carag, R.R. Arora (2012) (13), C.B. Granger и соавт. (2011) (29))

| РКИ | Новый препарат | Частота кровоизлияний, случаев в год | | p |
|-----------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------|---------|
| | | Исследуемый препарат | Варфарин | |
| RE-LY | Дабигатран 110 мг/сут | 0,2 (n = 6015) | 4,15 (n = 6022) | < 0,001 |
| | Дабигатран 150 мг/сут | 0,3 (n = 6076) | | |
| ARISTOTLE | Апиксабан | 0,33 (n = 9088) | 0,80 (n = 9052) | < 0,001 |
| ROCKET-AF | Ривароксабан | 0,80 (n = 7111) | 1,20 (n = 7125) | 0,02 |

Сопоставление вероятности выживаемости и риска развития повторных цереброваскулярных событий у пациентов, предварительно получавших антиагреганты, антикоагулянты или антитромботические лекарственные средства

Ожидаемая ежегодная частота возникновения мозгового инсульта у пациентов из группы высокого риска (CHADS₂ — более 2 баллов) составляет 1,96 % (95 % ДИ — 1,55—2,20 %), в женской популяции, у лиц пожилого и старческого возраста, а также у больных, ранее перенесших ТИА или инсульт, он несколько выше (2,12; 2,12 и 2,25 % соответственно) [4]. При использовании варфарина ежегодная частота мозгового инсульта составляет 1,41—1,91 % (в среднем — 1,66 %) при почти сопоставимой частоте возникновения крупных системных кровотечений (1,4—3,45 % в год) [4]. Среди нелеченных больных с относительно низким риском (CHADS₂ — 0 баллов), у которых необходимость профилактики тромбоэмболических событий определяется наличием фибрилляции предсердий, частота инсульта/системных тромбоэмболий, крупных кровотечений и смертельного исхода составляет 0,64, 1,12 и 1,08 % в год. Назначение антиагрегантов/антикоагулянтов в этой когорте больных не сопровождается улучшением прогноза и уменьшением риска возникновения инсульта (относительный риск (ОР) — 0,99, 95 % ДИ — 0,25—3,99, *p* = 0,99), а также улучшением комбинированного показателя выживаемости, под которым понимают все случаи инсульта, тромбоэмболий, смерти от всех причин и кровотечения.

Используя базу данных регистра DNIP (Danish National Indicator Project), содержащую сведения о 28 612 пациентов, госпитализированных на протяжении 5 лет с диагнозом «мозговой ишемический инсульт», удалось установить, что назначение антиагреганта или антикоагулянта способствует достоверному снижению риска мозгового ишемического инсульта как первичного события [49]. При этом именно использование антикоагулянтов ассоциировалось с существенным уменьшением риска повторного ишемического инсульта (ОР — 0,58; 95 % ДИ — 0,47—0,73). Схожие данные получены в других испытаниях, подтвердивших преимущества гипокоагуляции для профилактики первичных и вторичных цереброваскулярных событий [47, 50]. Во всех случаях речь шла об ишемических инсультах или ТИА, причем ожидаемым негативным проявлением терапии были системные кровотечения как плата за эффективную гипокоагуляцию. С другой стороны, способность антиагрегантов предотвращать возникновение фатальных и нефатальных ишемических цереброваскулярных событий у пациентов из групп умеренного и высокого риска не отличалась от такой плацебо [47]. Обращает на себя внимание тот факт, что в боль-

шинстве исследований не анализировали взаимосвязь между использованием антиагрегантов или антикоагулянтов, с одной стороны, и риском развития разных видов инсульта и их эволюцией, с другой. Поэтому для многих цереброваскулярных событий, включая интракраниальное кровоизлияние как травматическое, так и спонтанное, прогностическая роль предшествующего назначения антиагрегантов или антикоагулянтов часто устанавливалась гипотетически [12].

Глобальная оценка выживаемости пациентов (*n* = 3300), госпитализированных с диагнозом мозгового инсульта (геморрагического или ишемического при условии исключения субарахноидального кровоизлияния) была предпринята Е.А. Kwok (2012) [38]. Примерно 47 % включенных в это испытание больных на догоспитальном этапе получали антиагреганты или антикоагулянты. Анализ полученных данных показал, что для пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт, использование как антиагрегантов, так и антикоагулянтов не сопровождалось существенными изменениями показателя смертности в период между 7-ми и 365-ми сутками после возникновения цереброваскулярного события. Напротив, частота возникновения смертельного исхода в когорте лиц, перенесших геморрагический инсульт, была существенно выше в случае предварительного лечения любым из представителей обоих классов этих лекарственных средств. Наиболее тесная ассоциация с риском возникновения смертельного исхода обнаружена для пациентов, предварительно получавших антикоагулянты (ОШ — 2,0—2,8), по сравнению с антиагрегантами (ОШ — 1,5—1,8).

Исследователи отметили существование бимодального распределения в частотах регистрации случаев смерти у пациентов с мозговым инсультом независимо от его вида. Так, пиковое накопление конечных точек исследования приходилось на период с 0 по 30-е сутки и с 90-х по 365-е сутки наблюдения [38]. В качестве основных причин формирования подобного паттерна смертельных событий рассматривали повышение риска интракраниального кровоизлияния, прогрессирование объема или экспансию гематомы, а также геморрагическую трансформацию инфаркта мозга в ранний постинсультный период у пациентов, получавших терапию антикоагулянтами по показаниям (фибрилляция предсердий, внутрисердечный тромбоз, клапанные пороки сердца и пр.) [43, 58]. Действительно, в ряде предшествующих исследований была установлена тесная позитивная взаимосвязь между объемом/экспансией интракраниальной гематомы и риском возникновения неблагоприятных клинических исходов, особенно на 30-е и 90-е сутки постинсультного периода [17, 25]. Напротив, начиная с 90-х суток, причинами реализации неблагоприятных клинических

событий были в основном иные кардиоваскулярные события, такие как инфаркт миокарда, фатальные аритмии, прогрессирующая сердечная недостаточность, а также повторный мозговой инсульт [6]. В целом показатель одногодичной смертности при подобных ситуациях редко снижался ниже 30—35 % [46, 60]. Тем не менее, возникновение геморрагического инсульта требует немедленного прекращения антикоагулянтной терапии, что, по мнению исследователей, может способствовать повышению риска повторного инсульта в отдаленный период [24, 57]. Кроме того, значения индекса CHADS₂, превышающие 2 балла, ассоциируются с высокой вероятностью возникновения иных кардиоваскулярных событий, включая фатальные, непосредственно не связанные с предшествующей церебральной катастрофой [48, 61]. Так, в ряде исследований удалось продемонстрировать существование ассоциации между применением антиагрегантов непосредственно перед возникновением мозгового геморрагического инсульта, с одной стороны, и величиной/экспансией интракраниальной гематомы и неблагоприятными клиническими исходами — с другой [45]. Многие антиагреганты необратимо ингибируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, например АСК, сохраняя клинически значимый эффект на протяжении 1—3 сут [45]. Это необходимо учитывать при оценке влияния предшествующей антиагрегантной терапии на риск прогрессирования геморрагического инсульта даже в том случае, когда указанные лекарственные средства были отменены непосредственно перед цереброваскулярным событием [43].

В практическом аспекте чрезвычайно важно установить, какой из двух возможных серьезных побочных эффектов может реализоваться с наи-

большей вероятностью при использовании антиагрегантной/антикоагулянтной терапии: геморрагическое осложнение, включающее интракраниальное кровоизлияние/прогрессирование распространения гематомы/кровотечение или кардио- и цереброваскулярное событие. Данные регистра REACH о более чем 68 тыс. пациентов свидетельствуют о том, что такие неблагоприятные клинические исходы, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда и смерть вследствие васкулярных причин, более чем в три раза чаще возникают у пациентов с серьезными кровотечениями в анамнезе, чем без таковых [6]. При этом только в 10 % случаев геморрагические осложнения были интракраниальными, тогда как все остальные рассматривались как системные [6]. В большинстве случаев после отмены антиагрегантных/антикоагулянтных лекарственных средств при сохранении показаний для их применения (высокие баллы индекса CHADS₍₂₎) повторное назначение последних не проводили, несмотря на ликвидацию кровотечения, что ассоциировалось с последующим повышением риска васкулярных событий, в том числе фатальных [6]. Большинство исследователей согласны с тем, что сохраняющееся негативное влияние различных факторов риска после отмены антиагрегантов/антикоагулянтов у пациентов, перенесших геморрагический инсульт, приводит к существенному ухудшению одногодичной выживаемости [5, 22]. В этом контексте можно надеяться на то, что внедрение в рутинную клиническую практику новых антитромботических лекарственных средств, обладающих более высокой переносимостью и лучшим по сравнению с АВ-К профилем безопасности (прямые ингибиторы тромбина, ингибиторы фактора X), позволит улучшить клинические исходы у пациентов в постинсультный период.

Литература

1. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group // *Ann. Neurol.*— 1997.— Vol. 42 (6).— P. 857—865.
2. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // *Lancet.*— 1996.— Vol. 348 (9038).— P. 1329—1339.
3. Adams H.P. Jr., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups // *Stroke.*— 2007.— Vol. 38.— P. 1655—1711.
4. Agarwal S., Hachamovitch R., Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.*— 2012.— Vol. 172 (8).— P. 623—631.
5. Ahrens I., Lip G.Y., Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? // *Thromb. Haemost.*— 2011.— Vol. 105.— P. 574—578.
6. Alberts M.J., Bhatt D.L., Smith S.C. Jr. et al. Risk factors and outcomes for patients with vascular disease and serious bleeding events // *Heart.*— 2011.— Vol. 97.— P. 1507—1512.
7. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients // *Eur. Heart J.*— 2006.— Vol. 27 (5).— P. 519—526.
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ.*— 2002.— Vol. 324 (7329).— P. 71—86.
9. Bereznicki L.R., Peterson G.M. New antithrombotics for atrial fibrillation // *Cardiovasc Ther.*— 2010.— Vol. 28 (5).— P. 278—286.
10. Biondi-Zoccai G.L., Testa L., Abbate A. et al. Oral anticoagulants for the secondary prevention of coronary heart disease // *Cochrane Database of Syst. Rev.*— 2005.— N 3.— CD005350.
11. Broukhim M., Halperin J.L. Stroke prevention in the high-risk atrial fibrillation patient: Medical management // *Curr. Cardiol. Rep.*— 2011.— Vol. 13 (1).— P. 9—17.
12. Campbell P.G., Sen A., Yadla S. et al. Emergency reversal of antiplatelet agents in patients presenting with an intracranial hemorrhage: a clinical review // *World Neurosurg.*— 2010.— Vol. 74 (2—3).— P. 279—285.

13. Carag M.R., Arora R.R. The Efficacy of Rivaroxaban in Patients With Atrial Fibrillation // *Am. J. Ther.*— 2012.— Mar 27 [Epub ahead of print].
14. Chinitz J.S., Castellano J.M., Kovacic J.C., Fuster V. Atrial fibrillation, stroke, and quality of life // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2012.— Vol. 1254.— P. 140—150.
15. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // *Lancet.*— 2006.— Vol. 367.— P. 1903—1912.
16. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 361 (12).— P. 1139—1151.
17. Cucchiara B., Messe S., Sansing L. et al. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage // *Stroke.*— 2008.— Vol. 39.— P. 2993—2996.
18. D'Agostino R.B. Sr., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study // *Circulation.*— 2008.— Vol. 117.— P. 743—753.
19. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // *J. Neurol. Sci.*— 1996.— Vol. 143 (1—2).— P. 1—13.
20. Diener H.C., Darius H., Bertrand-Hardy J.M., Humphreys M.; European Stroke Prevention Study 2. Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2) // *Int. J. Clin. Pract.*— 2001.— Vol. 55 (3).— P. 162—163.
21. Diener H.C., Eikelboom J., Connolly S.J. et al., AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial // *Lancet.*— 2012.— Vol. 11 (3).— P. 225—231.
22. Ducrocq G., Wallace J.S., Baron G. et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis // *Eur. Heart J.*— 2010.— Vol. 31.— P. 1257—1265.
23. Eaton D.K., Kann L., Kinchen S., Shanklin S. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Youth risk behavior surveillance: United States, 2009 // *MMWR Surveill. Summ.*— 2010.— Vol. 59.— P. 1—142.
24. Flaherty M.L. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage // *Semin. Neurol.*— 2010.— Vol. 30.— P. 565—572.
25. Flibotte J.J., Hagan N., O'Donnell J. et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage // *Neurology.*— 2004.— Vol. 63.— P. 1059—1064.
26. Friberg L., Hammar N., Ringh M. et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the stockholm cohort-study on atrial fibrillation (SCAF study) // *Eur. Heart J.*— 2006.— Vol. 27.— P. 1954—1964.
27. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association // *American stroke association* // *Stroke.*— 2011.— Vol. 42 (1).— P. 227—276.
28. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J. et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.*— 2011.— Vol. 42.— P. 517—584.
29. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 365.— P. 981—992.
30. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. et al., ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF // *Lancet. Neurol.*— 2012.— Vol. 11 (4).— P. 315—322.
31. Harbison J.W. Ticlopidine versus aspirin for the prevention of recurrent stroke. Analysis of patients with minor stroke from the Ticlopidine Aspirin Stroke Study // *Stroke.*— 1992.— Vol. 23 (12).— P. 1723—1727.
32. Hart R.G., Halperin J.L., McBride R. et al. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses // *Arch. Neurol.*— 2000.— Vol. 57 (3).— P. 326—332.
33. Holbrook A., Schulman S., Witt D.M. et al., American College of Chest Physicians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.*— 2012.— Vol. 141 (suppl. 2).— P. 152S—184S.
34. Hughes P.J., Freeman M.K. Dabigatran for the prevention of thromboembolic complications in the elderly: a RE-LY-able alternative to warfarin? // *Consult. Pharm.*— 2012.— Vol. 27 (6).— P. 445—452.
35. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 349.— P. 1019—1026.
36. Johnston S.C., Gress D.R., Browner W.S., Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA // *JAMA.*— 2000.— Vol. 284 (22).— P. 2901—2906.
37. Keeling D., Baglin T., Tait C. et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin — fourth edition // *Br. J. Haematol.*— 2011.— Vol. 154 (3).— P. 311—324.
38. Kwok E.A. Prior antiplatelet or anticoagulant therapy and mortality in stroke // *Heart.*— 2012.— Vol. 98.— P. 712—717.
39. Le Heuzey J.Y. Antithrombotic treatment of atrial fibrillation: new insights // *Thromb. Res.*— 2012.— Vol. 130 (suppl. 1).— P. S59—S60.
40. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // *Chest.*— 2010.— Vol. 137.— P. 263—272.
41. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K. et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study, BAFTA): a randomised controlled trial // *Lancet.*— 2007.— Vol. 370.— P. 493—503.
42. Mohr J.P., Thompson J.L., Lazar R.M. et al., for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345 (20).— P. 1444—1451.
43. Moussouttas M., Malhotra R., Fernandez L. et al. Role of antiplatelet agents in hematoma expansion during the acute period of intracerebral hemorrhage // *Neurocrit. Care.*— 2010.— Vol. 12.— P. 24—29.
44. Naidech A.M., Bernstein R.A., Levassseur K. et al. Platelet activity and outcome after intracerebral hemorrhage // *Ann. Neurol.*— 2009.— Vol. 65.— P. 352—356.
45. Naidech A.M., Liebling S.M., Rosenberg N.F. et al. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage // *Neurocrit. Care.*— 2012.— Vol. 16.— P. 82—87.
46. Numminen H., Kotila M., Waltimo O. et al. Declining incidence and mortality rates of stroke in Finland from 1972 to 1991. Results of three population-based stroke registers // *Stroke.*— 1996.— Vol. 27.— P. 1487—1491.
47. Oglivie I.M., Welner S.A., Cowell W., Lip G.Y. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients // *Thromb. Haemost.*— 2011.— Vol. 106 (1).— P. 34—44.
48. Oldgren J., Alings M., Darius H. et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial // *Ann. Intern. Med.*— 2011.— Vol. 155.— P. 660—667.
49. Palnum K.H., Mehnert F., Andersen G. et al. Use of secondary medical prophylaxis and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide follow-up study // *Stroke.*— 2012.— Vol. 43 (3).— P. 802—807.
50. Peng B., Zhu Y., Cui L. et al., SMART Study Group. Standard medical management in secondary prevention of ischemic stroke in China (SMART) // *Int. J. Stroke.*— 2011.— Vol. 6 (5).— P. 461—465.
51. Petty G.W., Brown R.D. Jr., Whisnant J.P. et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence // *Stroke.*— 2000.— Vol. 31 (5).— P. 1062—1068.
52. Piccini J.P., Hernandez A.F., Zhao X. et al. Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2009.— Vol. 54.— P. 1280—1287.
53. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336 (14).— P. 973—979.

54. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al., on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*.— 2011.— Vol. 123.— P. 118—209.
55. Roskell N.S., Lip G.Y., Noack H. et al. For stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate // *Thromb. Haemost.*— 2010.— Vol. 104 (6).— P. 1106—1115.
56. Sanmuganathan P.S., Ghahramani P., Jackson P.R. et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials // *Heart*.— 2001.— Vol. 85 (3).— P. 265—271.
57. Schlunk F., Van Cott E.M., Hayakawa K. et al. Recombinant activated coagulation factor VII and prothrombin complex concentrates are equally effective in reducing hematoma volume in experimental warfarin-associated intracerebral hemorrhage // *Stroke*.— 2012.— Vol. 43.— P. 246—249.
58. Stead L.G., Jain A., Bellolio M.F. et al. Effect of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with spontaneous intra-cerebral hemorrhage: does medication use predict worse outcome? // *Clin. Neurol. Neurosurg.*— 2010.— Vol. 112.— P. 275—2781.
59. Waldo A.L., Becker R.C., Tapson V.F., Colgan K.J.; NABOR Steering Committee. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2005.— Vol. 46 (9).— P. 1729—1736.
60. Wang H., Sandel M.E., Terdiman J. et al. Postacute care and ischemic stroke mortality: findings from an integrated health care system in northern California // *PMR*.— 2011.— Vol. 3.— P. 686—694.
61. Welles C.C., Whooley M.A., Na B. et al. The CHADS₂ score predicts ischemic stroke in the absence of atrial fibrillation among subjects with coronary heart disease: data from the heart and soul study // *Am. Heart J.*— 2011.— Vol. 162.— P. 555—5561.
62. Whitlock R.P., Sun J.C., Frenes S.E. et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*.— 2012.— Vol. 141 (suppl. 2).— P. 576S—600S.

О.Є. БЕРЕЗІН

Сучасні анти тромботичні лікарські засоби в первинній і вторинній профілактиці цереброваскулярних захворювань

В огляді розглянуто роль і місце анти тромботичних лікарських засобів у програмах первинної та вторинної профілактики цереброваскулярних подій. Наведено результати найважливіших рандомізованих клінічних досліджень, присвячених цьому питанню. Обговорено характер впливу антиагрегантів, антикоагулянтів і анти тромботичних лікарських засобів на вірогідність летального наслідку залежно від попереднього лікування, своєчасності відміни в разі потреби і відновлення терапії у пацієнтів з високими балами за шкалами CHADS₂ і CHA₂DS₂VASc.

Ключові слова: мозковий інсульт, прогноз, профілактика, лікування, анти тромботичні лікарські засоби.

A.E. BEREZIN

Modern antithrombotic drugs in primary and secondary prevention of cerebrovascular diseases

The article reviews the role and place of antithrombotic drugs in both primary and secondary prevention of cerebrovascular events. The data of most important randomized clinical trials are considered. The character of the influence of antiaggregant, anticoagulants and antithrombotic drugs on the probability of death incidences according to pretreatment, timely withdrawal in case of need and the resumption of therapy in patients with high scores on CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc scales are discussed.

Key words: stroke, prognosis, prevention, treatment, antithrombotic drugs.



З.І. ЗАВОДНОВА

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

Рідкісні форми менінгітів

Лекцію присвячено актуальній проблемі неврології — менінгіту. Наведено підходи до класифікації, епідеміології, патогенезу. Висвітлено основні клінічні вияви рідкісних форм цього захворювання. Знання рідкісних форм менінгіту допоможе лікарю своєчасно його діагностувати та надати необхідну лікарську допомогу.

Ключові слова: менінгіт, рідкісні форми, первинні, вторинні ураження оболонок головного мозку.

Менінгіт — це гостре інфекційне захворювання центральної нервової системи з переважним ураженням м'якої оболонки головного та спинного мозку, частка якого становить 34—38 % у структурі загальної патології нервової системи. Менінгіт виникає як самостійне захворювання або як ускладнення іншого процесу. Найчастіші симптоми менінгіту: сильний головний біль, лихоманка, блювання, змінені свідомість та чутливість до світла (фотофобія) або звуку, ригідність потиличних м'язів. Іноді, особливо у дітей, можуть виявлятися лише неспецифічні симптоми, такі як подразливість та сонливість.

Під терміном «менінгіт» розуміють запалення оболонок головного мозку, а причиною цього запалення може бути велика кількість мікроорганізмів — бактерій, вірусів, грибів. Інфекціоністи стверджують, що за певних умов будь-який мікроорганізм може спричинити менінгіт у людини будь-якого віку. Менінгіти бувають різними за швидкістю розвитку, тяжкістю стану, частотою виникнення та, що особливо важливо, методами лікування, але їх об'єднує те, що всі вони становлять загрозу життю та мають високий ризик ускладнень.

Це захворювання відоме давно, але клінічні ознаки описані лише наприкінці XIX століття. Вважають, що Гіппократ знав про існування такої хвороби, як менінгіт. У 1768 р. шотландський лікар Р. Вітт описав випадок туберкульозного менінгіту. Менінгіт як епідемічне явище вперше зафіксовано 1805 р. у Женеві.

Досі немає єдиної класифікації менінгітів: виділяють первинні та вторинні, залежно від характеру

запального процесу в оболонках та складу спинно-мозкової рідини (СМР) — гнійний, серозний, серозно-фібринозний, геморагічний. При гнійному менінгіті в рідині виявляють переважно нейтрофільний плейоцитоз, при серозному — лімфоцитарний.

Є три шляхи інфікування мозкових оболонок:

- контактний (периневральний, лімфогенний) — з гнійних процесів вуха, горла, носа;
- при травмах головного мозку;
- гематогенний.

Клінічна картина здебільшого характеризується такими виявами, як запалення, набряк мозкових оболонок, дисциркуляторні розлади в мозкових та оболонкових судинах; гіперсекреція СМР та затримка її резорбції, що призводить до розвитку водянки головного мозку та підвищення внутрішньочерепного тиску; подразнення оболонок мозку, черепних нервів або спинномозкових корінців; загальна інтоксикація.

Різні форми менінгітів мають багато спільного та поєднують такі вияви:

- Синдром інфекційного захворювання — підвищення температури тіла, лихоманка, загальна слабкість, ломота у всьому тілі, лейкоцитоз у крові зі зміщенням формули вліво, підвищення ШОЕ.

- Менінгеальний синдром — комплекс симптомів, зумовлених подразненням або запальним процесом у мозкових оболонках. Він поєднує оболонкові симптоми — ригідність потиличних м'язів, довгих м'язів спини, симптом Керніга, верхній, середній та нижній симптоми Брудзинського, реактивні больові феномени, а також із загально-мозкових симптомів — головний біль унаслідок

подразнення закінчень V та X пари черепних нервів, блювання, психомоторне збудження, порушення свідомості, судоми, кому.

- Синдром запальних змін у лікворі – нейтрофільний плейоцитоз при гнійних менінгітах та лімфоцитарний плейоцитоз при серозних.

Лістеріозний менінгіт

Лістеріоз — захворювання, при якому, крім менінгіту, можуть мати місце підгострий сепсис, ендокардит, ураження шкіри (*Listeria monocytogenes*). Початок гострий з високою температурою, висипки на обличчі у вигляді метелика, збільшення розміру печінки, селезінки, лімфатичних вузлів. Виникає у виснажених осіб, маленьких дітей, осіб похилого віку, на тлі імунодепресивної терапії. Може розвиватися гостро та підгостро. Немає ригідності потиличних м'язів. Кількість клітин у СМР — 50—1000 в 1 мкл. Концентрація глюкози не змінена або дещо знижена. Верифікацію захворювання проводять шляхом виділення лістерій зі СМР, зіву, білявушних вод.

Клінічний діагноз лістеріозного менінгіту буде точним у разі наявності симптомів лістеріозу, особливо жовтяниці. За їх відсутності шукають збудника та проводять серологічні реакції.

Менінгіт, спричинений гемофільною паличкою

Ця форма менінгіту виникає переважно у новонароджених та дітей раннього віку — у 90 % випадків захворювання розвивається в перші 5 років життя. У новонароджених та дітей раннього віку цей менінгіт первинний, у дорослих — вторинний після гострого синуситу, середнього отиту, переломів кісток черепа. Фактори ризику — імунодефіцит, цукровий діабет, зловживання алкоголем, сезонність. Тривалість захворювання — 10—20 днів. Зміни СМР такі самі, як і при гнійних менінгітах. У разі своєчасного та адекватного лікування хворий одужує. Серед новонароджених — висока смертність.

Амебний менінгіт

Амебний менінгіт виникає у разі купання в зараженому водоймищі влітку. Амеба потрапляє крізь слизову оболонку носа, решітчасту пластинку, нюхові нерви в порожнину черепа. Захворювання починається з порушення нюху. Інколи спостерігають вогнищеву симптоматику. У СМР — нейтрофільний плейоцитоз, велика кількість еритроцитів, знижений вміст глюкози, іноді виявляють амеби. Захворювання швидко прогресує, через 1—2 тижні може настати смерть.

Лімфоцитарний менінгіт

Спричиняється вірусом епідемічного паротиту. Менінгеальні симптоми з'являються рано, але виражені помірно, найчастіше виявляють ригідність

потиличних м'язів. Описують форми цього менінгіту без менінгеальних знаків. Також можуть виникати панкреатит та орхіт. У СМР — лімфоцити у кількості від 10 до 100 в 1 мкл, рівень глюкози — в нормі.

Гострий лімфоцитарний хориоменінгіт

Гострий лімфоцитарний хориоменінгіт трапляється рідко, переважно восени та взимку в людей віком 20—40 років. Збудником захворювання є фільтрівний вірус, який розповсюджують хатні миші. Вхідні ворота інфекції — дихальні шляхи. Розповсюджується вірус гематогенно.

Вперше цей вірус описали Армстронг та Ліллі у 1934 р. Інкубаційний період захворювання триває до 2 тиж, у чверті хворих виникають патологічні рефлекси, анізорефлексія, порушення координації, ураження III, VII пари черепних нервів, застійні диски зорових нервів. У лікворі виявляють лімфоцити у кількості до 1000 в 1 мкл.

Перебіг захворювання — доброякісний, інколи на 2—3-му тижні можуть виникати ускладнення у вигляді генералізованої алопеції, орхіту.

Діагностика ґрунтується на виявленні вірусу в крові та СМР шляхом постановки реакції нейтралізації та зв'язування комплекта.

Специфічного лікування не існує.

Герпетичний менінгіт

Збудниками цього менінгіту найчастіше є віруси простого герпесу, оперізувального герпесу, вітряної віспи. Розповсюдження вірусу відбувається контактним шляхом з Гасерового вузла на судини, лікворним або гематогенним шляхом. У клінічній картині спостерігають легкі менінгеальні знаки, у СМР — лімфоцитарний плейоцитоз до 25—100 в 1 мкл.

Ускладненням оперізувального герпесу є нещодавно виділений симптомокомплекс — контралатеральний геміпарез, пов'язаний з *herpes zoster ophthalmicus* (HZO). В основі цього стану лежить ураження судин головного мозку у вигляді некротизуючого гранульоматозного ангіїту менінгеальних і мозкових артерій та іпсилатеральних інфарктів мозку. Геміпарез виникає гостро, може бути геміанестезія, геміанопсія, рідко — мозочкова симптоматика. Середній інтервал між появою HZO та розвитком контралатерального геміпарезу становить 7 тиж, іноді — 1 тиж або 6 міс. У більшості хворих виражені загальнономозкові симптоми: сопор, сомноленція, кома. Смертність сягає 20 %. Склад СМР змінюється у 2/3 хворих.

Синдром Фогта — Коянаги — Харада (увеоменінгіт)

Системне захворювання, яке виявляється менінгітом, ураженням очей (двобічний хронічний увеїт, ретиніт), алопецією, вітиліго, посивінням вій, порушенням слуху.

Доброякісний рецидивний менінгіт Молларе

Ця форма описана у 1944 р. Причинами є простий герпес 1-го типу, епідермоїдні кісти, гістоплазмоз. Характерні ознаки — головні болі, які виникають спонтанно, та ригідність потиличних м'язів. Напад триває 2—3 доби у вигляді «м'якого асептичного» менінгіту. При обстеженні виявляють симптоми подразнення мозкових оболонок та непостійні вогнищеві симптоми у вигляді епінападів, диплопії, дизартрії, порушення рівноваги, ураження VII пари черепних нервів, анізокорії. Лихоманка помірна, але може бути до 40 °С. У СМР — лімфоцитарний плейоцитоз (від 200 до декількох тисяч в 1 мкл), невелика кількість білка, рівень глюкози — в межах норми. На ранніх стадіях захворювання у СМР інколи виявляють великі ендотеліальні клітини зі зниженою осмотичною резистентністю. Цю форму менінгіту диференціюють із рецидивним бактеріальним, вірусним, грибовим менінгітом, саркоїдозом, ехінококовою кістою, внутрішньочерепною пухлиною. Одуjuanня може відбуватися без специфічного лікування.

Менінгіт при інфекційному мононуклеозі

Інфекційний мононуклеоз спричиняється вірусом Епштейна—Барр. Виявляється ураженням лімфатичних вузлів, печінки, селезінки, шкіри, нервової системи (в 1—5 % випадків). Спостерігають головний біль, інколи блювання, менінгеальні знаки. В діагностиці має значення поява в периферичній крові лейкоцитозу та аномальних мононуклеарних клітин (атипові лімфоцити).

Менінгіт при хворобі котячої подряпини

Провідними симптомами цієї форми менінгіту є регіонарна лімфаденопатія в ділянці подряпини, серозний менінгіт, поліневропатія, мієлопатія. Збудник не встановлений, припускають, що це грамнегативна паличка. Лікування симптоматичне.

Хронічні менінгіти

Нейробруцельоз спричиняє ураження як центральних, так і периферичних відділів нервової системи. Це може бути менінгіт, менінгоенцефаліт, гострий або підгострий мієліт, полірадикулопатія, поліневропатія.

Менінгіт перебігає впродовж кількох тижнів та супроводжує основні вияви захворювання: припухання колінних, плечових суглобів, збільшення розміру селезінки, лімфатичних вузлів. Лихоманка має хвилеподібний характер та супроводжується анемією, лейкопенією, лімфоцитозом. У СМР — лімфоцитоз, інколи — збільшення рівня білка, зменшення — глюкози, ксантохромія. Діагноз ґрунтується на виділенні бруцел та результатах серологічних досліджень.

Грибові менінгіти

Криптококові менінгіти нагадують туберкульозний менінгіт: процес виникає в базальних відділах, проникнення грибів в оболонки головного мозку відбувається на тлі зниження захисних властивостей організму та порушення проникності гематоенцефалічного бар'єра. Ураження оболонок має вигляд серозно-продуктивного менінгіту з точковими крововиливами у тверду та м'яку мозкові оболонки. Товща оболонок збільшується, вони набувають каламутного забарвлення, утворюються численні дрібні горбики, які нагадують туберкульозні горбики. Виникають менінгеальні знаки, інколи — застійні диски зорових нервів, вогнищева симптоматика, що може наводити на думку про пухлину головного мозку. Водночас виникає ураження шкіри легень, вух, носоглотки. СМР ксантохромна, каламутна, лімфоцити — 200 в 1 мкл, рівень глюкози знижується в 75 % хворих. Виявлення грибів у 50 % хворих підтверджує діагноз.

Нейролейкемія

Неврологічні ускладнення виникають у 2—4 % хворих на лейкоз. Лейкемічний менінгіт має місце при гострому та хронічному лімфобластному, мієлобластному лейкозах. Менінгіт виявляється головним болем, блюванням, сонливістю або дратівливістю, епіпадами, гідроцефалією, застійними дисками зорових нервів. Лейкемічні інфільтрати можуть здавлювати черепні нерви (III, VI, VII, VIII). Параліч окорухового нерва може розвиватися при збереженій реакції зіниці на світло.

Діагноз установлюють за наявності в СМР лейкоцитарних клітин, у 90 % випадків збільшується кількість лейкоцитів, а при центрифугуванні виявляють бластні клітини. Тиск СМР підвищений, інколи має місце зниження рівня глюкози при підвищенні вмісту білка. У 10 % випадків змін у СМР немає.

Менінгіт при СНІДі

ВІЛ-асоційований менінгіт може виникати гостро, і тоді діагноз ґрунтується на наявності менінгеальних знаків, головного болю мігренозного характеру, шуму у вухах, запаморочення, безсоння, а також ВІЛ-інфекції та антитіл до неї. Можуть вражатися черепні нерви (V, VII, VIII пара). У СМР спостерігають мононуклеарний плейоцитоз. Трапляється латентний перебіг менінгіту. Симптоматика може зникнути за 1—4 тиж без лікування.

Менінгіт при цистицеркозі

Ця форма менінгіту належить до хронічних рецидивних менінгітів, провідним симптомом яких є гіпертензивно-гідроцефальний з різким головним болем, блюванням, запамороченням. При локалізації в IV шлуночку виникають напади Брунса (раптові, пов'язані з поворотом голови, запаморочен-

ня, різкий головний біль, вазомоторні реакції, брадикардія, втрата свідомості, тонічні судоми).

Діагностика ґрунтується на реакції зв'язування комплементу з цистицерковим антигеном Боб-

рова — Возної у СМР та крові, даних комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії, виявленні цистицерків у м'язах та підшкірній жировій клітковині.

Література

1. Винничук С.М., Ильаш Т.И., Мяловицкая Е.А. и др. Неврология.— К.: Здоров'я, 2010.— С. 363—372.
2. Лобзин Ю.В., Финогеев Ю.П., Новицкий С.Н. Лечение инфекционных больных.— СПб: Фолиант, 2003.— 128 с.
3. Тимченко В.Н., Быстрякова Л.В. Инфекционные болезни у детей.— М.: Медицина, 2001.— 560 с.
4. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни.— М.: Медицина, 2001.— 624 с.
5. Hughes D.C., Raghavan A., Mordekar S.R. et al. Role of imaging in the diagnosis of acute bacterial meningitis and its // Postgrad. Med. J.— 2010.— Vol. 86 (1018).— P. 478—485.

З.И. ЗАВОДНОВА

Редкие формы менингитов

Лекция посвящена актуальной проблеме неврологии — менингиту. Приведены подходы к классификации, эпидемиологии, патогенезу. Освещены основные клинические проявления редких форм этого заболевания. Знание редких форм менингита поможет врачу своевременно его диагностировать и обеспечить необходимую врачебную помощь.

Ключевые слова: менингит, редкие формы, первичные, вторичные поражения оболочек головного мозга.

Z.I. ZAVODNOVA

Rare forms of meningitis

The article deals with the topical neurological problem-meningitis. The approaches to classification, epidemiology, and pathogenesis are outlined. Main clinical manifestations of the disease rare forms are described. The acquirement of meningitis rare forms allows the doctor to diagnose the diseases promptly and to ensure the necessary treatment.

Key words: meningitis, rare forms, primary, secondary impairments of arachnoid membrane.



Т.А. ДОВБОНОС

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

Церебральна автосомно-домінантна артеріопатія із субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією (CADASIL)

Огляд літератури присвячено проблемі церебральної автосомно-домінантної артеріопатії із субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією (CADASIL). Представлено сучасні дані щодо поширеності, етіопатогенезу захворювання. Проведено узагальнення різних виявів хвороби з огляду на їхню діагностичну цінність. Висвітлено аспекти клініко-нейровізуалізаційного зіставлення, подано аналіз відомих методів діагностики і підходів до лікування за умов розвитку цієї патології.

Ключові слова: CADASIL, спадкова церебральна ангіопатія, автосомно-домінантна артеріопатія мозку.

Традиційно розвиток цереброваскулярної патології пов'язують з комплексним впливом багатьох несприятливих, здебільшого набутих судинних чинників ризику [22]. Застосування новітніх технологій генотипування дало змогу виявити нові генетичні предиктори низки церебральних васкулопатій (cerebral small vessel disease), які спричиняють ураження дрібних судин мозку в осіб різних вікових груп. Патогенетичний потенціал мутацій одного гена доведено у випадках церебральної автосомно-домінантної артеріопатії із субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією (CADASIL), спадкової амілоїдної ангіопатії, церебральної автосомно-рецесивної артеріопатії з мутацією HTRA-1 гена, колаген IV типу A1-асоційованої васкулопатії [3, 28].

Серед спадкових ангіопатій великого мозку найпоширенішою є CADASIL [4, 24]: 1 випадок на 100 тис. населення. Спочатку захворювання вважали рідкісним, але кількість зареєстрованих випадків діагнозу CADASIL невідомо зростає [51]. Цю патологію виявлено у геномі 500 родин, які мешкають у країнах Європи, Америки, Австралії, Південної Африки та Азії. У Західній Шотландії зафік-

совано найбільшу частоту мутації гена Notch3 — 4,14 випадку на 100 тис. дорослого населення [42].

Як і інші генетично детерміновані неврологічні захворювання, діагноз CADASIL може негативно вплинути на родинні стосунки. Нерідко дебютуючи у працездатному віці (середній вік — 45 років), захворювання прогресує протягом одного—чотирьох десятиріч і стає причиною деменції та передчасної смерті пацієнтів. Летальні наслідки зареєстровано у 30—80-річних хворих на CADASIL (середня тривалість життя — 65 років) [24, 50]. Більша поширеність захворювання серед жінок властива CADASIL у разі дебюту захворювання до 50-річного віку. Натомість пізня маніфестація церебральної ангіопатії, за окремими спостереженнями, переважає серед осіб чоловічої статі [23].

На думку Н. Chabriat, перше згадування про захворювання, нині відоме під акронімом CADASIL, датується 1955 р. L. Van Bogaert повідомив про швидкий розвиток хвороби Бінсвангера у двох сестер [10]. До 1993 р. ще у шести родинях виявлено подібні за маніфестацією захворювання, які позначали різними назвами [32]. У 1993—1996 рр. E. Tournier-Lasserre та співавт. довели, що розви-

ток цієї патології детермінує мутація гена Notch3 на 19-й хромосомі, яка може успадковуватися або виникати спорадично [13, 29, 46].

Експресія Notch3 обмежується гладенькими м'язами артерій і кодує великий трансмембранний рецептор, який складається з 2321 амінокислоти. Notch3 має 33 екзони, але CADASIL-мутації здебільшого виникають в екзонах 2—26, які кодують 34 послідовності, подібні до епідермального фактора росту (EGF) [45, 50]. У нормі кожна з EGF-подібних повторень містить 6 цистеїнових залишків [33]. Для 95 % випадків CADASIL характерні стереотипні місенс-мутації у позаклітинному домені Notch3, які призводять до надлишку цистеїну в межах певного домену трансмембранного білка, змінюючи його третинну структуру, а отже, і його функцію [37, 39]. Описано понад 170 різних мутацій, але у близько 70 % випадків вони виникають в екзонах 3 і 4, які кодують перші 5 EGF домену [8, 18]. Відомі також інші варіанти мутацій, які трапляються у 5 % хворих з цією патологією [24, 34].

Патогенез виникнення змін фенотипу в разі автосомно-домінантної артеріопатії залишається недостатньо зрозумілим. У літературі панує думка про вирішальну роль гранулярних осміофільних включень, які потовщують середню оболонку артеріол, спричиняють проліферацію компонентів базальної мембрани і механічну странгуляцію дрібних артерій [5, 21]. За даними Z. Wang, осміофільні гранули можна виявити також у стінках венозних судин [50]. Каскад патологічних змін включає пошкодження ендотелію, проникнення плазматичних білків у судинну стінку, її набряк з наступною гіаліновою дегенерацією і фіброзом. Прогресивна оклюзія дрібних артерій, зумовлена потовщенням судинної стінки і звуженням просвіту судин, призводить до хронічної церебральної гіпоперфузії та ішемії, що підтверджується даними однофотонної емісійної комп'ютерної, позитронно-емісійної, магнітно-резонансної (МРТ) і перфузійно-зваженої томографії [26]. Активовані останньою астроцити в мікрооточенні судинної стінки вивільнюють ендотелін-1 — додатковий чинник вазоконстрикції та порушень мозкового кровообігу.

Іншим імовірним патогенетичним механізмом є пошкодження гематоенцефалічного бар'єра і проникнення в інтерстиціальний простір і паренхіму мозку плазматичних білків, які можуть здійснювати потенційно токсичний вплив на нейрони та гліальні клітини. Ушкоджені ділянки мозку виявляються у вигляді вогнищ лейкоареозу та лакунарних інфарктів у білій речовині мозку, які різняться за механізмами і темпами розвитку. Однотиповість патоморфологічних змін тканини мозку при різних спадкових васкулопатіях і на тлі артеріальної гіпертензії залишає відкритим питання про роль останньої у патогенезі спадкової ангіопатії. Водночас деякі експериментальні дані вказують на можливу

відсутність CADASIL-асоційованого комплексу патоморфологічних змін у разі повної втрати Notch3 гена, що потребує пошуку нових пояснень патогенетичної реалізації цієї патології [10].

Незважаючи на варіабельність клінічної картини навіть у пацієнтів з однієї родини і гомозиготних близнюків [31], характерними вважають такі неврологічні вияви: мігрень з ауурою, субкортикальні ішемічні вогнища ураження мозку, різкі зміни настрою, апатію і когнітивні порушення [10, 24, 43].

Частота виникнення мігрени без аури серед хворих на CADASIL не відрізняється від загальнопопуляційного показника. Натомість скарги на мігрень з ауурою висувають 20—40 % хворих на CADASIL, що у 4—5 разів перевищує її поширеність у популяції [10]. Напади мігрениподібного головного болю виникають у віці близько 30 років (від 6 до 48 років) і часто є першим виявом захворювання до появи патологічних змін на МРТ. Характерні зорова, чутлива, афатична, рухова аура. Остання описана у 1/5 хворих на CADASIL.

У більше ніж половині випадків мігрень супроводжується атипovими виявами у вигляді базиллярної, геміплегічної, пролонгованої аури. Іноді у зв'язку з імовірною ішемією ретикулярної формації стовбура мозку, зокрема, при базиллярній аури спостерігають порушення свідомості, гіпертермію, коматозний стан. Цікаво, що сімейна геміплегічна мігрень і спадкова пароксизмальна мозочкова атаксія другого типу також зумовлені мутацією на 19-й хромосомі сусіднього з Notch3 гена кальцієвого каналу [2]. Водночас домінуюча роль мігрени у клінічній картині церебральної автосомно-домінантної артеріопатії не підтверджується даними окремих дослідників [50].

Повторні транзиторні ішемічні атаки і малі ішемічні інсульти — це найпоширеніші клінічні вияви CADASIL, які розвиваються у 60—80 % хворих у віці від 20 до 70 років (середній вік — 45—50 років) [24, 50]. Гостре порушення мозкового кровообігу здебільшого виникає на тлі відсутності типових судинних чинників ризику, однак у деяких когортах пацієнтів артеріальну гіпертензію виявлено у 20 % випадків, підвищений рівень холестерину і куріння — у 50 % [10]. Церебральні ішемічні події часто мають рецидивний характер з повним відновленням неврологічних функцій протягом кількох днів або тижнів. У 2/3 випадків ішемічні розлади характеризуються класичними лакунарними синдромами: суто руховий інсульт, атаксичний геміпарез, суто сенсорний, сенсомоторний інсульт. Рідше трапляються ізольована чи асоційована з руховими або чутливими розладами дизартрія, монопарез, парестезії в одній кінцівці, ізольована атаксія, афазія, геміанопсія. Гостре виникнення неврологічного дефіциту на тлі цефалгій іноді імітує мігрень з ауурою.

Недостатньо патогенетично обґрунтованою є різна схильність до церебрального крововиливу і

мікрогеморагій за різної патології дрібних судин мозку. Їх виникнення вважають типовим для колаген IV типу A1-асоційованої васкулопатії й амілоїдної ангіопатії. У літературі наведено суперечливі дані щодо ризику виникнення внутрішньомозкової гематоми у хворих на CADASIL. За деякими спостереженнями, геморагічний інсульт імовірний у разі поєднання спадкової артеріопатії з артеріальною гіпертензією. Інші автори схиляються до думки, що на відміну від β -амілоїдної ангіопатії та інших моногенних артеріопатій церебральний крововилив у разі CADASIL можливий лише на тлі застосування антикоагулянтів і антиагрегантів [12]. За даними різних авторів, у 25—69 % пацієнтів з CADASIL виявляють мікрогеморагії, які корелюють зі збільшенням віку, артеріального тиску, вираженістю лейкоенцефалопатії [44, 49].

Апатію, яка характеризується відсутністю мотивації у поєднанні зі зниженою активністю поведінки, розглядають як один з провідних клінічних виявів у 40 % пацієнтів незалежно від наявності депресії [43]. Близько 20 % хворих на CADASIL скаржаться на тяжкі депресивні епізоди, які можуть бути першими виявами захворювання і причиною помилкового діагнозу, особливо у дебюті захворювання [10]. Скарги на зниження пам'яті, які не підтверджуються нейропсихологічним дослідженням у разі депресії, в інших випадках є виявом зниження пізнавальної функції та уповільнення процесів мислення вже у молодому віці за кілька десятиліть до розвитку деменції [16]. За результатами дослідження F. Buffon, порушення уваги, а також вербальної і зорової пам'яті спостерігали в усіх пацієнтів віком 35—45 років із симптомами CADASIL [7].

Розвиток когнітивних порушень при CADASIL пов'язують з лобно-підкірковою локалізацією вогнищ ураження, які стрибкоподібно або найчастіше — поступово прогресують за відсутності клінічно виражених ішемічних порушень мозкового кровообігу [39, 50]. З віком когнітивні розлади стають однаково значущими за всіма показниками вищої мозкової діяльності. На кінцевій стадії деменція — це типовий вияв захворювання, оскільки її реєструють у 60 % хворих віком понад 60 років і у 80 % незадовго до смерті [7, 16, 24]. За деякими спостереженнями, на відміну від хвороби Альцгеймера, когнітивний дефіцит у 2/3 випадків CADASIL-асоційованої деменції може зменшуватися на тлі лікування [7, 17, 24]. Рідкісними для CADASIL є випадки вираженої афазії, апраксії чи агнозії [40]. Вияви деменції, які завжди супроводжуються ознаками ураження пірамідних шляхів, у 90 % пацієнтів асоціюються з порушенням ходьби, у 80—90 % — з нетриманням сечі і у половині випадків — з ознаками псевдобульбарного синдрому. На кінцевій стадії захворювання хворі на CADASIL прикуті до ліжка.

У 5—10 % випадків CADASIL спостерігаються фокальні або генералізовані епілептичні напади,

які здебільшого виникають на тлі перенесеного інсульту і зазвичай добре піддаються протиепілептичному лікуванню. Епілептичний статус є надзвичайно рідкісним станом при CADASIL [19].

У клініці захворювання зазвичай немає симптомів ураження зорових нервів, але характерні ознаки ретинопатії. Минуще порушення зору виявлено під час ретроспективного аналізу окремих випадків CADASIL [23, 36]. З незвичних симптомів повідомляють про окремі випадки алопеції, кохлеарних розладів [10, 50], паркінсонічного синдрому [47].

Більшість авторів схиляються до думки про те, що спадкова артеріопатія уражає переважно судини мозку (що відображено у назві захворювання) [28]. Наявні патогномонічні мікроскопічні зміни у середніх та дрібних артеріях і венах практично всіх органів, а також в аорті не спричиняють супутньої клінічно значущої позамозкової органної недостатності. Результати загальноклінічних аналізів крові, складу спинномозкової рідини, дані ультразвукових методів обстеження, електрокардіографії, електроміографії, методу викликаних потенціалів, МРТ спинного мозку зазвичай не виявляють суттєвих відхилень у пацієнтів із церебральною автосомно-домінантною артеріопатією [9].

Успереч пануючій думці, проведене E. Zicari та співавт. дослідження виявило поширеність відкритого овального отвору в 47 % хворих на CADASIL [52], а в роботі Lesnik Oberstein S.A. та співавт. зареєстровано збільшення ризику інфаркту міокарда на тлі CADASIL [30], що суперечить результатам інших досліджень [15].

Повідомляють про випадки виявлення олігоклональних антитіл у лікворі і ознак ураження спинного мозку на тлі спадкової церебральної ангіопатії [6]. Подібні рідкісні знахідки потребують подальших досліджень та оцінки їх важливості у контексті диференціального діагнозу CADASIL, яка може маскуватися за поширенішим діагнозом розсіяного склерозу внаслідок спільних клініко-нейровізуалізаційних ознак [24, 41].

Ураховуючи спадкову природу захворювання, діагностика CADASIL передбачає збір генеалогічного анамнезу (хоча слід враховувати мутації *de novo*) та проведення генетичного дослідження для визначення відповідної моногенної патології. Золотим діагностичним стандартом вважають перевірку широкого діапазону екзонів Notch3, які можуть зазнавати мутацій при CADASIL, однак це тривале дослідження, яке дорого коштує [45, 50]. Тестуванню здебільшого підлягають екзони 3, 4, 11 і 18, патологія яких найпоширеніша при CADASIL. Проте у такому разі в 1/5 випадків патологія гена Notch3 залишається неідентифікованою [24]. Вплив варіантів мутацій на клінічний перебіг захворювання мало досліджений. Скринінг у дитячому віці за відсутності клінічних виявів CADASIL вважають недоцільним. Рідкісними є та-

кож звернення щодо пренатальної діагностики цієї патології [10].

Діагностичну цінність має виявлення ознак артеріопатії з характерними гранулярними осміофільними включеннями шляхом електронної мікроскопії чи імуногістохімічного дослідження біоптатів дерми, м'яза або периферичного нерва [35]. Накопичення осміофільних гранул серед дегенерованих гладеньких м'язів, у товщі або поруч із зовнішнім боком потовщеної базальної пластинки стінок артеріол починаються рано і можуть визначатися у хворих на CADASIL ще до 20-річного віку. За іншими даними, можливі випадки псевдонегативних результатів методу електронної мікроскопії, зумовлені локальністю патоморфологічних змін, що потребує ретельного дослідження біоптатів і повторних біопсій. На думку окремих дослідників, метод електронної мікроскопії слід використовувати лише у разі негативного молекулярного тесту (скринінг 23 екзонів) у пацієнтів зі специфічними для CADASIL клініко-нейровізуалізаційними ознаками, а також у разі виявлення нетипових мутацій без зміни кількості цистеїну в доменах гена Notch3.

Запропоновано імунологічну методику з використанням мишачих моноклональних антитіл 1E4 до EGF-подібних повторень від 17 до 21. Попередні випробування з використанням анти-Notch3-антитіла свідчать про високу чутливість (96 %) і специфічність (100 %) методу при діагностиці CADASIL [24].

Нейровізуалізаційне дослідження вважають одним із первинних методів діагностики, оскільки він дає змогу виявити морфологічні зміни у речовині мозку в носіїв патологічного гена віком понад 20 років і протягом доклінічного періоду різної тривалості. Крім того, МРТ-верифікація церебрального ураження ймовірна практично у 100 % хворих після 35-річного віку, а також за наявності будь-яких клінічно виражених симптомів CADASIL (крім мігрені). Для запобігання діагностичній помилці важливо проводити МРТ за наявності епілепсії, депресії, геміплегічної мігрені, прогресування інтелектуально-мнестичного зниження або психічних розладів.

Наявність поширених вогнищ підвищеного МР-сигналу в білій речовині мозку на T2-зважених зображеннях і у FLAIR-режимі часто поєднується з фокальною гіперінтенсивністю в ділянці базальних гангліїв, таламуса і стовбурових структур [50]. До 40-річного віку гіперденсивні точкові або округлі вогнища часто мають симетричне розміщення переважно перивентрикулярно і в межах семіовального центру. Ці зміни свідчать про наявність локального набряку, гліозу і демієлінізації в тканині мозку. З часом вираженість вогнищевих змін збільшується, ознаки ураження набувають дифузного характеру, захоплюючи практично всю білу речовину, уникаючи U-волокон під корою.

Типовим вважають залучення у патологічний процес таких ділянок, як зовнішня капсула і передні відділи скроневої частки (частота ураження кожної зони досягає близько 60 %) [37, 50], що також має значення для диференціального діагнозу з іншими захворюваннями дрібних судин мозку [44], а у разі ураження мозолистого тіла, стовбура мозку — з розсіяним склерозом. Переважне (порівняно з іншими стовбуровими структурами) розміщення патологічного вогнища в ділянці мосту можна пояснити особливостями його кровопостачання за рахунок пенетрувальних артерій. Суперечливі дані одержано щодо інших ділянок речовини великого мозку, зокрема, щодо фронтоорбітальної і потиличної локалізації вогнищ. Переважно нетиповими вважають патологічні вогнища у корі і довгастому мозку, які часто є неураженими при CADASIL.

На T1-зваженому зображенні або у FLAIR-режимі у 2/3 хворих спостерігають гіпоінтенсивні вогнища у білій речовині, базальних гангліях і стовбурі мозку, які з'являються пізніше, ніж гіперінтенсивні вогнища на T2-зважених зображеннях і зазвичай пов'язані з формуванням лакунарних інфарктів [25]. Лакуни мають сферичну або овальну форму діаметром менше ніж 5 мм і утворюються внаслідок перенесених гострих порушень переважно у зонах термінального кровообігу мозку [20]. Формування великовогнищевих церебральних інфарктів [11], а також ознаки ураження спинного мозку [6] — скоріше казуїстичні явища у разі верифікованої церебральної ангіопатії.

Нейровізуалізаційні знахідки не завжди можуть пояснити ті чи ті клінічні вияви, однак об'єм церебрального ураження в цілому і ступінь вираження атрофії мозку, яка прогресує утричі швидше на тлі CADASIL, ніж у відповідній віковій контрольній групі, корелюють зі ступенем зниження когнітивних функцій та інвалідності хворих. Хворі на CADASIL без клінічних її виявів мають вогнищеві зміни у T2-режимі за їх відсутності на T1-зважених зображеннях [1]. За іншими даними, множинні вогнища зниження МР-сигналу на T1-зваженому зображенні можуть бути зумовлені розширенням просторів Вірхова—Робіна. Типовий феномен *etat crible*, або *status cribrosum*, є поширенішим і вираженішим явищем при CADASIL, ніж у загальній популяції [14].

Дифузійно-зважена МРТ за цієї патології не розширила можливостей дослідників щодо діагностики CADASIL, але виявила цінність дифузійних гістограм у візуалізації функціонально неповноцінних ділянок і прогнозуванні розвитку захворювання, що можна використати у подальших наукових дослідженнях з цієї проблематики. Зміна середнього вимірювального коефіцієнта дифузії корелює зі ступенем вираження інтелектуально-мнестичного зниження і прогресуванням захворювання протягом наступних 1—2 років [27, 38].

Незважаючи на судинний характер патології, проведення дигітальної субтракційної ангіографії не виявляє суттєвих відхилень у хворих на CADASIL. [23]. Поодинокі повідомлення стосуються виявлення інтракраніальних стенозів, частка яких у цієї когорти пацієнтів залишається невизначеною у зв'язку з великою кількістю ускладнень під час проведення церебральної ангіографії [11].

Таким чином, основними критеріями діагностики ймовірного CADASIL вважають: вік дебюту захворювання менше ніж 50 років і наявність хоча б двох з характерних клінічних виявів (мігрень з ауурою в анамнезі, ішемічні вогнища, деменція або порушення настрою) за відсутності етіологічно з ними пов'язаних судинних предикторів. Для цього захворювання характерним, але необов'язковим (враховуючи можливість спонтанних мутацій), є автосомно-домінантний тип успадкування. Двобічне субкортикальне ураження білої речовини у передніх відділах скроневої частки мозку без ознак кортикальних інфарктів за даними МРТ підвищує вірогідність діагнозу [1]. У разі CADASIL простежується закономірність виникнення мігрені з ауурою у віці близько 30 років, церебральних ішемічних порушень — у 40—60 років, деменції — у 50—60 років [10].

Патоморфологічне дослідження мозку виявляє типові для хронічної патології дрібних церебральних артерій зміни: дифузне збліднення мієліну і розм'якшення тканини мозку здебільшого у перивентрикулярному просторі та семіовальному центрі, а також наявність лакунарних інфарктів у білій речовині і базальних гангліях (сочевцеподібному та хвостатому ядрі, таламусі). У разі великовогнищевих підкіркових інфарктів визначається поширений апоптоз нейронів переважно у 3 і 5 шарах кори головного мозку [48].

Мікроскопічні та ультраструктурні дослідження мозку виявляють суттєве потовщення стінок лептоменінгеальних і пенетрувальних артерій унаслідок накопичення неамілоїдних екстрацелюлярних матриксних білків, зокрема різних типів колагену і ламініну. Накопичення характерних гранулярних включень у межах медіа-оболонки поширюється на адвентицію судинних стінок. Гранулярні неамілоїдні осміофільні включення прилягають до поверхні клітин набряклих і часто дегенерованих (з ознаками багатоядерності) гладеньких м'язів. Подібні зміни визначаються у медіа-оболонці артерій селезінки, печінки, нирок, м'язів і шкіри [45].

Ефективність різних підходів до лікування CADASIL як захворювання в цілому чи окремих його симптомів не підтверджена з позицій доказової медицини. Сучасні рекомендації щодо терапевтичної тактики при CADASIL передбачають заходи вторинної профілактики ішемічних порушень мозкового кровообігу (застосування антиагрегантів і статинів з метою регуляції функції ендотелію). В окремих повідомленнях висловлюються застереження щодо небезпечності застосування антикоагулянтної терапії при CADASIL у зв'язку зі збільшенням ризику інтрацеребральних геморагій [10]. Гіпотензивну терапію слід застосовувати за показаннями, але з обережністю, враховуючи негативний вплив гіперфузії мозку як імовірного патогенетичного механізму при патології дрібних судин мозку.

Лікування мігрені з ауурою проводять за загальноприйнятими схемами. Однак профілактичне лікування зазвичай не застосовують у зв'язку з низькою частотою нападів. За показаннями можна призначати протиепілептичні засоби, β -адреноблокатори, анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати. Застосування триптанів, як і інших препаратів, що можуть спричинити вазоконстрикцію, вважають недоцільним.

Емоційні розлади зазвичай коригують за допомогою седативних препаратів і антидепресантів. За даними єдиного рандомізованого контрольованого лікування CADASIL із застосуванням донепезилу у хворих із когнітивними порушеннями [17], ефективність терапії не була переконливою, а отже, потребує подальших досліджень. Важливими для хворих на CADASIL залишаються реабілітаційні заходи, фізіотерапія, догляд і психологічна підтримка, так само як у випадках тяжких хронічних захворювань, особливо після перенесених гострих порушень мозкового кровообігу.

Таким чином, монопредикторні ангіопатії можна розглядати як спрощену модель неспадкових поліетіологічних цереброваскулярних розладів, патогенетичні механізми реалізації яких невідомі. Подальші дослідження мають уточнити диференційні ознаки церебральної автосомно-домінантної артеріопатії, що дало б змогу полегшити і зробити доступнішою ранню діагностику захворювання. Практичне клінічне значення має також визначення ступеня невідворотності цієї руйнівної, генетично детермінованої патології для прогнозування її наслідків та пошуку адекватних терапевтичних підходів.

Література

1. Евтушенко С.К., Шестова Е.П., Москаленко М.А. Случай CADASIL-синдрома у мальчика // Неординарные (раритетные) синдромы заболевания нервной системы у детей и взрослых.— Донецк-Святогорск, 2003.— С. 100—102.
2. Мозолевский Ю.В., Янакаева Т.А., Мельникова Е.А. и др. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкорти-

кальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром) // Міжнар. неврол. журн.— 2005.— № 4.

3. Alamowitch S., Plaisier E., Favrole P. et al. Cerebrovascular disease related to COL4A1 mutations in HANAC syndrome // Neurology.— 2009.— Vol. 73, N 22.— P. 1873—1882.
4. Andreadou E., Papadimas G., Sfagos C. A novel heterozygous mutations in the Notch 3 gene causing CADASIL // Swiss. Med. Wkly.— 2008.— Vol. 138 (41—42).— P. 614—617.

5. Belin de Chantemele E.J., Retailliau K., Pinaud F. et al. Notch3 is a major regulator of vascular tone in cerebral and tail resistance arteries // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2008.— Vol. 28.— P. 2216—2224.
6. Bentley P., Wang T., Malic O. et al. CADASIL with cord involvement associated with a novel and atypical Notch3 mutation // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2011.— Vol. 82.— P. 855—860.
7. Buffon F., Porcher R., Hernandez K. et al. Cognitive profile in CADASIL // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2006.— Vol. 77.— P. 175—180.
8. Cappelli A., Ragno M., Cacchio G. et al. High recurrence of the R1006C Notch3 mutations in central Italian patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Neurosci. Lett.*— 2009.— Vol. 462.— P. 176—178.
9. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy // *Hand book of clinical neurology* / Ed. by C. Duyckerts, I., Litvan Chabriat H., M.G. Bousser.— 2008.— P. 89.
10. Chabriat H., Joutel A., Dichgans M. et al. CADASIL // *Lancet.*— *Neurol.*— 2009.— Vol. 8 (7).— P. 643—653.
11. Choi E.J., Choi C.G., Kim J.S. Large cerebral artery involvement in CADASIL // *Neurology.*— 2005.— Vol. 65.— P. 1322—1324.
12. Choi J.C., Kang S.Y., Kang J.H., Park J.K. Intracerebral hemorrhages in CADASIL // *Neurology.*— 2006.— Vol. 67.— P. 2042—2044.
13. Coto E., Menendez M., Navarro R. et al. A new de novo Notch3 mutation causing CADASIL // *Eur. J. Neurol.*— 2006.— Vol. 13.— P. 628—631.
14. Cumurciuc R., Guichard J.P., Reizine D. et al. Dilation of Virchow-Robin spaces in CADASIL // *Eur. J. Neurol.*— 2006.— Vol. 13.— P. 187—190.
15. Cumurciuc R., Henry P., Gobron C. et al. Electrocardiogram in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy patients without any clinical evidence of coronary artery disease: a case-control study // *Stroke.*— 2006.— Vol. 37.— P. 1100—1102.
16. Dichgans M. Cognition in CADASIL // *Stroke.*— 2009.— Vol. 40.— P. S45—47.
17. Dichgans M., Markus H.S., Salloway S. et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomized double-blind trial in CADASIL // *Lancet.*— *Neurol.*— 2008.— Vol. 7 (4).— P. 310—318.
18. Federico A., Bianchi S., Dotti M.T. The spectrum of mutations for CADASIL diagnosis // *Neurol. Sci.*— 2005.— Vol. 26.— P. 117—124.
19. Focal epilepsy as first symptom in CADASIL // *J. Seizure.*— 2011.— Vol. 20.— P. 502—504.
20. Gobron C., Viswanathan A., Bousser M.G., Chabriat H. Multiple simultaneous cerebral infarctions in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy // *Cerebrovasc. Dis.*— 2006.— Vol. 22.— P. 445—446.
21. Gridley T. Notch signaling in vascular development and physiology // *Development.*— 2007.— Vol. 134.— P. 2709—2718.
22. Grueter B.E., Schultz U.G. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review // *Postgrad. Med. J.*— 2012.— Vol. 88.— P. 79—87.
23. Gunda D., Herve D., Godin O. et al. Effect of gender on the phenotype of CADASIL // *Stroke.*— 2012.— Vol. 43.— P. 137—141.
24. Herve D., Chabriat H. CADASIL // *J. Geriatric Psychiatry Neurology.*— 2010.— Vol. 23 (4).— P. 269—276.
25. Herve D., Godin O., Dufouil C. et al. Three-dimensional MRI analysis of individual volume of lacunes in CADASIL // *Stroke.*— 2009.— Vol. 40.— P. 124—128.
26. Joutel A., Monet-Lepretre M., Gosele C. et al. Cerebrovascular dysfunction and microcirculation rarefaction precede white matter lesions in a mouse genetic model of cerebral ischemic small vessel disease // *J. Clin. Invest.*— 2010.— Vol. 120.— P. 433—445.
27. Jouvent E., Viswanathan A., Mangin J.F. et al. Brain atrophy is related to lacunar lesions and tissue microstructural changes in CADASIL // *Stroke.*— 2007.— Vol. 38.— P. 1786—1790.
28. Lanfranconi S., Markus H.S. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease. A systemic review // *Stroke.*— 2010.— Vol. 41.— P. 513—518.
29. Lee Y.C., Liu C.S., Chang M.N. et al. Population-specific spectrum of Notch3 mutations, MRI features and founder effect of CADASIL in Chinese // *J. Neurol.*— 2009.— Vol. 256.— P. 249—255.
30. Lesnik Oberstein S.A., Jukema J.W., Van Duinen S.G. et al. Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Medicine.*— 2003.— Vol. 82.— P. 251—256.
31. Liem M.K., Lesnik Oberstein S.A., Vollebregt M.J. et al. Homozygosity for a NOTCH3 mutation in a 65-year-old CADASIL patient with mild symptoms: a family report // *J. Neurol.*— 2008.— Vol. 255.— P. 1978—1980.
32. Low W.C., Junna M., Borjesson-Hanson A. et al. Hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type is a novel disorder different from NOTCH3 causing CADASIL // *Brain.*— 2007.— Vol. 130.— P. 357—367.
33. Monet M., Domenga V., Lemaire B. et al. The archetypal R90C CADASIL-NOTCH3 mutation retains NOTCH3 function in vivo // *Hum. Mol. Genet.*— 2007.— Vol. 16.— P. 982—992.
34. Monet-Lepretre M., Bardot B., Lemaire B. et al. Distinct phenotypic and functional features of CADASIL mutations in the Notch3 ligand binding domain // *Brain.*— 2009.— Vol. 132 (Pt 6).— P. 1601—1612.
35. O'Sullivan M., Jrosz J.M., Martin R.J. et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL // *Neurology.*— 2001.— Vol. 56.— P. 628—634.
36. Pandey T., Abubacker Sh. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: an imaging mimic of multiple sclerosis // *Med. Princ. Pract.*— 2006.— Vol. 15.— P. 391—395.
37. Pantoni L., Pescini F., Nannucci S. et al. Comparison of clinical, familial, and MRI features of CADASIL and Notch3-negative patients // *Neurology.*— 2010.— Vol. 74, N 1.— P. 57—63.
38. Peters N., Holtmannspotter M., Opherck C. et al. Brain volume changes in CADASIL: a serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease // *Neurology.*— 2006.— Vol. 66.— P. 1517—1522.
39. Peters N., Opherck C., Bergmann T. et al. Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: implications for diagnostic strategies // *Arch. Neurol.*— 2005.— Vol. 62.— P. 1091—1094.
40. Peters N., Opherck C., Danek A. et al. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia // *Am. J. Psychiatry.*— 2005.— Vol. 162.— P. 2078—2085.
41. Przeklasa-Auth M., Ovbiagele B., Yim C., Shewmon D.A. Multiple sclerosis with initial stroke-like clinicoradiologic features: case report and literature review // *J. Child. Neurol.*— 2010.— Vol. 25.— P. 732—737.
42. Razvi S.S., Davidson R., Bone I., Muir K.W. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2005.— Vol. 76.— P. 739—741.
43. Reyes S., Viswanathan A., Godin O. et al. Apathy: a major symptom in CADASIL // *Neurology.*— 2009.— Vol. 72 (10).— P. 905—910.
44. Smith E.E., Nandigam K.R.N., Chen Y.-W. et al. MRI Markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage // *Stroke.*— 2010.— Vol. 41.— P. 1933—1938.
45. Tikka S., Mykkanen K., Ruchoux M.M. et al. Congruence between Notch3 mutations and GOM in 131 CADASIL patients // *Brain.*— 2009.— Vol. 132.— P. 933—999.
46. Tournier-Lasserre E., Joutel A., Meiki J. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12 // *Nature Genet.*— 1993.— Vol. 3.— P. 256—259.
47. Van Gerpen J.A., Ahlskog J.E., Petty G.W. Progressive supranuclear palsy phenotype secondary to CADASIL // *Parkinsonism. Relat. Disord.*— 2003.— Vol. 9.— P. 367—369.
48. Viswanathan A., Gray F., Bousser M.G. et al. Cortical neuronal apoptosis in CADASIL // *Stroke.*— 2006.— Vol. 37.— P. 2690—2695.
49. Viswanathan A., Guichard J.P., Gschwendtner A. et al. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study // *Brain.*— 2006.— Vol. 129.— P. 2375—2383.
50. Wang Z., Yuan Y., Zhang W. et al. Notch3 mutations and clinical features in 33 mainland Chinese families with CADASIL // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2011.— Vol. 82.— P. 534—539.
51. Yin X.Z., Ding M.P., Zhang B.R. et al. Report of two families and a review of Mainland Chinese CADASIL patients // *Neurol. Sci.*— 2009.— Vol. 279.— P. 88—92.
52. Zicari E., Tassi R., Stromillo M.L. et al. Right-to-left shunt in CADASIL patients: prevalence and correlation with clinical and MRI findings // *Stroke.*— 2008.— Vol. 39.— P. 2155—2157.

Т.А. ДОВБОНОС

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL)

Обзор литературы посвящен проблеме церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL). Представлены современные данные относительно распространенности, этиопатогенеза заболевания. Проведено обобщение различных проявлений болезни с точки зрения их диагностической ценности. В статье освещены аспекты клинко-нейровизуализационного сопоставления, подан анализ известных методов диагностики и подходов к лечению в условиях развития данной патологии.

Ключевые слова: CADASIL, наследственная церебральная ангиопатия, аутосомно-доминантная артериопатия мозга.

T.A. DOVBONOS

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL)

The article reviews the problem of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL). The current data of prevalence and etiopathogenesis of the disease are presented. Variable clinical features of CADASIL have been summarized according to their diagnostic value. In the article aspects of clinic-neuroimaging comparison have been interpreted, available diagnostic methods and treatment approaches of this pathology have been analyzed.

Key words: CADASIL, hereditary cerebral angiopathy, cerebral autosomal dominant arteriopathy.



О.В. ТКАЧЕНКО, Ю.А. КОРЖЕНЕВСЬКИЙ

Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.А. Шупика МОЗ України, Київ

Ураження нервової системи при хронічних захворюваннях печінки: клінічна характеристика, окремі нейропсихологічні та гемодинамічні особливості

Мета — вдосконалити діагностичні підходи до визначення основних характеристик ураження нервової системи в осіб молодого та середнього віку з хронічним гепатитом (ХГ) та цирозом печінки (ЦП).

Матеріали і методи. Обстежено 123 пацієнтів молодого та середнього віку зі встановленим діагнозом ХГ та ЦП. Комплексне обстеження передбачало: опитування з аналізом деталізованих скарг, загальносоматичне та стандартне лабораторне обстеження, дослідження неврологічного статусу і комплексне нейропсихологічне тестування (шкала MMSE, батарея тестів на лобну дисфункцію, тест малювання годинника), реоенцефалографію, реогепатографію.

Результати. Проаналізовано основні скарги з боку нервової системи та неврологічні симптоми і досліджено їх частоту при ХГ та ЦП. Як у пацієнтів з ЦП, так і у пацієнтів з ХГ мала місце когнітивна дисфункція. За даними реоенцефалографічного та реогепатографічного обстеження виявлено порушення як в артеріальній, так і у венозній ланках кровотоку, в головному мозку і печінці.

Висновки. При ХГ і ЦП спостерігають ураження як центральної, так і периферичної нервової системи. Семіологія уражень нервової системи при ХГ та ЦП є подібною, але відзначено відмінності за частотою і ступенем вираження окремих показників неврологічного статусу та параклінічних методів. Доцільно вводити неврологічне та нейропсихологічне дослідження в комплексний план обстеження пацієнтів з ХГ та ЦП.

Ключові слова: нервова система, соматоневрологія, гепатит, цироз, нейропсихологічні тести, реоенцефалографія, реогепатографія.

У світі і, зокрема, в Україні зростає кількість випадків хронічного гепатиту (ХГ) вірусного та токсичного генезу, особливо серед працездатного населення [3, 4, 7].

При гепатитах і, особливо, при цирозах печінки (ЦП) унаслідок дисметаболических та інших розладів може виникати ураження структур нервової системи [1, 5].

При хронічних захворюваннях печінки описано різноманітні зміни нервової системи, які розвиваються внаслідок складних патогенетичних механізмів. Наявність та вираження симптомів з боку нервової системи при ХГ та ЦП може залежати як від

тяжкості ураження печінки, тривалості захворювання, так і від наявності супутньої патології [1, 6].

Більше досліджено виражені зміни нервової системи, які виникають при ЦП [1, 2, 5, 6]. Проте подальшого уточнення потребують чинники, які призводять до виникнення неврологічної та нейропсихологічної дисфункції у пацієнтів з ХГ, а також механізми її розвитку. Таким чином, аналіз результатів дослідження клініко-неврологічних і нейропсихологічних характеристик у пацієнтів з ХГ з урахуванням даних лабораторних та інструментальних обстежень є актуальним і сприяє вдосконаленню підходів до діагностики уражень нервової системи при ХГ.

Мета роботи — вдосконалити діагностичні підходи до визначення основних характеристик ураження нервової системи в осіб молодого та середнього віку з хронічним гепатитом та цирозом печінки.

Матеріали і методи

Обстежено 123 пацієнтів молодого та середнього віку зі встановленим діагнозом хронічного гепатиту (64 пацієнти, з них 48 чоловіків та 16 жінок) та цирозу печінки (59 пацієнтів, з них 39 чоловіків та 20 жінок).

Середній вік пацієнтів з ХГ становив ($42,33 \pm 1,46$) року, з ЦП — ($46,76 \pm 1,20$) року.

Проведено опитування, за результатами якого проаналізовано скарги, а також загальносоматичне та стандартне лабораторне обстеження, включаючи біохімічні показники. В усіх пацієнтів досліджено неврологічний статус із деталізацією показників поверхневої та глибокої, зокрема вібраційної, чутливості. Для дослідження когнітивних функцій пацієнтам проведено нейропсихологічне тестування, яке передбачало визначення рівня тривожності за шкалою Тейлора (J.A. Taylor, 1953, в адаптації В.Г. Норакидзе, 1975), рівня депресії за шкалою депресії Бека (A.T. Beck, 1961), оцінку самопочуття, активності та настрою за допомогою опитувальника САН (самопочуття, активність, настрій) (В.А. Доскін та співавт., 1973), оцінку когнітивних порушень, зокрема за допомогою шкали MMSE (Mini Mental State Examination) та батареї тестів на лобну дисфункцію (B. Dubois та співавт., 1999), тест малювання годинника з подальшою оцінкою за 15-бальною шкалою (M. Freedman та співавт., 1994).

Інструментальне обстеження передбачало ультразвукове дослідження печінки, електрокардіографію, реоенцефалографію, реогепатографію, за необхідності — електроенцефалографію, дуплексне сканування судин голови та шиї.

Отримані дані оброблено з використанням пакета програм Statistica 6.1.

Результати та обговорення

Проаналізувавши дані опитування, ми виділили основні скарги (рис. 1).

23 (36 %) пацієнти з ХГ та 30 (50,8 %) — з ЦП пов'язували появу скарг саме із захворюванням печінки.

Серед обстежених пацієнтів 17 осіб (26,6 %) з ХГ та 13 (22 %) — з ЦП не пред'являли скарг при стандартному опитуванні, їх було виявлено лише після додаткового опитування.

Серед пацієнтів з ХГ найчастіше скарги стосувалися зниження пам'яті й уваги та підвищеної дратівливості, дещо меншою була частота скарг на відчуття запаморочення і головний біль (рис. 2).

У групі пацієнтів з ЦП переважали скарги на підвищену втомлюваність та запаморочення, менше було скарг на зниження пам'яті й уваги та підвищену дратівливість.

Отже, у пацієнтів з ХГ та ЦП структура скарг з боку нервової системи була подібною, але частота окремих скарг відрізнялася. Структура скарг збігалася і за результатами активного опитування, але частота окремих скарг була іншою, ніж при стандартному опитуванні (див. рис. 1 та 2).

Переважаання активних скарг на зниження пам'яті й уваги та підвищену дратівливість у пацієнтів з ХГ може бути зумовлене, зокрема, тим, що ці скарги виникли відносно недавно порівняно з пацієнтами з ЦП і могли спричинити більшу занепокоєність подібним погіршенням стану свого здоров'я. Водночас переважаання пасивних скарг на підвищену дратівливість та зниження пам'яті серед пацієнтів з ЦП, на нашу думку, може бути зумовлене зниженням критичного ставлення до стану свого здоров'я у таких пацієнтів.

Клінічні вияви ураження ЦНС можна було оцінити як самостійні ознаки енцефалопатії. У пацієн-

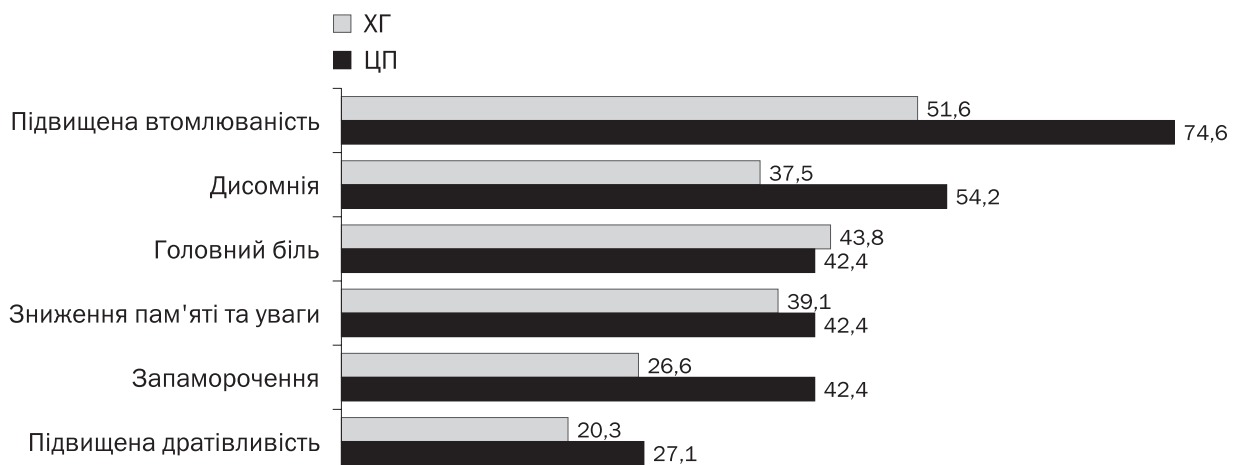


Рис. 1. Частота основних скарг з боку нервової системи у пацієнтів з ХГ та ЦП

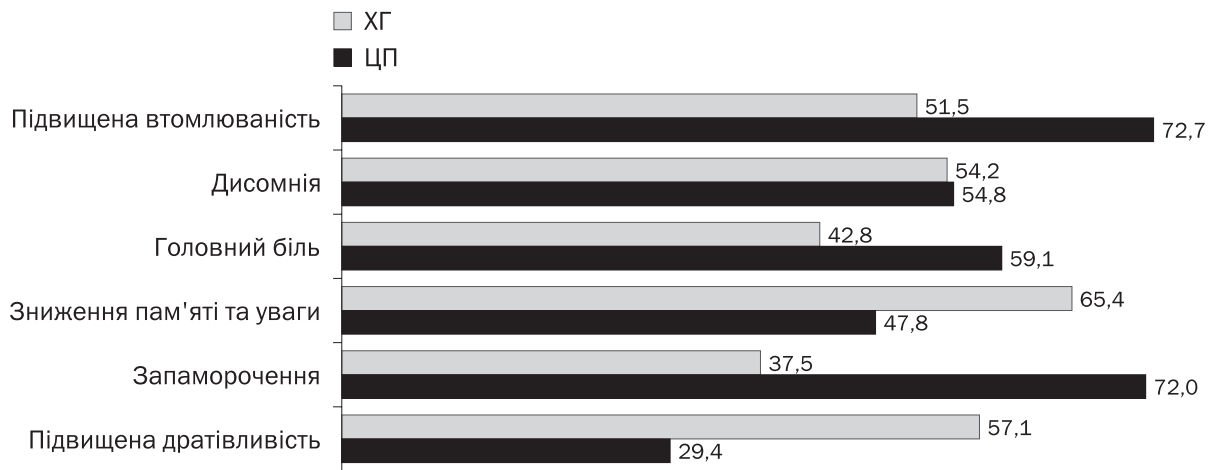


Рис. 2. Найчастіші скарги у пацієнтів з ХГ та ЦП за даними активного опитування

тів з ХГ найчастіше реєстрували ознаки пірамідної недостатності різного ступеня вираження — у 63 (98,4 %) пацієнтів, ознаки мозочкової дисфункції виявлено у 62 (96,8 %), астено-невротичного синдрому — у 59 (92,2 %) пацієнтів. У групі з ЦП зафіксували ознаки пірамідної недостатності в усіх пацієнтів, мозочкової дисфункції — у 57 (96,6 %), астено-невротичного синдрому — в 56 (95 %) пацієнтів.

Пірамідна недостатність у пацієнтів з ХГ та ЦП виявлялася різною комбінацією таких клінічних ознак: підвищенням сухожильних та періостальних рефлексів, анізорефлексією, зміною черевних рефлексів, наявністю патологічних рефлексів, недостатністю лицьового та під'язикового нервів (рис. 3).

У значній кількості хворих виявлено субкортикальні рефлексивні рефлекси. Так, частота їх реєстрації в групі пацієнтів з ХГ становила 67,2 %, а в групі з ЦП — 84,7 %.

Серед ознак, які свідчили про мозочкову дисфункцію, в обстежених з ХГ та ЦП в різній комбінації та з різною частотою траплялися такі: похитування різного ступеня вираження в позі Ромберга, інтенційний тремор при виконанні пальце-носової та п'ятково-колінної проб, адіадохокінез, гіпермет-

рія, проба Стюарта — Холмса. Також зафіксовано ністагм (рис. 4).

З огляду на аналіз анамнестичних даних, медичної документації, динаміки неврологічного статусу та параклінічних даних обстеження ми вважаємо, що у 84,1 % пацієнтів з ХГ енцефалопатія мала змішаний генез, у решти порушення функції печінки можна було розглядати як чи не єдину причину розвитку енцефалопатії, а при ЦП енцефалопатія в усіх обстежених мала змішаний генез.

Про ураження периферичного відділу нервової системи у 76,5 % пацієнтів з ХГ та у 81,4 % — з ЦП свідчив синдром полінейропатії різного ступеня вираження. Однак лише 12,5 % пацієнтів з ХГ та 17 % — з ЦП мали скарги, які вказували на патологію периферичного відділу нервової системи. Така невідповідність між об'єктивними даними та скаргами робить доцільним уведення в комплексне диспансерне обстеження пацієнтів з ХГ та ЦП принаймні щорічного неврологічного дослідження.

Синдром полінейропатії верифікували за порушенням больової чутливості в дистальних відділах кінцівок у вигляді гіпер- або гіпоалгезії за периферичним типом, вегетосенсорними порушеннями

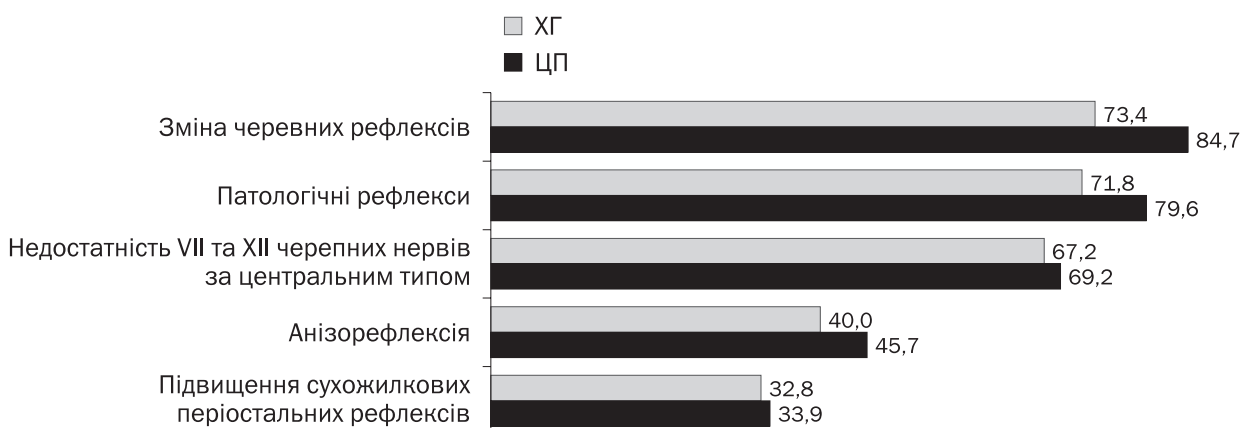


Рис. 3. Вияви пірамідної недостатності у пацієнтів з ХГ та ЦП

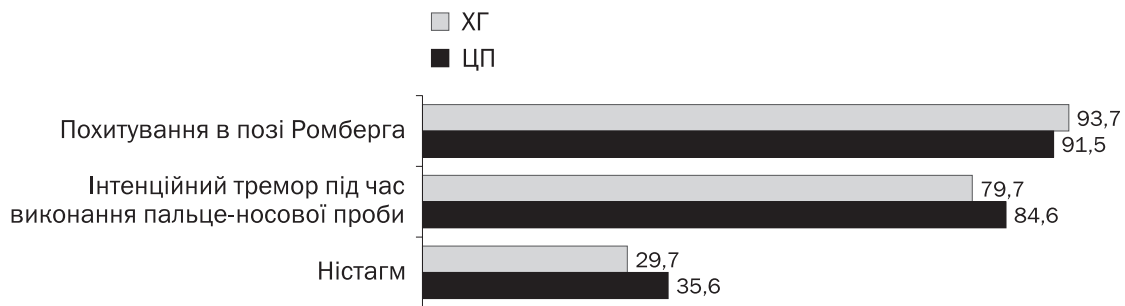


Рис. 4. Семіологічні ознаки мозочкового синдрому в пацієнтів з ХГ та ЦП

(зміною температури шкіри в дистальних відділах кінцівок, порушенням потовиділення, трофіки шкіри та її придатків), відповідним зниженням рефлексів на кінцівках.

Ми виявили, що як у пацієнтів з ХГ, так і у пацієнтів з ЦП наявне порушення вібраційної чутливості (відповідно у 35,4 та 54,2 %). Причому у 6,25 % пацієнтів з ХГ та у 8,3 % — з ЦП виявлено сенсорні порушення, які стосувалися лише вібраційної чутливості.

За результатами тестування за допомогою шкали MMSE, у 75,5 % осіб з ХГ не виявлено когнітивних порушень, тоді як серед пацієнтів з ЦП таких осіб було 48,4 %. Легкі когнітивні порушення зафіксовано у 24,5 % пацієнтів з ХГ та у 38,7 % — з ЦП. У 12,9 % хворих на ЦП, за результатами тестування, виявлено деменцію легкого ступеня. Отримані результати обстеження пацієнтів з ХГ та ЦП статистично значущо відрізнялися від результатів тестування в контрольній групі осіб порівняного віку, в яких порушення когнітивних функцій за шкалою MMSE не виявлено.

За даними батареї тестів на лобну дисфункцію з максимальною кількістю балів (18), яка відповідає найвищим когнітивним функціям, середній бал у групі пацієнтів з ХГ становив ($15,4 \pm 0,3$) бала, а в групі з ЦП — ($14,6 \pm 0,62$) бала, тоді як у контрольній групі — ($17,6 \pm 0,12$) бала і статистично значущо відрізнявся від результатів в обох основних групах. Різниця середнього бала між групами пацієнтів з ХГ та ЦП не мала статистичної значущості ($p = 0,17$).

За результатами тесту малювання годинника (за 15-бальною шкалою) встановлено, що пацієнти як з ХГ, так і з ЦП тест виконували гірше, ніж особи контрольної групи, — відповідно ($11,6 \pm 0,4$), ($10,9 \pm 0,6$) і ($14,04 \pm 0,20$) бала.

Аналіз даних нейропсихологічного тестування для уточнення стану когнітивної функції у пацієнтів з ХГ та ЦП, яке включало оцінку за MMSE, батарею тестів на лобну дисфункцію, тест малювання годинника, виявив тенденцію до погіршення когнітивної функції в осіб з патологією печінки, як при ХГ, так і при ЦП, порівняно з такою в осіб контрольної групи.

Комплексне нейропсихологічне обстеження рівня депресії, тривожності та тестування за допомогою опитувальника САН виділено в окреме дослідження.

Вивчено особливості регіонарної гемодинаміки (церебральної та печінкової) за допомогою реоенцефалографії (РЕГ) та реогепатографії (РГГ), які засвідчили наявність змін основних показників як мозкового, так і печінкового кровотоку в пацієнтів з ХГ та ЦП. Виявлені порушення стосувалися артеріального і венозного кровообігу. Відзначено загальну тенденцію до зростання частоти та ступеня вираження порушень у пацієнтів з ЦП. За результатами РЕГ виявлено, що пульсове кровонаповнення частіше порушувалося у пацієнтів з ХГ, причому більше — у судинах каротидного басейну. Підвищення тону артерій було виявлено як у пацієнтів з ХГ, так і з ЦП, з переважанням серед останніх. Привернули увагу особливості порушень венозного відтоку: в каротидному басейні порушення венозного відтоку виявлено переважно у пацієнтів з ЦП, тоді як у вертебробазиллярному басейні — переважно у пацієнтів з ХГ.

Зміни параметрів РГГ також стосувалися як артеріального, так і венозного компонентів. Так, зафіксовано зниження пульсового об'ємного кровонаповнення в усіх пацієнтів з ХГ та ЦП.

Результати дослідження тону великих та дрібних артерій свідчили про зниження тону артерій переважно у пацієнтів з ХГ. Порушення венозного відтоку виявлялися подовженням часу венозного відтоку переважно у пацієнтів з ХГ, тоді як показники, котрі свідчили про підвищення тону вен та застій крові у печінці, зареєстровано як у пацієнтів з ХГ, так і з ЦП, однак вони не мали суттєвих відмінностей.

Таким чином, у пацієнтів з ХГ та ЦП, які мали порушення нервової системи, гемодинамічні зміни стосувалися як мозкової, так і печінкової гемодинаміки.

При захворюваннях печінки, а саме при ХГ та ЦП, відбувається ураження як центральної нервової системи, так і периферичного відділу нервової системи. Окрім очевидних дисметаболічних, токсико-метаболічних та гіпоксичних механізмів, певне патогенетичне значення мають гемодинамічні розлади, які, ймовірно, є вторинними.

Дані РЕГ та РГГ свідчать про наявність у пацієнтів з ХГ та ЦП порушення як артеріального кровонаповнення, так і венозного відтоку в каротидному та вертебробазиллярному басейнах головного мозку, зниження кровонаповнення, а також порушення відтоку венозної крові в печінці.

Висновки

При захворюваннях печінки, а саме ХГ та ЦП, відбувається ураження як центральної нервової

системи, так і периферичного відділу нервової системи.

Семіологія ураження нервової системи при ХГ та ЦП подібна, але встановлено відмінності за частотою та ступенем вираження окремих показників неврологічного статусу і параклінічних методів.

Доцільно вводити неврологічне та нейропсихологічне дослідження в комплексний план обстеження пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, зокрема з хронічним гепатитом і цирозом печінки.

Література

1. Алиев К.Т., Амелин А.В. и др. Соматоневрология: руководство для врачей / Под ред. А.А. Скоромца.— СПб: СпецЛит, 2009.— 655 с.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложненной цирроза печени: методические рекомендации.— М.: Литтерра, 2011.— 64 с.
3. Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити: монографія.— К.: Книга плюс, 2010.— 480 с.
4. Харченко Н.В., Головченко А.И., Зайцев И.А. Хронические вирусные гепатиты: проблемы и решения // Здоров'я України.— 2007.— № 7/1.— С. 19—20.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ.; Под. ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.— М.: Гэотар-Медицина, 1999.— 864 с.
6. Kuntz E., Kuntz H. Hepatology: Textbook and Atlas.— Springer, 2008.— 943 p.
7. World Health Organization. Hepatitis C: Fact sheet N 164, Revised June 2011. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>.

Е.В. ТКАЧЕНКО, Ю.Л. КОРЖЕНЕВСКИЙ

Поражение нервной системы при хронических заболеваниях печени: клиническая характеристика, отдельные нейропсихологические и гемодинамические особенности

Цель — усовершенствовать диагностические подходы к определению основных характеристик поражения нервной системы у лиц молодого и среднего возраста с хроническим гепатитом (ХГ) и циррозом печени (ЦП).

Материалы и методы. Обследовано 123 пациента молодого и среднего возраста с установленным диагнозом ХГ и ЦП. Комплексное обследование включало: опрос с анализом детализированных жалоб, общесоматическое и стандартное лабораторное обследование, исследование неврологического статуса и комплексное нейропсихологическое тестирование (шкала MMSE, батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рирования часов), реоэнцефалографию, реогепатографию.

Результаты. Проанализированы основные жалобы со стороны нервной системы, неврологические симптомы и исследована их частота при ХГ и ЦП. Как у пациентов с ЦП, так и у пациентов с ХГ, встречалась когнитивная дисфункция. По данным реоэнцефалографического и реогепатографического исследования выявлены нарушения как в артериальном, так и в венозном звене кровотока, в головном мозге и печени.

Выводы. При ХГ и ЦП наблюдают поражение как центральной, так и периферической нервной системы. Семіологія поражений нервной системы при ХГ и ЦП похожа, однако отмечены отличия по частоте и выраженности отдельных показателей неврологического статуса и параклінічних методів. Целесообразным является включение неврологического и нейропсихологического исследования в комплексный план обследования пациентов с ХГ и ЦП.

Ключевые слова: нервная система, соматоневрология, гепатит, цирроз, нейропсихологические тесты, реоэнцефалография, реогепатография.

O.V. TKACHENKO, Yu.L. KORZHENEVSKYI

The nervous system impairment in chronic liver diseases: clinical characteristic, some neuropsychological and hemodynamic features

Objective – improvement of diagnostic methods for the purpose of identification of main characteristics of nervous system impairments in young and middle age patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Methods and subjects. We examined 123 young and middle age patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. Complex study included: detailed questioning with analysis of refined complaints, general examination and standard laboratory tests, refined neurological state study, complex neuropsychological testing (using MMSE scale, frontal assessment battery, clock drawing test), rheoencephalographic and rheohepatographic studies were provided.

Results. The main neurological complaints and symptoms were analyzed and their frequency in chronic hepatitis and liver cirrhosis were studied. Cognitive dysfunction was found in patients with chronic hepatitis as well as in patients with liver cirrhosis. According to the rheoencephalographic and rheohepatographic data, impairment of arterial as well as venous part of brain and liver blood circulation was detected.

Conclusions. Impairment of central as well as peripheral nervous system occurs in chronic hepatitis and liver cirrhosis. Semiology of nervous system impairments in chronic hepatitis is similar to liver cirrhosis but some differences in frequency and intensity of certain neurological state and para-clinical method characteristics are present. It is advisable to include neurological and neuropsychological examinations into the complex diagnostic plan of the patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Key words: nervous system, somatoneurology, hepatitis, cirrhosis, neuropsychological tests, rheoencephalography, reohepatography.



К.В. АНТОНЕНКО, Л.І. СОКОЛОВА

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

Особливості порушень когнітивних функцій при ішемічних інсультах вертебрально-базиллярного басейну

Мета — визначити частоту, спектр та вираженість когнітивних розладів у гострий період ішемічного інсульту в судинах вертебрально-базиллярного басейну (ВББ).

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 97 пацієнтів (54 чоловіків та 43 жінок) віком від 31 до 77 років у гострий період інфаркту головного мозку в судинах задньоциркулярного басейну. Дослідження когнітивних функцій проводили хворим на 18-ту—21-шу добу захворювання за допомогою шкали MMSE, MoCA, батареї тестів на лобну дисфункцію, вербальної пам'яті — за тестом «10 слів» О.Р. Лурії, уваги та швидкості сенсомоторних реакцій — за таблицями Шульте. Для виявлення постінсультної депресії використовували шкалу депресії Бека.

Результати. На 18-ту—21-шу добу захворювання зниження когнітивних функцій зареєстровано у 45,3 % пацієнтів з ішемічними інсультами в судинах ВББ, яке у 6,1 % хворих з поєднаними задньоциркулярними інфарктами досягало ступеня легкої або помірно вираженої деменції. У разі розвитку мозочкових інфарктів порівняно з ураженням стовбура головного мозку спостерігали вираженіші розлади виконавчих функцій ($p < 0,05$). У 31 % пацієнтів зареєстровано постінсультну депресію, яка негативно впливає на когнітивні функції.

Висновки. Поєднані ішемічні інсульти задньоциркулярного басейну з ураженням різних анатомічних структур ВББ порівняно з ізольованими характеризувалися найнижчими показниками когнітивних функцій. У групі ізольованих ішемічних інсультів ВББ вираженіші когнітивні розлади спостерігали у хворих з мозочковими та понтинними інфарктами головного мозку. На когнітивні розлади впливали вік хворих, рівень освіти, локалізація вогнища ішемії, не впливала стать.

Ключові слова: ішемічний інсульт, вертебрально-базиллярний басейн, когнітивні розлади.

Когнітивні розлади (КР) після перенесеного інсульту збільшують ризик несприятливих наслідків інфаркту мозку, посилюють ступінь інвалідизації хворих, значно утруднюють процес реабілітації таких пацієнтів [1, 17]. За даними низки авторів, частота постінсультної деменції в перші місяці після розвитку судинної катастрофи становить 30,0—43,9 % [13, 14, 16]. Більшість вітчизняних та іноземних публікацій присвячені вивченню цієї проблеми у пацієнтів з інсультами в каротидному басейні, оскільки частка хворих з ішемічним ураженням задньоциркулярного басейну невелика [3, 5, 16].

Розвиток нейровізуалізаційних методів обстеження головного мозку — магнітно-резонансної томографії (МРТ), функціональної магнітно-резо-

нансної томографії, позитронно-емісійної томографії, однофотонної емісійної томографії — сприяв проведенню точнішої топічної діагностики вогнища ураження та дослідженню роботи відділів і структур мозку, які раніше не пов'язували з когнітивними процесами [6, 11]. У 1998 р. J. Schmahmann та J. Sherman вперше описали «мозочковий когнітивно-афективний синдром» [18], в основі виникнення якого, як продемонстрували подальші роботи [2, 19], лежать розлади нейрональної циркуляції з розвитком дистантного гіпометаболізму в корі півкулі головного мозку, контралатеральної щодо ураженої. Ці дистантні зміни вчені пояснюють трансневральною метаболічною депресією та деаферентацією, що є за своєю суттю діашизом. Показа-

но, що чим більша кількість зон дистантного гіпометаболізму, тим гірший прогноз щодо відновлення когнітивних функцій. Поодинокі роботи присвячені розладам когнітивних функцій при ішемії стовбура головного мозку [7, 11], таламуса [9,12], потилично-скроневих ділянок головного мозку [15], однак вони мають переважно описовий характер.

Мета роботи — визначити частоту, спектр та вираженість когнітивних розладів у гострий період ішемічного інсульту в судинах вертебрально-базиллярного басейну (ВББ).

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 97 пацієнтів (54 чоловіків та 43 жінок) віком від 31 до 77 років (середній вік — $57,1 \pm 11,1$) року в гострий період інфаркту головного мозку в судинах ВББ. У дослідження залучали лише пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу, яке вперше розвинулося, та без порушення когнітивних функцій в анамнезі (зі слів рідних). Вогнище ішемії в усіх хворих підтверджено за допомогою МРТ головного мозку (92 % пацієнтів), з них у 88 % пацієнтів виконано МРТ у дифузійно-зваженому режимі (ДЗ), у решти пацієнтів — за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) головного мозку. 40 (41 %) хворих мали середню освіту, 33 (34 %) — вищу та 24 (25 %) — середню спеціальну.

Оцінку когнітивного статусу проводили на 18-ту—21-шу добу захворювання скринінговим методом за допомогою шкали Mini-Mental State Examination (MMSE), що містить низку субтестів, які дають змогу оцінити стан короткотривалої і тривалої пам'яті, орієнтування в просторі та часі, мовну функцію, гнозис та праксис. Інтерпретацію даних за цією шкалою здійснювали згідно з методичними рекомендаціями [4]. Детальне нейропсихологічне обстеження провели 30 хворим з ураженням стовбура головного мозку та мозочка (по 15 пацієнтів у групі) з використанням низки додаткових тестів. Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA) дає змогу швидко оцінити помірні когнітивні розлади (< 26 балів). Порушення виконавчих функцій оцінювали за допомогою батареї тестів на лобну дисфункцію (FAB), яку запропонував французький невролог Дюбуа. У FAB входять завдання на оцінку здатності до концептуалізації, визначення швидкості мовлення, простої та ускладненої реакції вибору, оцінка динамічного праксису, дослідження хапальних рефлексів (максимальна оцінка за цією шкалою становить 18 балів). Короткотривалу і тривалу вербальну пам'ять оцінювали за тестом «10 слів» О.Р. Лурії, увагу та швидкість сенсорних реакцій — за таблицями Шульте.

Додатково враховували розлади мовлення у вигляді елементів моторної афазії, пам'яті (антероградна, ретроградна амнезія), наявність у пацієнта анозогнозії з/без ігнорування половини простору.

Для виявлення постінсультної депресії використовували шкалу депресії Бека. Якщо сума балів становила від 10 до 15 балів, то це відповідає легкій депресії, від 16 до 18 балів — помірній, понад 19 балів — вираженій депресії.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми статистичного аналізу Microsoft Excel 2007. Статистично вірогідною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Серед обстежених пацієнтів у 21 (22 %) діагностовано ураження проксимальної судинної території головного мозку з локалізацією ішемічного вогнища переважно в межах довгастого мозку та задньо-нижньої частини мозочка, у 27 (28 %) — середньої території (вароліїв міст та передньо-нижня частина мозочка), у 49 (50 %) — дистальної території (середній мозок, таламус, потиличні та задні скроневи частки головного мозку). Ізольовані ураження стовбура головного мозку зафіксували у 32 хворих (довгастий мозок — 6, вароліїв міст — 19, вароліїв міст + середній мозок — 2, середній мозок — 5), мозочка — у 20 (в басейні задньо-нижньої артерії мозочка (ЗНАМ) — у 10 пацієнтів, передньо-нижньої артерії мозочка (ПНАМ) — у 5, ЗНАМ + ПНАМ — в 1, верхньої артерії мозочка (ВАМ) — у 4 хворих), таламуса — у 9 хворих (з розвитком задньомедіального таламічного синдрому — у 3 хворих, ураженням латеральної таламічної території — у 5, нижньо-латеральної таламічної території — у 5 хворих), потиличної ділянки — у 10 пацієнтів. Поєднані вогнища ішемії виявили у 22 (23 %) хворих.

На 18-ту—21-шу добу обстеження за даними шкали MMSE когнітивні порушення зафіксовано у 45,3 % обстежених хворих, причому постінсультну деменцію зареєстровано лише у 6 (6,1 %) пацієнтів (у 2 — легку постінсультну деменцію та у 4 — помірно виражену). В усіх хворих з деменцією діагностували поєднане ураження ВББ. Загальний бал за шкалою MMSE становив у середньому $26,2 \pm 2,7$, однак при порівнянні між собою даних, характерних для ізольованого та поєданого ураження, виявлено, що поєднані інфаркти головного мозку характеризуються вираженішими когнітивними розладами ($26,8 \pm 2,1$) та ($23,6 \pm 3,1$) бала, відповідно; $p < 0,001$). Ми виявили, що ступінь вираженості когнітивних розладів у хворих похилого та старечого віку був достовірно вищим, ніж у пацієнтів молодого та середнього віку ($p < 0,05$). Вірогідної різниці щодо когнітивних функцій між хворими різної статі не отримано. Хворі з вищою освітою мали вірогідно більший бал за шкалою MMSE ($p < 0,05$), ніж хворі із середнім рівнем освіти.

Частота КР при ішемічному ураженні стовбура головного мозку та мозочка становила 31 та 55 % відповідно; їхня вираженість була вірогідно біль-

Т а б л и ц я 1

Показники когнітивної функції у хворих з ураженням структур стовбура головного мозку або мозочка у гострий період ішемічного інсульту, оцінені за шкалою MMSE

| Показники шкали MMSE, бали | Ураження стовбура головного мозку | Ураження мозочка | p |
|----------------------------|-----------------------------------|------------------|---------|
| Орієнтування | 9,1 ± 0,8 | 9,7 ± 0,6 | > 0,05 |
| Запам'ятовування | 2,8 ± 0,4 | 2,9 ± 0,3 | > 0,05 |
| Увага та рахування | 3,8 ± 1,0 | 3,7 ± 0,5 | > 0,05 |
| Згадування | 2,4 ± 0,6 | 2,4 ± 0,6 | > 0,05 |
| Мовлення та праксис | 8,8 ± 0,9 | 7,3 ± 1,4 | < 0,05 |
| Загальний бал за шкалою | 27,0 ± 1,8 | 25,9 ± 2,0 | < 0,001 |

шою при ураженні мозочка ($p < 0,001$). При детальному аналізі паттернів шкали MMSE (табл. 1) виявлено, що у хворих зі стовбуровими інфарктами найчастіше порушуються увага, рахування та згадування, а також згадування, що характеризує тривалу пам'ять. При мозочкових інфарктах також спостерігали суттєве відхилення від максимального бала при «мовленні та праксису». Орієнтування у просторі та часі, а також нетривала пам'ять були порушені лише у 10—15 % пацієнтів в обох групах.

У 2 хворих з правобічним вентральним медіальним інфарктом варолієвого мосту ми спостерігали анозогнозію лівобічної геміплегії та глибокого геміпарезу, яка не супроводжувалася зорово-просторовим ігноруванням лівої половини простору, без розладів інших психічних функцій. У літературі є поодинокі описи цієї патології [8, 10]. Оскільки феноменологічно анозогнозія нагадує великовогнищеве ураження лобних і тім'яних часток, то її виникнення пов'язують з функціональною дезактивацією фронтальних та парієтальних часток правої півкулі головного мозку внаслідок ураження понтинного медіального ядра ретикулярної формації.

При аналізі частоти та вираженості КР при ураженні різних частин стовбура головного мозку виявлено, що КР відносно частіше спостерігали у пацієнтів з ураженням варолієвого мосту (у 7 (38,1 %) з 21 хворого), значно рідше — при ураженні довгастого (у 1 (17 %) з 6 пацієнтів) та середнього (у 1 (20 %) з 5 хворих) мозку.

Виразеніші порушення когнітивних функцій були при ураженні території ПНАМ та ВАМ, менш

виражені — басейну задньої нижньої артерії мозочка ($p < 0,05$).

Детальне нейропсихологічне обстеження, проведене 30 хворим з ураженням стовбура головного мозку та мозочка, виявило розлади виконавчих функцій при мозочкових інфарктах під час виконання типово лобних завдань, а саме: переключення уваги, планування дій. У 6 (40 %) пацієнтів відзначено апраксію з розладам спонтанності та цілеспрямованості дій, в 1 (7 %) — розлади просторового гнозису з ігноруванням частини навколишнього простору. Інших вірогідних відмінностей при порівнянні обох груп не виявлено (табл. 2).

Загальна оцінка КР у пацієнтів з ішемічними таламічними інфарктами за шкалою MMSE становила у середньому (27,3 ± 1,6) бала. Когнітивне зниження за цією шкалою зафіксовано у 4 (31 %) пацієнтів. З розладів вищих психічних функцій виявлено ретроградну (в 1 пацієнта з лівобічним ураженням парамедіанної території таламуса) та антероградну (в 1 хворого з правобічним задньомедіальним таламічним синдромом) амнезію, анозогнозію та ігнорування половини простору (у 23 % пацієнтів), різні елементи моторної афазії у вигляді: вербальної персеверації (38 % випадків), порушення переключення з однієї мовної одиниці на іншу (31 %), відсутність мовної ініціативи (15 %).

У групі пацієнтів з ураженням потиличної ділянки загальна оцінка КР за шкалою MMSE становила у середньому (28,1 ± 2,3) бала. У 40 % пацієнтів відзначено відхилення за субтестом «увага та рахування». У 3 пацієнтів з правобічним ураженням

Т а б л и ц я 2

Показники когнітивної функції у хворих з ішемічним ураженням стовбура головного мозку та мозочка

| Шкала або тест | Ураження стовбура головного мозку | Ураження мозочка | p |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------|---------|
| MoCA, бали | 26,7 ± 1,2 | 25,5 ± 1,2 | < 0,001 |
| FAB, бали | 16,7 ± 0,8 | 15,7 ± 1,0 | < 0,05 |
| Тест О.Р. Лурії-1, слова | 5,8 ± 1,1 | 5,2 ± 0,9 | > 0,05 |
| Тест О.Р. Лурії-6, слова | 5,0 ± 0,9 | 4,4 ± 0,7 | > 0,05 |
| Таблиці Шульте, с | 64,8 ± 8,1 | 67,3 ± 4,2 | > 0,05 |

потиличної та скроневої часток головного мозку спостерігали ігнорування половини простору. У пацієнтів з ураженням потилично-скроневої частки головного мозку КР були вираженішими (загальна оцінка за шкалою MMSE — (25,4 ± 1,9) бала; $p < 0,001$).

Субкортикальні структури є частиною складних нейрональних кіл, які за допомогою аферентних та еферентних зв'язків об'єднують між собою мозочок, таламус та структури стовбура головного мозку з корою великих півкуль.

За допомогою шкали депресії Бека виявлено постінсультну депресію у 30 (31 %) пацієнтів (18 жінок та 12 чоловіків): у 20 хворих — легку, у 6 — помірну та у 4 — виражену. Депресивні розлади спостерігали при нелакунарних інфарктах. Вірогідних відмінностей між пацієнтами з ураженням різних судинних територій не виявлено.

Висновки

За нашими даними, у 45,3 % пацієнтів з ішемічними інфарктами в судинах ВББ зареєстровано зниження когнітивних функцій, яке у 6,1 % хворих з поєднаними задньоциркулярними інфарктами досягло ступеня легкої або помірно вираженої деменції.

Виявлені КР у пацієнтів з гострим інфарктом задньоциркулярного басейну залежали від віку хворих, рівня освіти, локалізації вогнища ішемії та не залежали від статі.

Поєднані ішемічні інсульти задньоциркулярного басейну з ураженням різних анатомічних структур ВББ порівняно з ізольованими інфарктами характеризувалися найнижчими показниками когнітивних функцій.

У групі ізольованих ішемічних інсультів ВББ вираженіші когнітивні розлади спостерігали у хворих з мозочковими та понтинними інфарктами головного мозку.

Література

- Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.— 2011.— № 2.— С. 8—16.
- Калашникова Л.А., Зуева Ю.В., Пугачева О.В., Корсакова Н.К. Когнитивные нарушения при инфарктах мозжечка // Журн. неврол. и психиатрии.— 2004.— № 11.— С. 20—26.
- Мельник В.С., Куц К.В., Потапович П.В. Когнітивні розлади після гострого інфаркту мозку // Укр. неврол. журн.— 2009.— № 3.— С. 16—20.
- Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Трищинська М.А. Клінічні шкали і психодіагностичні тести у діагностиці судинних захворювань головного мозку: Метод. рекомендації.— Х.: ВІПОЛ, 2008.— 36 с.
- Сич Н.С., Боброва В.І., Зозуля І.С. Особливості когнітивних порушень у хворих в гострий період інфаркту мозку // Укр. мед. часопис.— 2010.— № 3 (77)— С. 101—103.
- Шмырев В.И., Рудас М.С., Переверзев И.В. Метаболические нарушения при инсультах мозжечка (сопоставление с данными позитронно-эмиссионной томографии) // Кремлевская медицина. Клин. вестн.— 2009.— № 3.— С. 7—10.
- Assal F., Valenza N., Landis T., Hornung J.P. Clinicoanatomical correlates of a Fovaire prodromique in a pontine infarction // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 2000.— Vol. 69.— P. 697—698.
- Assenova M., Benecib Z., Logak M. Anosognosia for hemiplegia with pontine infarction // Rev. Neurol.— 2006.— Vol. 162 (6)— P. 747—749.
- Baron J.C., Levasseur M., Mazoyer B. et al. Thalamocortical diaschisis: positron emission tomography in humans // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1992.— Vol. 55 (10)— P. 935—942.
- Hatano T., Miwa H., Furuya T. et al. Anosognosia for hemiplegia in a patient with pontine infarction // No To Shinkei-Brain and Nerve.— 2000.— Vol. 52 (12)— P. 1117—1120.
- Hoffmann M., Watts A. Cognitive dysfunction in isolated brainstem stroke: a neuropsychological and SPECT Study // J. Stroke Cerebrovasc. Diseases.— 1998.— Vol. 7 (1)— P. 24—31.
- Karussis D., Leker R.R., Abramsky O. Cognitive dysfunction following thalamic stroke: a study of 16 cases and review of the literature // J. Neurol. Sci.— 2000.— Vol. 172.— P. 25—29.
- Lawrence E.S., Coshall C., Dundas R. et al. Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population // Stroke.— 2001.— Vol. 32 (6)— P. 1279—1284.
- Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia // Lancet. Neurol.— 2005.— Vol. 4.— P. 752—759.
- Park K.-C., Yoon S.-S., Rhee H.-Y. Executive dysfunction associated with stroke in the posterior cerebral artery territory // J. Clin. Neurosci.— 2011.— Vol. 18.— P. 203—208.
- Patel M., Coshall C., Rudd A.G., Wolfe C.D. Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery // Clin. Rehabil.— 2003.— Vol. 17 (2)— P. 158—166.
- Reitz C., Bos M.J., Hofman A. et al. Prestroke cognitive performance, incident stroke, and risk of dementia: the Rotterdam Study // Stroke.— 2008.— Vol. 39 (1)— P. 36—41.
- Schmahmann J.D., Sherman J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome // Brain.— 1998.— Vol. 121 (Pt. 4)— P. 561—579.
- Schmahmann J.D. Disorders of cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and cerebellar cognitive affective syndrome // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.— 2004.— Vol. 16.— P. 367—378.
- Schmahmann J.D., Ko R., Mac More J. The human basis pontis: motor syndromes and topographic organization // Brain.— 2004.— Vol. 127 (Pt. 6)— P. 1269—1291.

Е.В. АНТОНЕНКО, Л.И. СОКОЛОВА

Особенности нарушений когнитивных функций при ишемических инсультах вертебрально-базилярного бассейна

Цель — определить частоту, спектр и выраженность когнитивных расстройств в острый период ишемического инсульта в сосудах вертебрально-базилярного бассейна (ВББ).

Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-неврологическое обследование 97 пациентов (54 мужчин и 43 женщин) в возрасте от 31 года до 77 лет в острый период инфаркта головного мозга в сосудах заднециркулярного бассейна. Исследование когнитивных функций проводили больным на 18—21-е сутки заболевания с помощью шкалы MMSE, MoCA, батареи тестов на лобную дисфункцию, исследования вербальной памяти с помощью теста «10 слов» А.Р. Лурии, внимания и скорости сенсомоторных реакций с использованием таблиц Шульте. Для выявления постинсультной депрессии использовали шкалу депрессии Бека.

Результаты. На 18—21-е сутки заболевания снижение когнитивных функций зарегистрировано у 45,3 % пациентов с ишемическими инсультами в сосудах ВББ, которое у 6,1 % больных с сочетанными заднециркулярными инфарктами достигало степени легкой или умеренно выраженной деменции. При мозжечковых инфарктах по сравнению с поражением ствола головного мозга наблюдали более выраженные расстройства исполнительных функций ($p < 0,05$). У 31 % пациентов зарегистрирована постинсультная депрессия, которая негативно влияет на когнитивные функции.

Выводы. Сочетанные ишемические инсульты заднециркулярного бассейна с поражением различных анатомических структур ВББ по сравнению с изолированными характеризовались самыми низкими показателями когнитивных функций. В группе изолированных ишемических инсультов ВББ более выраженные когнитивные расстройства наблюдали у больных с мозжечковыми и понтинными инфарктами головного мозга. На когнитивные расстройства у больных с острым инфарктом заднециркулярного бассейна влияли возраст больных, уровень образования, локализация очага ишемии и не влиял пол.

Ключевые слова: ишемический инсульт, вертебрально-базилярный бассейн, когнитивные нарушения.

K.V. ANTONENKO, L.I. SOKOLOVA

Features of cognitive impairments in ischemic posterior circulation strokes

Objective – to determine the frequency, spectrum and severity of cognitive disorders in acute period of ischemic posterior circulation stroke (PCS).

Methods and subjects. A complex clinical neurological examination was carried out in 97 patients (54 men and 43 women) aged 31 to 77 years in acute period of ischemic PCS. Assessment of the cognitive functions was performed in patients at 18–21 days of disease by the use of MMSE scale, MoCA scale, frontal assessment battery, study of verbal memory with the test of «10 words» O.R. Luria, attention and speed of sensor and motor reactions by the Schulte tables. Beck's depression scale was used for detection of post-stroke depression.

Results. At 18–21 days of the disease cognitive impairments were observed in 45.3 % patients with ischemic strokes in the PC; 6.1 % patients were presented with mild or moderate severe dementia. Disorders of executive functions in cerebellar infarcts compared with lesions of the brainstem are more evident ($p < 0.05$). 31 % patients demonstrated post-stroke depression, that affected cognitive functions.

Conclusions. Combined ischemic PC strokes with lesions of various anatomical structures in comparison with isolated strokes are characterized by the lowest rates of cognitive functions. Among isolated infarcts the most evident cognitive disorders are observed in cerebellar and pontine ischemic strokes. Identified cognitive disorders in patients with acute PC strokes depend on the age of patients, level of education, localization of ischemia and do not depend on gender.

Key words: ischemic stroke, posterior circulation, cognitive disorders.



Л.І. СОКОЛОВА, В.С. МЕЛЬНИК, В.Ю. ШАНДЮК

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

Нові можливості нормалізації цереброваскулярної реактивності в гострий період ішемічного інсульту

Мета — вивчити вплив іпідакрину на стан цереброваскулярної реактивності в гострий період ішемічного інсульту.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 45 пацієнтів (22 чоловіків та 23 жінки) у гострий період інфаркту мозку півкульної локалізації. Середній вік хворих — $(66,7 \pm 1,4)$ року. Пацієнтів розподілено на дві групи: основну — 30 хворих (середній вік — $(66,8 \pm 1,3)$ року), які на тлі традиційної терапії отримували протягом 1—5 діб 0,5 % Нейромідин 1,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу, з 6-ї до 10-ї доби — 1,5 % Нейромідин 1,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу та з 11-ї до 40-ї доби — таблетки Нейромідину 20 мг тричі на добу. Контрольна група складалася з 15 хворих, які за демографічними показниками були зіставними з пацієнтами основної групи та отримували традиційну терапію ішемічного інсульту. Для оцінки цереброваскулярної реактивності проводили транскраніальну доплерографію з функціональними пробами з навантаженням, які поєднували метаболічний та міогенні механізми авторегуляції мозкового кровообігу.

Результати. У пацієнтів обох груп зареєстровано достовірне ($p < 0,05$) зниження максимальної та середньої швидкості кровотоку по середній мозковій артерії (СМА) у ділянці ішемії порівняно з аналогічними показниками у СМА неуразженої півкулі мозку. Достовірне зниження у пацієнтів обох груп індексу реактивності на гіперкапічну пробу із затримкою дихання в ураженій СМА порівняно з неуразженим басейном свідчить про виснаження вазодилаторного компонента цереброваскулярної реактивності та відносно збереження вазоконстрикторного компонента в гострий період ішемічного інсульту. Проведене на 14-ту добу захворювання повторне дослідження виявило, що у пацієнтів основної групи показники вазоконстрикторного та вазодилаторного компонента цереброваскулярної реактивності поліпшилися в обох басейнах, тоді як у пацієнтів групи контролю зберігалася недостатність вазодилаторного компонента в ураженому басейні ($p < 0,05$).

Висновки. Використання іпідакрину в комплексному лікуванні хворих на гострий ішемічний інсульт сприяє нормалізації показників цереброваскулярної реактивності, що створює умови для кращого відновлення втрачених неврологічних функцій.

Ключові слова: ішемічний інсульт, цереброваскулярна реактивність, транскраніальна доплерографія, іпідакрин.

Найпоширенішим видом судинних захворювань головного мозку залишаються гострі порушення мозкового кровообігу. Найчастіше виникає ішемічний інсульт [7].

У патогенезі постішемічних порушень виділяють два важливі послідовних процеси [2]:

- дефіцит мозкового кровообігу, енергії та формування фокальної церебральної ішемії;
- патобіохімічні та молекулярні реакції, зумовлені ішемічним та запальним каскадом.

Дефіцит мозкового кровообігу виникає внаслідок тромбозу або емболії магістральних артерій та судин мікроциркуляторного русла, порушення механізмів авторегуляції мозкового кровообігу, які забезпечують його сталість, унаслідок цього знижується перфузія мозкової тканини і розвиваються вогнища ішемії з ішемічною напівтіллю. Гемодинамічні порушення відіграють ключову роль у розвитку та динаміці прогресування/регресування ділянки ішемічної напівтілі, що корелює з відновлен-

ням чи поглибленням неврологічного дефіциту. Наведені факти обґрунтовують необхідність подальшого вивчення змін церебральної гемодинаміки у цієї категорії пацієнтів з метою визначення оптимальної лікувальної тактики.

Під час активації процесів нейропластичності в ранній відновний період ішемічного інсульту відбувається активація цереброваскулярної реактивності та змінюється церебральна гемодинаміка під впливом структурних перебудов центральних моторних та сенсорних проєкційних ділянок кори півкуль головного мозку.

Згідно із сучасними уявленнями цереброваскулярна реактивність є інтегральним показником адаптаційних можливостей системи мозкового кровообігу, здатності судин мозку реагувати на умови функціонування, які змінюються, та оптимізувати кровотік відповідно до цих умов [6]. Дослідження цереброваскулярної реактивності проводять за допомогою функціональних навантажень. Воно ґрунтується на об'єктивізації діяльності механізмів, які регулюють мозковий кровотік та забезпечують його функціональну стійкість. Навантаження мають бути дозованими за інтенсивністю і тривалістю, швидко розпочинатися та закінчуватися, імітувати природні зміни в системі мозкового кровообігу за різних фізіологічних умов [7].

Найбільш доступний, безпечний та відтворюваний метод вивчення судинного резерву — транскраніальна доплерографія [1]. До її переваг належать неінвазивність методики та можливість неодноразового повторення. При виснаженні компенсаторних механізмів, крім констатації факту декомпенсації, метод дає змогу визначити ступінь її вираженості та уточнити напрямок її відхилення від оптимуму в межах гомеостатичного діапазону [1, 3, 5, 8].

Сучасна диференційована терапія гострого ішемічного інсульту передбачає швидке відновлення адекватної перфузії мозкової тканини як шляхом усунення механічної перешкоди кровотоку з використанням тромболітиків, так і відновлення авторегуляції мозкового кровообігу. Важливий напрямок терапії — посилення процесів нейропластичності для відновлення втрачених рухових та когнітивних функцій за допомогою медикаментозних засобів комплексної дії, які впливають одночасно на різні ланки патогенезу захворювання. Ми обрали препарат Нейромідин (іпідакрин, АО «OlainFarm», Латвія), дія якого пов'язана з пригніченням ацетилхолінестерази та блокуванням K^+ - та Na^+ -каналів мембрани нейронів. Препарат позитивно впливає на всі ланки проведення збудження: стимулює пресинаптичні нервові волокна, збільшує викид нейромедіатора в синаптичну щілину, пригнічує руйнування ацетилхоліну в синаптичній щілині, підвищує активність постсинаптичної клітини прямим мембранним та опосередкованим нейромедіаторним впливом, що пози-

тивно впливає на відновлення рухових, чутливих і когнітивних функцій [4].

Мета роботи — вивчити вплив іпідакрину на стан цереброваскулярної реактивності в гострий період ішемічного інсульту.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 45 пацієнтів (22 чоловіків та 23 жінок) у гострий період інфаркту мозку півкульної локалізації (вогнище ішемії в басейні середньої мозкової артерії (СМА)). У дослідження залучали лише пацієнтів з гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу, яке виникло вперше. Середній вік пацієнтів становив $(66,7 \pm 1,4)$ року (від 41 до 79 років). У 28 (60 %) пацієнтів вогнище ураження локалізувалося в басейні правої СМА, у решти — в басейні лівої СМА.

Пацієнтів вибірково методом розподілено на дві групи: основну — 30 хворих (15 жінок та 15 чоловіків) віком від 41 до 77 років (середній вік — $(66,8 \pm 1,3)$ року), які на тлі традиційної терапії отримували протягом 1—5 діб 0,5 % Нейромідин 1,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу, з 6-ї до 10-ї доби — 1,5 % Нейромідин 1,0 мл внутрішньом'язово один раз на добу та з 11-ї до 40-ї доби — таблетки Нейромідину 20 мг тричі на добу. Контрольна група складалася з 15 хворих (7 чоловіків та 8 жінок), які за демографічними показниками відповідали пацієнтам основної групи та отримували традиційну терапію ішемічного інсульту.

Оцінку церебральної гемодинаміки проводили за допомогою транскраніального доплерографа Multigon 500M (Multigon Industries Inc, США). Досліджували максимальну та середню швидкість кровотоку.

Для вивчення цереброваскулярної реактивності використовували функціональні проби з навантаженням, які послідовно активували метаболічний та міогенні механізми авторегуляції мозкового кровообігу.

З метою активації метаболічного механізму авторегуляції церебральної гемодинаміки застосовували:

1) пробу із затримкою дихання (вазодилаторну) на 35—40 с, що призводить до підвищення рівня ендогенного CO_2 за рахунок тимчасового припинення надходження кисню. Збільшення рівня CO_2 у плазмі крові спричиняє подразнення рецепторів синокаротидної ділянки та гладеньком'язових елементів судинної стінки, внаслідок чого відбувається розширення артеріолярного русла, що виявляється зменшенням периферичного опору та збільшенням швидкісних параметрів кровотоку у великих інтракраніальних артеріях;

2) гіпервентиляційну пробу (вазоконстрикторну) — інтенсивне дихання протягом однієї хвилини, яке спричиняє зниження швидкісних показ-

ників та збільшення величини індексу периферичного опору внаслідок констрикції артеріолярного русла.

Для активації міогенного механізму авторегуляції церебральної гемодинаміки використовували:

1) ортостатичну пробу — піднімання голови пацієнта на 75° відносно горизонтального рівня, внаслідок чого виникає рефлекторне зниження регіонарного артеріального тиску, що призводить до авторегуляторної полісегментарної вазодилатації церебральних артерій: зниження швидкісних показників кровотоку та підвищення індексів периферичного опору в артеріях основи мозку;

2) антиортостатичну пробу — голову хворого опускали на 45° відносно горизонтального рівня, внаслідок чого рефлекторно підвищувався артеріальний тиск, що супроводжувалося полісегментарним авторегуляторним звуженням церебральних артерій з переважанням реакції на рівні внутрішньомозкових артерій. Артеріолярне русло було дилатованим. Виникає збільшення швидкості кровотоку та зниження індексів периферичного опору у великих інтракраніальних артеріях.

Дослідження проводили для середніх мозкових артерій (СМА). Використовували індекс реактивності на гіперкапічне навантаження ($IP\ CO_2$), індекс реактивності на гіпокапічне навантаження ($IP\ O_2$), індекс реактивності на ортостатичне навантаження ($IP\ OH$), індекс реактивності на антиортостатичне навантаження ($IP\ AOH$).

Результати та обговорення

Вихідний рівень неврологічного дефіциту в пацієнтів основної групи за шкалою NIHSS у середньому становив ($7,3 \pm 0,6$) бала, а в групі контролю — ($7,2 \pm 0,7$) бала, тобто достовірно не відрізнявся (рисунок).

Динаміка відновлення неврологічних функцій була кращою у пацієнтів основної групи. Різниця у середньому балі набувала достовірності, починаючи з 14-ї доби захворювання ($p < 0,05$). В основній групі на 40-ву добу лише в 1 (3,3 %) пацієнта спостерігали неврологічний дефіцит середнього ступеня вираженості, ще у 9 (30 %) — легкий неврологічний дефіцит, а у решти — мінімальні неврологічні розлади. В контрольній групі у більшості (у 9 (60 %) пацієнтів на 40-ву добу захворювання мали місце

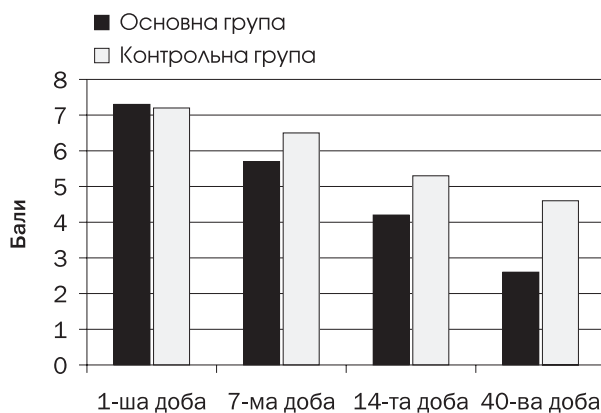


Рисунок. Динаміка середнього бала неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS

легкі неврологічні розлади і лише в одного — мінімальний неврологічний дефіцит.

Під час дослідження церебральної гемодинаміки в гострий період захворювання у пацієнтів обох груп зареєстровано достовірно ($p < 0,05$) зниження максимальної та середньої швидкості кровотоку у СМА в ділянці ішемії порівняно з аналогічними показниками у СМА неураженої півкулі мозку. Виявлені зміни свідчать про зниження регіонарної перфузії в ділянці ішемічного вогнища. Зафіксовано також достовірно ($p < 0,05$) зниження швидкості кровотоку у внутрішній сонній артерії (ВСА) ураженої півкулі мозку. Середня швидкість кровотоку у СМА неураженої півкулі була на нижній межі норми. Таке зниження регіонарної перфузії у протилежній півкулі свідчить про поширення змін кровотоку, зниження авторегуляторних механізмів.

Дослідження реактивності мозкового кровообігу з гіперкапічною пробєю із затримкою дихання у разі оклюзії ВСА дає змогу оцінити колатеральний резерв кровообігу головного мозку, оскільки гіперкапінія зумовлена збільшенням концентрації CO_2 і відображує перфузійний тиск у басейні оклюзованої ВСА.

Дослідження метаболічного та міогенного механізмів авторегуляції церебральної гемодинаміки виявило зміни індексів цереброваскулярної реактивності (табл. 1).

На нашу думку, достовірно зниження індексу реактивності на гіперкапічну пробу із затримкою

Т а б л и ц я 1

Індекси цереброваскулярної реактивності у хворих основної та контрольної груп у 1-шу добу захворювання

| Група | $IP\ CO_2$ | | $IP\ O_2$ | | $IP\ OH$ | | $IP\ AOH$ | |
|------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Уражена СМА | Неуражена СМА | Уражена СМА | Неуражена СМА | Уражена СМА | Неуражена СМА | Уражена СМА | Неуражена СМА |
| Основна | $1,09 \pm 0,05$ | $1,28 \pm 0,07^*$ | $0,39 \pm 0,06$ | $0,40 \pm 0,06$ | $0,79 \pm 0,06$ | $0,76 \pm 0,04$ | $1,04 \pm 0,07$ | $1,07 \pm 0,05$ |
| Контрольна | $1,10 \pm 0,06$ | $1,21 \pm 0,06^*$ | $0,41 \pm 0,06$ | $0,4 \pm 0,08$ | $0,82 \pm 0,07$ | $0,80 \pm 0,09$ | $1,03 \pm 0,07$ | $1,10 \pm 0,09$ |

* Різниця щодо показників ураженого басейну статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Індекси цереброваскулярної реактивності у хворих основної та контрольної груп на 14-ту добу захворювання

| Група | IP CO ₂ | | IP O ₂ | | IP OH | | IP AOH | |
|------------|--------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|
| | Уражена СМА | Неуражена СМА | Уражена СМА | Неуражена СМА | Уражена СМА | Неуражена СМА | Уражена СМА | Неуражена СМА |
| Основна | 1,39 ± 0,07* | 1,41 ± 0,09 | 0,53 ± 0,06 | 0,52 ± 0,06 | 0,95 ± 0,07 | 0,94 ± 0,05 | 1,14 ± 0,09 | 1,17 ± 0,09 |
| Контрольна | 1,12 ± 0,06 | 1,29 ± 0,06 | 0,41 ± 0,06 | 0,53 ± 0,08 | 0,82 ± 0,07 | 0,97 ± 0,09 | 1,13 ± 0,06 | 1,18 ± 0,08 |

* Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$).

дихання в ураженій СМА порівняно з неураженим басейном у пацієнтів обох груп свідчить про виснаження вазодилататорного компонента цереброваскулярної реактивності та відносно збереження вазоконстрикторного компонента в гострий період ішемічного інсульту. Проведене повторне дослідження на 14-ту добу захворювання показало, що у пацієнтів, терапевтична схема лікування яких містила іпідакрин, показники вазоконстрикторного та вазодилататорного компонентів цереброваскулярної реактивності ураженої СМА достовірно

($p < 0,05$) покращилися порівняно з відповідними показниками в контрольній групі, в якій зберігалася недостатність вазодилататорного компонента в ураженому басейні (табл. 2).

Висновки

Використання іпідакрину в комплексному лікуванні хворих на гострий ішемічний інсульт сприяє нормалізації показників цереброваскулярної реактивності, що створює умови для кращого відновлення втрачених неврологічних функцій.

Література

1. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение.— М.: Интер-Весы, 1993.— 208 с.
2. Вінчук С.М. Нові можливості патогенетичної корекції ішемічних уражень тканини головного мозку: погляд на проблему // Укр. медичний часопис.— 2009.— № 2 (70).— С. 5—9.
3. Кузнецов А.Н., Вознюк И.А. Справочник по церебральной доплерографии / Под ред. М.М. Одинака.— С-Пб.: РосВМедА, 1999.— 100 с.
4. Лаврецкая Э.Ф. «Нейромидин» (амиридин) — новый тип лекарственных препаратов — стимуляторов нервной и мышечной систем.— К., 2002.— 39 с.
5. Лясс С.Ф., Куперберг Е.Б., Грозовский Ю.Л. Регионарный мозговой кровоток и коллатеральный резерв кровоснабжения головного мозга при окклюзии внутренней сонной артерии // Мед. радиол.— 1989.— № 5.— С. 6—13.
6. Митагвария Н.П., Меладзе В.Г., Бегиашвили В.Т. Сопряженность миогенного, нейрогенного и метаболического механизмов регуляции мозгового кровообращения // Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения.— Ереван, 1984.— С. 112—113.
7. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку.— 2006.— № 1.— С. 3—7.
8. Москаленко Ю.Е. Реактивность мозговых сосудов: физиологические основы, информационная значимость, критерии оценки // Физиол. журнал СССР.— 1986.— Т. 7, № 8.— С. 1027—1038.

Л.И. СОКОЛОВА, В.С. МЕЛЬНИК, В.Ю. ШАНДЮК

Новые возможности нормализации цереброваскулярной реактивности в острый период ишемического инсульта

Цель — изучить влияние ипидакринна на состояние цереброваскулярной реактивности в острый период ишемического инсульта.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-неврологическое обследование 45 пациентов (22 мужчин и 23 женщины) в острый период инфаркта мозга полушарной локализации. Средний возраст больных — (66,7 ± 1,4) года. Пациентов распределили на две группы: основную — 30 больных (средний возраст — (66,8 ± 1,3) года), которые на фоне традиционной терапии получали в течение 1—5 суток 0,5 % Нейромидин 1,0 мл внутримышечно один раз в сутки, с 6-х по 10-е сутки — 1,5 % Нейромидин 1,0 мл внутримышечно один раз в сутки и с 11-х по 40-е сутки — таблетки Нейромидина 20 мг трижды в сутки. Контрольная группа состояла из 15 больных, которые по демографическим показателям были сопоставимы с пациентами основной группы и по-

лучали традиционную терапию ишемического инсульта. Для оценки цереброваскулярной реактивности проводили транскраниальную доплерографию с функциональными пробами с нагрузками, которые последовательно активировали метаболический и миогенные механизмы авторегуляции мозгового кровообращения.

Результаты. У пациентов обеих групп зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) снижение максимальной и средней скорости кровотока по средней мозговой артерии (СМА) в участке ишемии по сравнению с аналогичными показателями в СМА непораженного полушария мозга. Достоверное снижение у пациентов обеих групп индекса реактивности на гиперкапническую пробу с задержкой дыхания в пораженной СМА по сравнению с непораженным бассейном свидетельствует об истощении вазодилаторного компонента цереброваскулярной реактивности и относительном сохранении вазоконстрикторного компонента в острый период ишемического инсульта. Проведенное на 14-е сутки заболевания повторное исследование выявило, что у пациентов основной группы показатели вазоконстрикторного и вазодилаторного компонентов цереброваскулярной реактивности улучшились в обоих бассейнах, тогда как у пациентов группы контроля сохранялась недостаточность вазодилаторного компонента в пораженном бассейне ($p < 0,05$).

Выводы. Использование ипидакрина в комплексном лечении больных острым ишемическим инсультом способствует нормализации показателей цереброваскулярной реактивности, что создает условия для лучшего восстановления утраченных неврологических функций.

Ключевые слова: ишемический инсульт, цереброваскулярная реактивность, транскраниальная доплерография, ипидакрин.

L.I. SOKOLOVA, V.S. MELNYK, V.Yu. SHANDIUK

New possibilities of cerebral vascular reactivity normalization in acute period of ischemic stroke

Objective – to study the ipidacrine effect on the cerebral and vascular reactivity in acute period of ischemic stroke.

Methods and subjects. Complex clinical and neurological examination was carried out in 45 patients (22 male and 23 female) in acute period of cerebral stroke of hemispheric localization. The mean age of patients was 66.7 ± 1.4 years. Patients were distributed into two groups: main group numbered 30 patients (mean age 66.8 ± 1.3) who underwent traditional therapy accompanied with 0.5 % *Neuromedin* administration 1.0 intramuscular once a day during 1–5 days, from 6 to 10 days they were given 1.5 % *Neuromedin* 1.0 intramuscular once a day and from 11 to 40 days they were given pills of *Neuromedin* 20 gr three times a day. Control group comprised 15 patients who were compared with the patients from the main group by demographic criteria and received the traditional therapy for ischemic stroke. To assess cerebral vascular reaction the following test was performed: transcranial dopplerography with functional tests with stress which was sequentially activated by metabolic and myogenous mechanisms of cerebral circulation autoregulation.

Results. Patients of both groups evidenced decrease ($p < 0.05$) of maximal and average blood flow velocity in the medial cerebral artery in the ischemia area comparing with similar indexes of not affected hemisphere. Reactivity index for hypercapnic sample with breath-holding in the affected area was also reduced comparing with not affected area. It evidences the emaciation of cerebral vascular reactivity of vasodilator component and comparative vasoconstrictive component preservation in acute ischemia period. The re-examination on the 14-th day demonstrated that patients of the main group had better indexes of vasoconstrictive and vasodilating components of cerebral vascular reactivity in both basins. Although patients of control group had insufficiency of vasoconstrictive and vasodilating components ($p < 0.05$).

Conclusions. Ipidacrine administration in complex treatment of patients with acute ischemic stroke allows to improve cerebral vascular reactivity indexes and it promotes better restoration of lost neurological functions.

Key words: ischemic stroke, cerebral vascular reactivity, transcranial dopplerography, ipidacrine. □



В.М. ШЕВАГА, А.В. ПАЄНОК,
Р.В. КУХЛЕНКО, О.Я. КУХЛЕНКО

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького

Вплив комбінованої терапії кортексином та пароксетином на динаміку депресивних розладів у пацієнтів, які перенесли первинний ішемічний інсульт

Мета — провести порівняльну оцінку впливу раннього призначення антидепресантів та комбінації антидепресантів з курсовим лікуванням кортексином на динаміку депресивних розладів (ДР) у пацієнтів з первинним ішемічним інсультом (ІІ).

Матеріали і методи. Обстежено 68 пацієнтів з первинним церебральним ІІ у гострий (на 3-тю та 14-ту добу) та ранній відновний (через 3 міс) період. Залежно від лікувальної тактики пацієнтів розподілили на чотири групи: групу порівняння і три основні групи (монотерапія кортексином, монотерапія пароксетином, комбінована терапія пароксетином та кортексином). Оцінку рівня депресивних розладів проводили з використанням шкали Гамільтона на 3-тю, 14-ту добу та через 3 міс від початку захворювання. Визначали рівні ІА-6 та С-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові в ті самі терміни.

Результати. У пацієнтів з ДР у гострий та ранній відновний період первинного ІІ спостерігають підвищення сироваткових концентрацій ІА-6 та С-РБ. Призначення кортексину в гострий та ранній відновний період ІІ знижує рівень гуморальних факторів запалення з вірогідно нижчими значеннями на 14-ту добу та через 3 міс. Зменшення ДР через 3 міс після ІІ спостерігали у групах пацієнтів, які приймали пароксетин, причому у групі пацієнтів, які додатково отримували повторні курси кортексину, рівень ДР був достовірно нижчий ($p < 0,05$).

Висновки. Призначення комбінації курсу кортексину та пароксетину у хворих з післяінсультними ДР порівняно зі стандартною терапією та монотерапією пароксетином зменшує рівень депресії за шкалою Гамільтона та вміст серологічних маркерів запалення.

Ключові слова: ішемічний інсульт, депресивні розлади, запалення, пароксетин, кортексин.

Депресія у хворих, які перенесли інсульт, має велике медичне та соціально-економічне значення. Часто, поряд з руховими розладами, депресія визначає прогноз якості життя пацієнта [1, 6, 9, 11, 14]. Депресія може розвиватися у відповідь на стрес, який виникає при гострому порушенні мозкового кровообігу [1, 10, 11]. У хворих, які в анамнезі вже переживали депресивний епізод, інсульт може спричинити загострення депресивної симптоматики [14]. Єдиної думки про перебіг післяінсультної депресії та асоційовані з нею чинники немає. До важливих факторів розвитку цього захворювання відносять тяжкість інсульту, ступінь інвалідизації, наявність розладів мови [9, 14]. На думку одних авторів,

ризик розвитку депресії вищий у разі лівопівкульних інсультів [9], інші автори не погоджуються з цим [11, 14]. Відомо також, що важливу роль у патогенезі післяінсультної депресії відіграють порушення нейро-медіаторного обміну. Проте численні дослідження обміну серотоніну, норадреналіну та ацетилхоліну в цієї категорії хворих засвідчили, що поява та ступінь вираження депресивних розладів не завжди зумовлені станом моноамінергічної передачі [6].

Скринінгове імунологічне дослідження крові пацієнтів з резистентними до лікування формами депресії виявило персистування ознак хронічного запалення [5, 12]. У наших попередніх роботах установлено зв'язок між підвищенням вмісту гумо-

ральних факторів запалення, прозапальних цитокінів та розвитком депресивних розладів у ранній відновний період ішемічного інсульту [8]. Відомо, що зміни імунітету після інсульту характеризуються розвитком реакцій місцевого та системного запалення, специфічними процесами автосенсибілізації, нейроімунорегенерації [4]. Дедалі частіше фармакологічні середники з нейроімунотулювальною дією розглядають як доповнення до стандартної терапії антидепресантами у хворих з депресією, котра пов'язана з органічними захворюваннями центральної нервової системи [1, 4, 10].

Мета роботи — провести порівняльну оцінку впливу раннього призначення антидепресантів та комбінації антидепресантів з курсовим лікуванням кортексином на динаміку депресивних розладів у пацієнтів з первинним ішемічним інсультом.

Матеріали і методи

Обстежено 68 пацієнтів (17 жінок та 51 чоловік) віком 45—64 років з первинним церебральним ішемічним інсультом (II) різної локалізації та ранніми післяінсультними депресивними розладами (> 7 балів за шкалою Гамільтона), які були обстежені в гострий (на 3-тю та 14-ту добу) та ранній відновний період (через 3 міс після перенесеного первинного II). У дослідження не залучали пацієнтів з початковим рівнем свідомості < 10 балів за шкалою ком Глазго. Ступінь неврологічного дефіциту за NIHSS при госпіталізації становив $(11,4 \pm 1,6)$ бала.

Згідно з лікувальною тактикою пацієнтів з післяінсультними депресивними розладами розподілено на чотири групи: група порівняння ($n = 16$) — пацієнти, які в гострий період захворювання отримували базисну терапію; основна група I ($n = 18$) — пацієнти, які в гострий період захворювання, окрім базисної терапії, отримували лікування кортексином у дозі 10 мг/добу внутрішньом'язово, ще один аналогічний курс кортексину через 1 міс після виписки зі стаціонару; основна група II ($n = 17$) — пацієнти, які з 14-ї доби перебування в стаціонарі отримували пароксетин у дозі 20 мг/добу протягом 3 міс; основна група III ($n = 17$) — пацієнти, які в гострий період захворювання, окрім базисної терапії, отримували лікування кортексином у дозі 10 мг/добу внутрішньом'язово, ще один аналогічний курс кортексину — через 1 міс після виписки зі стаціонару, а також пароксетин у дозі 20 мг/добу з 14-ї доби перебування в стаціонарі протягом 3 міс.

Оцінку рівня депресивних розладів проводили з використанням шкали Гамільтона на 3-тю, 14-ту добу та через 3 міс від початку захворювання.

Лабораторні імунологічні обстеження передбачали визначення рівнів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та С-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові імуноферментним методом [2, 3].

Результати та обговорення

Отримані результати оцінки рівня депресивних розладів за шкалою Гамільтона у пацієнтів усіх клінічних груп на 3-тю добу від початку II засвідчили наявність виражених депресивних розладів. Достовірної різниці між обстеженими групами не виявлено ($p > 0,05$). При повторному тестуванні пацієнтів на 14-ту добу перебування в стаціонарі встановлено нижчий ступінь депресії за шкалою Гамільтона в основних групах I та III порівняно з групою порівняння та основною групою II (рисунк), проте статистично значущої різниці між групами не зафіксовано ($p > 0,05$).

Через 3 міс після перенесеного інсульту виявлено вірогідно нижчу сумарну оцінку за шкалою Гамільтона в групах II та III, ніж у групі порівняння ($p < 0,01$) і групі I ($p < 0,05$).

Аналіз бальної оцінки показників за шкалою Гамільтона виявив, що через 3 міс після перенесеного інсульту стійке зменшення депресивних розладів мало місце у групах пацієнтів, які приймали пароксетин. Рівень депресивних розладів був вірогідно нижчим ($p < 0,05$) і становив $(7,22 \pm 0,09)$ бала у групі пацієнтів, які додатково отримували повторні курси кортексину.

При аналізі результатів біохімічного обстеження крові пацієнтів у динаміці встановлено, що призначення кортексину чинило протизапальний вплив, про що свідчили вірогідно ($p < 0,05$) нижчі концентрації прозапального ІЛ-6 у сироватці крові на 14-ту добу в пацієнтів, які отримували курсове лікування цим препаратом від першого дня захворювання (таблиця).

Кореляційний аналіз зміни концентрації С-РБ та ІЛ-6 на 14-ту добу виявив наявність між ними позитивного зв'язку середньої сили ($r = +0,61$), що,

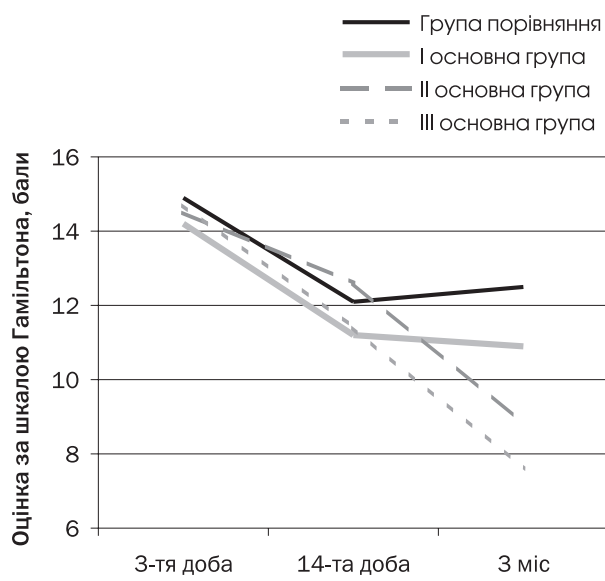


Рисунок. Динаміка рівня післяінсультних депресивних розладів залежно від схеми їх терапевтичної корекції

Т а б л и ц я

Динаміка показників запалення у пацієнтів з тривожно-депресивними розладами залежно від схеми їх терапевтичної корекції

| Група | ІЛ-6, пг/мл | | | С-реактивний білок, мг/мл | | |
|----------------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| | 3-тя доба | 14-та доба | Через 3 міс | 3-тя доба | 14-та доба | Через 3 міс |
| Порівняння (n = 16) | 14,37 ± 0,69 | 12,89 ± 0,64 * | 8,18 ± 0,41 *** | 9,91 ± 0,45 | 8,94 ± 0,43 * | 4,32 ± 0,32 ** |
| I основна (n = 18) | 13,96 ± 0,72 | 11,65 ± 0,77 *п | 4,45 ± 0,19 ***п | 10,24 ± 0,51 | 6,98 ± 0,32 **п | 3,88 ± 0,22 ***п |
| II основна (n = 17) | 13,32 ± 0,65 | 12,57 ± 0,76 ¹ | 7,54 ± 0,34 *п ¹¹ | 10,13 ± 0,51 | 9,03 ± 0,67 п ¹¹ | 4,29 ± 0,25 ***п ¹ |
| III основна (n = 17) | 14,88 ± 0,80 | 10,02 ± 0,49 *п ² | 3,83 ± 0,18 ***п ¹² | 9,97 ± 0,49 | 6,82 ± 0,34 *п ² | 3,92 ± 0,23 ***п ¹² |

Різниця статистично значуща щодо показників на 3-тю добу: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Різниця статистично значуща щодо показників на 14-ту добу: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$.

Різниця статистично значуща щодо показників групи порівняння: ^п $p < 0,05$; ^{пн} $p < 0,01$.

Різниця статистично значуща щодо показників I групи: ¹ $p < 0,05$; ¹¹ $p < 0,01$.

Різниця статистично значуща щодо показників II групи: ² $p < 0,05$.

ймовірно, пояснюється прямим патогенетичним зв'язком між цими гуморальними чинниками запальної відповіді, адже відомо, що ІЛ-6 є прямим індуктором вивільнення С-РБ у системний кровотік з клітин печінки [11]. При обстеженні рівня сироваткового ІЛ-6 у пацієнтів на 3-й місяць після перенесеного первинного ІІ виявилось, що в усіх групах пацієнтів зареєстровано позитивну динаміку зниження системних ознак запалення. Порівняльний аналіз отриманих результатів дав змогу встановити, що в основних групах I та III середні значення концентрацій ІЛ-6 були в межах норми [2] і вірогідно нижчими, ніж у групі порівняння та основній групі II ($p < 0,01$).

Аналіз динаміки концентрації С-РБ у сироватці крові пацієнтів з первинним ІІ показав, що незалежно від типу отриманої терапії максимальний рівень цього показника зареєстровано на 3-тю добу в усіх групах, різниця між середніми значеннями концентрації С-РБ була невірогідною. До 14-ї доби захворювання рівень цього білка мав тенденцію до зниження і був вірогідно нижчим (див. таблицю).

Схожу динаміку щодо регресу гуморальної запальної відповіді зафіксовано і при аналізі змін сироваткового рівня С-РБ.

Найнижчі концентрації як ІЛ-6, так і С-РБ, виявлено в групі пацієнтів, які приймали комбінацію

препаратів кортексину та пароксетину. У хворих цієї ж групи зареєстровано найнижчий рівень депресивних розладів.

Висновки

У пацієнтів з депресивними розладами в гострий та ранній відновний період первинного ішемічного інсульту спостерігається збереження ознак системної гуморальної запальної відповіді, що виявляється підвищенням сироваткових концентрацій ІЛ-6 та С-РБ. Між цими показниками встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = +0,61$).

Призначення кортексину в гострий та ранній відновний період первинного ішемічного інсульту знижує рівень гуморальних факторів запалення до 14-ї доби від початку захворювання та сприяє зменшенню ознак системної запальної відповіді до 3-го місяця.

Призначення курсу кортексину (в дозі 10 мг/добу протягом 10 діб у гострий та ранній відновний період) та пароксетину (в дозі 20 мг/добу з 14-ї доби захворювання протягом 3 міс) у хворих з післяінсультними депресивними розладами порівняно зі стандартною терапією та монотерапією пароксетином ефективно знижує рівень депресії за шкалою Гамільтона та вміст серологічних маркерів запалення.

Література

- Гусев Е.И., Гехт А.Б., Боголепова А.Н. и др. Особенности депрессивного синдрома у больных, перенесших ишемический инсульт // Инсульт.— 2001.— Из. 3.— С. 28—31.
- Инструкция по применению набора для определения интерлейкина-6 методом иммуноферментного анализа.— Вэктор-бест.— А-8768.
- Инструкция по применению набора для количественного определения С-реактивного белка методом иммуноферментного анализа.— Вэктор-бест.— А-9002.
- Камчатнов П.Р., Рулева Г.Ю., Дукин С.Ф. и др. Содержание нейроспецифических белков и аутоантител к ним в сыворотке крови больных с острым ишемическим инсультом // Журн. неврол. и психиатр.— 2009.— № 5.— С. 69—72.

5. Ключник Т.П., Сиряченко Т.М., Сарманова З.В. и др. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии // Журн. неврол. и психиатр.— 2009.— № 4.— С. 55—58.
6. Маркин С.П. Реабилитация больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Журн. неврол. и психиатр.— 2010.— № 12.— С. 41—46.
7. Скворцова В.И., Петрова Е.А., Брусков О.С. и др. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств // Журн. неврол. и психиатр.— 2010.— № 7.— С. 35—40.
8. Шевага В.М., Паенок А.В., Кухленко Р.В. Патогенетичні особливості розвитку ранніх післяінсультних депресивних розладів та підходи до їх комплексної корекції // Вісн. наук. досліджень.— 2011.— № 4.— С. 121—123.
9. Bogousslavsky J. William Feinberg Lecture 2002: Emotions, mood, and behavior after stroke // Stroke.— 2003.— Vol. 34.— P. 1046—1050.
10. Caeiro L., Ferro J.M., Santos C.O. et al. Depression in acute stroke // J. Psychiatry Neurosci.— 2006.— Vol. 3.— P. 377—383.
11. Folstein M.F., Maiberg R., McHugh P. Mood disorders as a specific complication of stroke // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.— 1977.— Vol. 40.— P. 1018—1020.
12. Loftisa J.M., Huckansa M., Morascoa B.J. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: Current theories and novel treatment strategies // Neurobiol. Dis.— 2010.— Vol. 37.— P. 519—533.
13. Majello B., Arcone R., Toniatti C., Ciliberto G. Constitutive and IL-6-induced nuclear factors that interact with the human C-reactive protein promoter // EMBO J.— 1990.— Vol. 9.— P. 457—465.
14. Robinson R.G. Neuropsychiatric consequences of stroke // Ann. Rev. Med.— 1997.— Vol. 8.— P. 217—229.

В.Н. ШЕВАГА, А.В. ПАЕНОК, Р.В. КУХЛЕНКО, О.Я. КУХЛЕНКО

Влияние комбинированной терапии кортексином и пароксетином на динамику депрессивных расстройств у пациентов, перенесших первичный ишемический инсульт

Цель — провести сравнительную оценку влияния раннего назначения антидепрессантов и комбинации антидепрессантов с курсовым лечением кортексином на динамику депрессивных расстройств (ДР) у пациентов, перенесших первичный ишемический инсульт (ИИ).

Материалы и методы. Обследовано 68 пациентов с первичным церебральным ИИ в острый (на 3-и и 14-е сутки) и ранний восстановительный (через 3 мес) период. В зависимости от лечебной тактики пациентов распределили на четыре группы: группу сравнения и три основные группы (монотерапия кортексином, монотерапия пароксетином, комбинированная терапия пароксетином и кортексином). Оценку уровня ДР проводили с использованием шкалы Гамильтона на 3-и, 14-е сутки и через 3 мес от начала заболевания. Определяли уровни ИЛ-6 и С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке крови в те же сроки.

Результаты. У пациентов с ДР в острый и ранний восстановительный период первичного ИИ наблюдается повышение сывороточных концентраций ИЛ-6 и С-РБ. Назначение кортексина в острый и ранний восстановительный период ИИ снижает уровень гуморальных факторов воспаления с достоверно более низкими значениями на 14-е сутки и через 3 мес. Уменьшение ДР через 3 мес после ИИ наблюдали в группах пациентов, принимавших пароксетин, причем в группе пациентов, дополнительно получавших повторные курсы кортексина, уровень ДР был достоверно ниже ($p < 0,05$).

Выводы. Назначение комбинации курса кортексина и пароксетина у больных с постинсультными ДР по сравнению со стандартной терапией и монотерапией пароксетином снижает уровень депрессии по шкале Гамильтона и содержание серологических маркеров воспаления.

Ключевые слова: ишемический инсульт, депрессивные расстройства, воспаление, пароксетин, кортексин.

V.M. SHEVAGA, A.V. PAYENOK, R.V. KUKHLENKO, O.Ya. KUKHLENKO

Influence of combined treatment with cortexin and paroxetine on the dynamics of depression in patients with primary ischemic stroke

Objective – to conduct the comparative evaluation of early administration of antidepressants and combinations of antidepressants with cortexin for treatment of post-stroke depressive disorder (DD) in patients with primary ischemic stroke (IS).

Methods and subjects. 68 patients with primary cerebral IS in acute (3 and 14 days) and early recovery period (3 months) were examined. According to the treatment strategy, patients were divided into 4 groups: control group and three main groups, depending on the combination of designated compared drugs (cortexin, paroxetine, or combination of paroxetine and cortexin). Assessment of the level of DD was performed with the Hamilton Depression Scale at 3; 14 days and 3 months after IS onset. Laboratory tests included determination of IL-6 and CRP concentrations in serum at similar terms.

Results. Patients with DD in acute and early post-stroke periods of the primary IS demonstrated increasing of IL-6 and CRP concentrations in serum. Cortexin administration in acute and early post-stroke periods of the primary IS decreases inflammation humoral factors level with evidenced lower indexes at 3 and 14 days. The reduction of DD cases 3 months following IS was observed in patients with paroxetine administration. Moreover patients, who were given additional cortexin administration, demonstrated significantly lower DD level ($p < 0.05$).

Conclusions. A combination of a cortexin and paroxetine in patients with post-stroke DD while compared with standard therapy and monotherapy with paroxetine effectively reduces depression according to the Hamilton scale score and reduces level of serum markers of inflammation.

Key words: ischemic stroke, depression, inflammation, paroxetine, cortexin.



А.О. ВОЛОСОВЕЦЬ

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

Нейрогенна ротоглоткова дисфагія у пацієнтів із супратенторіальним мозковим інсультом

Мета — дослідити взаємозв'язок між півкульною локалізацією інсультного вогнища в різних структурах головного мозку та стадією порушення акту ковтання у хворих з гострим супратенторіальним мозковим інсультом, виявити у них особливості відновлення функції ковтання.

Матеріали і методи. Проведено клініко-неврологічне та магнітно-резонансно-томографічне обстеження 105 хворих віком від 46 до 84 років (середній вік — $66,3 \pm 10,5$ року) з гострим мозковим інсультом супратенторіальної локалізації та порушенням акту ковтання після перенесеного мозкового інсульту. При обстеженні хворих застосовували клініко-неврологічні методи, структуровані шкали для оцінки неврологічного та ковтального статусу. Встановлення діагнозу мозкового інсульту та визначення локалізації інсультного вогнища проводили за допомогою клінічних методів і методів нейровізуалізації.

Результати. Найвираженіші дисфагічні розлади виявляли у разі двобічного півкульного інсульту — порушення оральної та/або глоткової стадії акту ковтання. Інсульти з ураженням тім'яної частки правої півкулі головного мозку спричиняли утруднення ініціації акту ковтання, негативно впливали на ковтальний процес загалом та на його відновлення. Ураження нижніх відділів тім'яної частки лівої півкулі зумовлювало дисфункцію оральної стадії ковтання. Півкульна локалізація вогнища інсульту впливала не лише на стадію нейрогенної дисфагії, а й на ступінь відновлення ковтальної функції. Двобічне півкульне ураження тканини мозку асоціювалося з меншою частотою повного відновлення функції ковтання, ніж у разі унілатеральної локалізації вогнища інсульту (50,0 і 67,5 % відповідно).

Висновки. Отримані результати свідчать, що локалізація та характер вогнища ураження у разі супратенторіального мозкового інсульту значною мірою впливали на характер та ступінь тяжкості порушення акту ковтання, а також на швидкість регресу ковтального дефіциту.

Ключові слова: нейрогенна дисфагія, мозковий інсульт, супратенторіальна локалізація вогнища, неврологічний дефіцит.

Дисфагія (від гр. *dys* — префікс, який надає слову протилежного значення, *phagein* — ковтати, поглинати) — це порушення фізіологічного акту ковтання. Нейрогенна дисфагія досить часто виникає після гострого порушення мозкового кровообігу і значно ускладнює клінічний перебіг основного захворювання. Зокрема на порушення ковтання в гострий період мозкового інсульту страждає від 22 до 65 % госпіталізованих хворих [7, 10]. Дисфагія очікувано виявляється у понад половини пацієнтів у період реабілітації після інсульту, причому приблизно 11,6 % з них потребують призначення зондового харчування [10]. Нейрогенні розлади ковтання негативно впливають на якість життя пацієнта після інсульту, призводять до появи ускладнень з

боку респіраторної системи (аспіраційна пневмонія) [20], зумовлюють нейрогуморальний імуносупресивний вплив, що підвищує ймовірність інфекційних ускладнень [11]. Крім того, нейрогенна дисфагія призводить до зневоднення, порушення енергетичного обміну, патологічного схуднення та поглиблює ступінь інвалідизації [16].

Відомо, що акт ковтання забезпечується комплексною та координованою дією орального та глоткового нервово-м'язового апарату завдяки послідовній реалізації ланцюга рефлексів [6]. Початкова рефлекторна реакція стає сигналом для наступного рефлексу [15], тому порушення однієї ланки акту ковтання не є ізольованим, а призводить до розладу функції ковтання в цілому.

Механізми регуляції акту ковтання

Ще на початку XIX ст. французький фізіолог Ф. Мажанді розділив акт ковтання на три взаємопов'язані фізіологічні стадії: ротову довільну; глоткову мимовільну, яка здійснюється швидко; стравохідну мимовільну, яка реалізується повільно. Такий погляд на механізм акту ковтання і досі поділяють більшість дослідників [5, 10, 13, 15, 16].

Довільна регуляція акту ковтання забезпечується білатеральним супрануклеарним впливом кіркових центрів ковтання. Нейрофізіологічні дослідження останніх років показали, що при здійсненні акту ковтання в головному мозку одночасно активуються кілька кіркових ділянок [8, 12, 21]. Найвищу активність реєструють у передцентральної звивині, ділянці кори біля сільвієвої борозни, передньої поясної борозни та ділянці правого острівця (рис. 1).

Ці ділянки залучаються також у процес довільного ковтання рідини [8, 12], довільного та мимовільного ковтання слини та їжі [12, 21]. Найважливішим центром у моторній корі, який ініціює ковтальний процес, вважають ділянку кори головного мозку, розташовану попереду від зони кіркової іннервації руки [7, 8]. З'ясовано, що кора головного мозку відіграє провідну роль у регуляції ковталь-

ного акту навіть у тих випадках, коли ковтання не є довільним [18].

Наведені карти біоелектричної активності кори півкуль великого мозку свідчать про підвищення активації при ковтанні у латеральному відділі лівої передцентральної та передньої парієтальної кори, ростральної передньої поясної звивини, прекунеуса і правого парієтального острівця [12]. Результати цього дослідження засвідчили, що саме ці ділянки головного мозку забезпечують специфічну регуляцію акту ковтання. Процес ковтання майже у 60 % обстежених виявив значну функціональну латералізацію зацентральної звивини лівої півкулі, водночас у 40 % спостережень така мозкова активність була спрямована на рухи язика у порожнині рота. Це дослідження підтверджує припущення про те, що оральна сенсомоторна кора правої та лівої півкулі функціонально асиметрична [12].

Дисфагія після мозкового інсульту

Найчастіше нейрогенна дисфагія виникає після стовбурового інфаркту [5], зазвичай за умови двобічного ураження кірково-ядерних шляхів, які йдуть від ковтальних кіркових центрів до ядер нервів бульбарної групи [9]. У такому разі виявляють також порушення фонації, артикуляції, іноді — на-

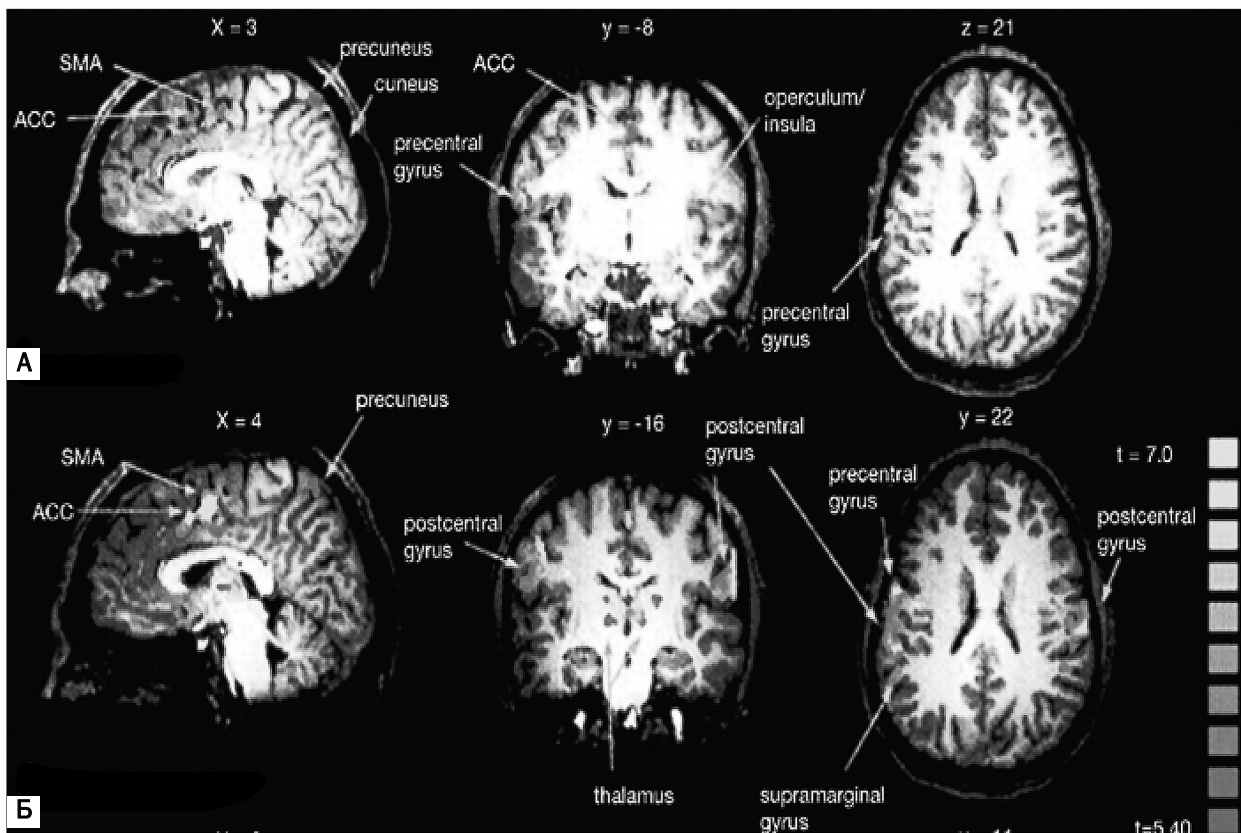


Рис. 1. Карти активності кори головного мозку під час виконання акту ковтання (за R. Martin та співавт., 2004). Визначено зони головного мозку, в яких спостерігається підвищена активність під час довільного ковтання (А) та довільних рухів язиком (Б). Ділянки підвищеної активності показано на сагітальному (х), поперечному (у) та аксіальному (z) зрізах: SMA — сенсомоторна кора; ACC — передня поясна кора

сильні плач та сміх (складові симптоми псевдобульбарного синдрому) [3].

Однобічна цереброваскулярна подія асоціюється з дисфагією значно рідше, ніж двобічна, що пов'язано з білатеральним представництвом кортикальних центрів ковтання в моторній корі. Деякі автори вважають, що унілатеральне правопівкульне ушкодження головного мозку спричиняє більше порушення ковтання і вищий ризик аспірації, ніж лівопівкульне [18]. Висловлюється припущення, що за умови правопівкульного ураження права півкуля головного мозку не може «надсилати» інформацію про виконувану функцію організму до лівої півкулі [4]. На думку інших авторів, це призводить не лише до переривання міжпівкульних зв'язків, а й до розвитку комісурального дішизису, внаслідок якого порушується функція ділянок кори ураженої півкулі головного мозку, функціонально пов'язаних комісуральними волокнами з інсультним вогнищем ураженої півкулі, що зумовлює порушення взаємодії між гнозисом і праксисом [1].

Вартим уваги є повідомлення деяких авторів [19] про те, що тривале порушення ковтання (понад 6 міс після інсульту) досить часто пов'язане із залученням до патологічного процесу правої тім'яної частки головного мозку. На жаль, автори не наводять патофізіологічного трактування розвитку тривалих дисфагічних порушень у разі такої локалізації вогнища ураження.

Описано випадки ізольованих виявів дисфагії без ознак інших неврологічних порушень у разі ураження перфорованих артерій і розвитку лакунарних інфарктів у перивентрикулярній білій речовині півкуль великого мозку. Вважають, що такі порушення можуть виявлятися в разі виникнення повторних лакунарних інфарктів в обох півкулях головного мозку з подальшим формуванням лакунарного стану (*status lacunaris*) як виявом гіпертензивної енцефалопатії [1].

Порушення ковтання за умови гострих цереброваскулярних захворювань здебільшого пов'язане з ротоглотковою стадією ковтального процесу [5]. Порушення ковтання виникають також унаслідок ураження інших відділів головного мозку: таламуса та мозочка [12]; внутрішньої капсули [17]; базальних гангліїв [22].

Таким чином, нейрогенна ротоглоткова дисфагія після мозкового інсульту може виникати при ураженні різних рівнів регуляції ковтального процесу. Оскільки гострий інсульт найчастіше виникає у каротидному басейні, то актуальним залишається дослідження особливостей порушення ковтання у хворих з гострим супратенторіальним інсультом при унілатеральній та білатеральній півкульній локалізації інсультного вогнища.

Мета роботи — дослідити взаємозв'язок між півкульною локалізацією інсультного вогнища в різних структурах головного мозку та стадією пору-

шення акту ковтання у хворих з гострим супратенторіальним мозковим інсультом, виявити у них особливості відновлення функції ковтання.

Матеріали і методи

Проведено клініко-неврологічне та магнітно-резонансно-томографічне обстеження 105 хворих віком від 46 до 84 років (середній вік — $(66,3 \pm 10,5)$ року) з гострим мозковим інсультом супратенторіальної локалізації та порушенням акту ковтання після перенесеного мозкового інсульту. Чоловіків було 57, жінок — 48.

У всіх пацієнтів провідним етіологічним чинником розвитку інсульту була артеріальна гіпертензія, яка у 76 випадках поєднувалася з атеросклерозом судин, у 24 — із цукровим діабетом; частими чинниками ризику були ішемічна хвороба серця — у 84 пацієнтів, миготлива аритмія — у 29. Гемодинамічно значущі стенози ($> 70\%$) внутрішньої сонної артерії (BCA) діагностували у 12 хворих, середньої мозкової артерії (СМА) — у 5, двобічний стеноз ВСА різного ступеня вираженості — у 7 хворих.

При обстеженні хворих застосовували клініко-неврологічні методи та структуровані шкали: шкалу інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS), модифіковану шкалу Ренкіна (мШР) (Sulter та співавт., 1999), індекс Бартел (ІБ), шкалу оцінки функції ковтання (ШОФК) [2], тест «пробного ковтання» [14]. Встановлення діагнозу мозкового інсульту та визначення локалізації інсультного вогнища проводили за допомогою клінічних методів, а також методів нейровізуалізації — комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) та дифузійно-зваженої (ДЗ) МРТ головного мозку.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням параметричних та непараметричних методів.

Результати та обговорення

Унілатеральний півкульний інсульт діагностували у 85 пацієнтів, ішемічний інфаркт — у 77, внутрішньомозковий крововилив — у 28 хворих. У 20 хворих виявлено білатеральні півкульні ішемічні інсульти. Ураження правої півкулі головного мозку мало місце у 48 хворих, лівої — у 37. У хворих з внутрішньомозковим крововиливом глибоку локалізацію крововиливу зафіксували у 8 пацієнтів, лобарну — у 12.

Серед обстежених хворих з правопівкульною локалізацією вогнища мозкового інсульту, асоційованого з нейрогенною дисфагією, 32 перенесли ішемічний інсульт і решта — внутрішньомозковий крововилив. Вогнища ішемічного інсульту локалізувалися у різних ділянках правої півкулі: в тім'яній частці головного мозку — у 12 пацієнтів, у тім'яно-скроневій — у 8, у лобно-тім'яній — у 16, у лобно-скроневій — у 7, а також у ділянці базальних гангліїв — у 5 хворих.

Спонтанний внутрішньомозковий крововилив у праву півкулю головного мозку за локалізацією у 9 пацієнтів відповідав лобарним гематомам з ураженням білої речовини лобно-тім'яної частки півкуль великого мозку, у 7 — глибоким гематомам з пошкодженням внутрішньої капсули і базальних гангліїв.

Середній рівень неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих із правопівкульним ураженням залежав від виду мозкового інсульту: в пацієнтів з внутрішньомозковим крововиливом він становив ($14,2 \pm 3,8$) бала (тяжкий інсульт), у пацієнтів з ішемічним інсультом — ($12,1 \pm 2,1$) бала (середня тяжкість). Інвалідизація за мШР — ($4,5 \pm 0,3$) бала, рівень функціональної незалежності за ІБ — ($28,5 \pm 2,6$) бала. Тяжкість нейрогенної дисфагії за ШОФК становила ($21,4 \pm 5,2$) бала, що відповідало помірним дисфагічним розладам: значну дисфагію виявили у 13 (27,1 %) хворих, помірну — у 19 (39,6 %), незначну — у 16 (33,3 %).

Однобічне ураження правої півкулі головного мозку в пацієнтів після ішемічного інсульту та внутрішньомозкового крововиливу зумовлювало дисфагічні порушення, які оцінювали з урахуванням відомої концепції, згідно з якою кіркові функції ковтання онтогенетично тісніше пов'язані саме з правою півкулею головного мозку. Тому правопівкульна локалізація вогнища інсульту супроводжувалася переважним порушенням уваги пацієнта, ініціації акту ковтання, розладами глоткової фази ковтального процесу та високим ризиком аспірації на тлі незначних порушень орального транзиту болюсу. Водночас функція ковтання на тлі лікування відновлювалася поступово впродовж 14 діб і на 21-шу добу за шкалою ШОФК відповідала незначним порушенням — ($29,4 \pm 3,5$) бала: вияви нейрогенної дисфагії повністю регресували у 31 (64,6 %) хворого, помірну дисфагію зберігалася в 1 (2,1 %) пацієнта, незначна — у 4 (8,3 %), ще у 12 (25,0 %) випадках спостерігали фатальний вихід у ранній період мозкового інсульту.

Дисфагічні порушення визначалися локалізацією інфарктного вогнища. У разі виникнення вогнища інсульту в кірково-підкірковій ділянці правоїтім'яної частки головного мозку ($n = 12$) виникали розлади оральної та глоткової стадій акту ковтання, що виявлялося вираженим порушенням глоткового транзиту і недостатньою оральною обробкою болюсу.

Інсультні вогнища утім'яно-скроневої ($n = 8$) частці головного мозку спричиняли розлади ініціації акту ковтання та порушення довільної регуляції ковтальних рухів (рис. 2).

Дисфагічні розлади у разі ураження лобно-тім'яної ($n = 16$) локалізації спричиняли слабкість та дискоординацію м'язів ротоглотки під час глоткової стадії акту ковтання, тоді як ураження лобно-скроневої частки головного мозку ($n = 7$) і ділянки

базальних гангліїв ($n = 5$) спричиняло лише частковий парез оральної та глоткової мускулатури.

Високий ризик дисфагії та аспірації у пацієнтів з локалізацією вогнища ураження утім'яній частці правої півкулі головного мозку ми пояснюємо порушеннями взаємозв'язку між правою та лівою півкулями великого мозку, взаємодії міжгнозисом і праксисом, тобто агностично-апрактичними розладами, зумовленими комісуральним (міжпівкульним) дішизом.

Ураження лівої півкулі головного мозку діагностували у 37 хворих, серед яких ішемічний інсульт перенесли 25 пацієнтів, внутрішньомозковий крововилив — 12. Ішемічні інфаркти тканинитім'яної частки головного мозку виявили у 6 пацієнтів,тім'яно-скроневої — у 5, лобно-тім'яної — у 8, лобно-скроневої — у 6 хворих. Лобарні гематоми у 8 випадках локалізувалися у лобно-тім'яній частці, ще у 4 хворих виявлено глибокі гематоми з ураженням підкірково-капсулярної ділянки головного мозку. Отже, локалізація інсультного вогнища відповідала анатомо-топографічній території васкуляризації СМА.

Оцінка неврологічного дефіциту в пацієнтів з ураженням лівої півкулі головного мозку у хворих з

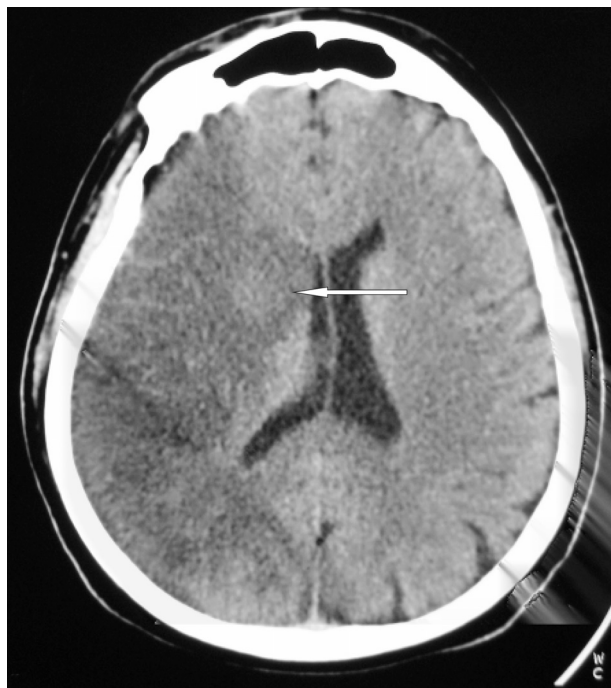


Рис. 2. СКТ головного мозку хворої Д., 75 років. Через 10 год від початку захворювання. Зріз на рівні тіл бокових шлуночків (аксіальна проекція). Ковтальний дефіцит становив 22 бали (помірну дисфагію) і виявлявся порушенням ініціації ковтального акту, погіршенням глоткового транзиту болюсу та виявами аспірації. В правій лобно-скронево-тім'яній ділянці візуалізується масивне гіподенсивне вогнище (показано стрілкою) розміром $90 \times 37 \times 50$ мм, неправильної форми, без чітких меж, зумовлене гострим ішемічним інсультом

ішемічним інсультом у середньому становила за шкалою NIHSS ($12,8 \pm 4,1$) бала (середня тяжкість), у пацієнтів з внутрішньомозковим крововиливом — ($14,6 \pm 3,2$) бала (тяжкий інсульт). Інвалідизація за мШР — ($4,5 \pm 0,3$) бала, рівень функціональної незалежності за ІБ — ($32,6 \pm 3,4$) бала. Порушення ковтання за ШОФК — ($26,2 \pm 7,1$) бала (незначна дисфагія). Значні розлади виявили у 7 (18,9 %) пацієнтів, помірну дисфагію — у 16 (43,2 %), незначну — у 14 (37,9 %) хворих.

Дисфагічні розлади при ураженні лівої півкулі супроводжувалися порушенням ротової фази акту ковтання — неякісною обробкою харчового болюсу, розладами ротового транзиту їжі та управління слиновиділенням. За таких умов одночасно виникала тяжкість рухів м'язів губ, язика, вияви щічно-язикової, щічно-оральної кінестетичної апраксії, що поглиблювало дисфункцію оральної стадії ковтання. Глоткова стадія акту ковтання здебільшого залишалася інтактною.

Порушення ковтання при ураженні лівої тім'яної та тім'яно-скроневої часток головного мозку виявлялося щічно-язиковою апраксією та затримкою орального транзиту їжі. Локалізація вогнища інсульту в лобно-тім'яній та лобно-скроневої частках, а також у ділянці внутрішньої капсули і базальних гангліях асоціювалася з центральним парезом оральної мускулатури та переважним порушенням ротової стадії акту ковтання з недостатньою обробкою, тривалою і неповною евакуацією харчового болюсу (рис. 3).

Дисфагічні порушення після інсульту в ділянці лівої півкулі головного мозку за ШОФК відносно швидко регресували (на 7-му—10-ту добу) і на 21-шу добу лікування оцінювалися ($33,6 \pm 1,3$) бала, що відповідало повному фізіологічному віднов-

ленню акту ковтання: у 26 (70,3 %) хворих функція ковтання повністю відновилася, незначну дисфагію спостерігали лише у 2 (5,4 %) випадках. Зареєстрували 9 (24,3 %) летальних випадків.

Отже, лівопівкульна локалізація інсультного вогнища сприятливіша щодо відновлення ковтального процесу порівняно з правопівкульною. Відносно швидке поновлення самостійного перорального харчування у разі лівопівкульної локалізації інсульту деякі автори [8, 21] пояснюють підвищеним рівнем біоелектричної активності та пластичності нейронів кори лівої півкулі, зумовлених філогенетичним розвитком нервової системи. Згідно з концепцією про динамічну локалізацію мозкових функцій вища активність структур лівої півкулі за механізмом зворотного зв'язку прискорює реорганізацію неураженої кори для відновлення втрачених мозкових функцій [21].

У 20 пацієнтів ми діагностували двобічні ішемічні ураження півкуль головного мозку, які виникали одночасно або послідовно після повторного ішемічного інсульту. Білатеральне ураження півкуль великого мозку зумовлювало розвиток псевдобульбарного синдрому. В такій ситуації у пацієнтів виникало порушення функції ротової та глоткової стадій акту ковтання, характерною ознакою було переважання оральної дисфункції (рис. 4).

Фоновий неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS у пацієнтів становив ($15,3 \pm 3,6$) бала (надто тяжкий інсульт), інвалідизація за мШР — ($4,4 \pm 0,6$) бала, рівень функціональної незалежності за ІБ — ($28,6 \pm 3,8$) бала. Дисфагічні розлади за ШОФК становили ($18,2 \pm 8,1$) бала (помірні порушення ковтання). Значна дисфагія була у 3 (15,0 %) пацієнтів, помірною — у 13 (65,0 %), незначною — у 4 (20,0 %). Отже, тяжкість нейрогенної дисфагії піс-

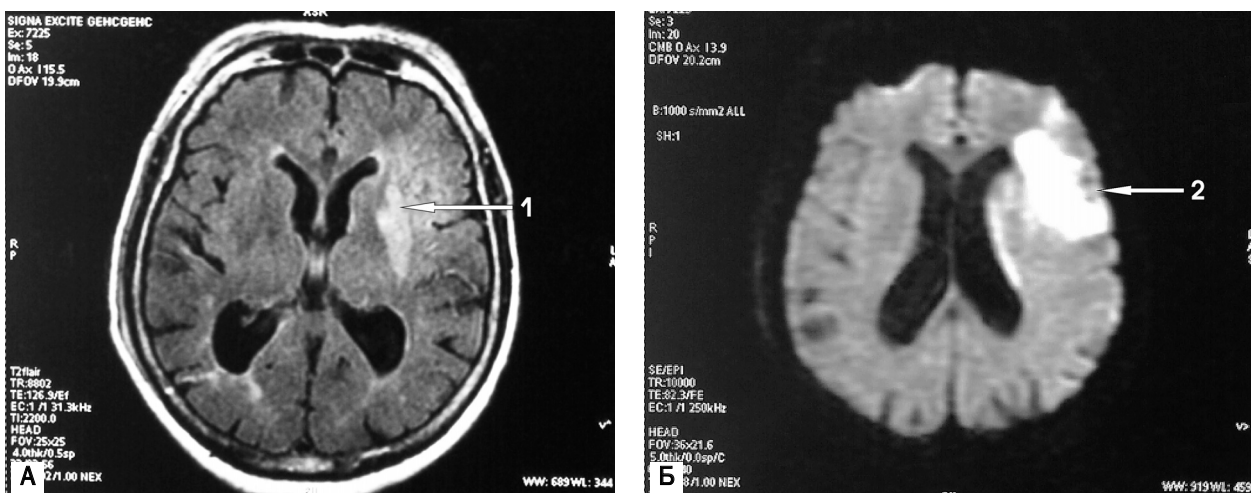


Рис. 3. МРТ головного мозку хворої М., 69 років. Через 14 год від початку захворювання. Ковтальний дефіцит пацієнтки становив 27 балів (незначна дисфагія) і виявлявся порушенням формування харчового болюсу та погіршенням ротового транзиту їжі. На T1-зваженій томограмі (А) (аксіальний зріз) у лівій півкулі мозку визначається гіперінтенсивне вогнище (стрілка 1) розміром $26 \times 16 \times 22$ мм. На дифузійно-зваженій МР-томограмі (Б) візуалізується гіперінтенсивне вогнище в лівій півкулі головного мозку (стрілка 2), яке відображує розміри ішемізованої ділянки та свідчить про «свіжий» характер патологічного процесу

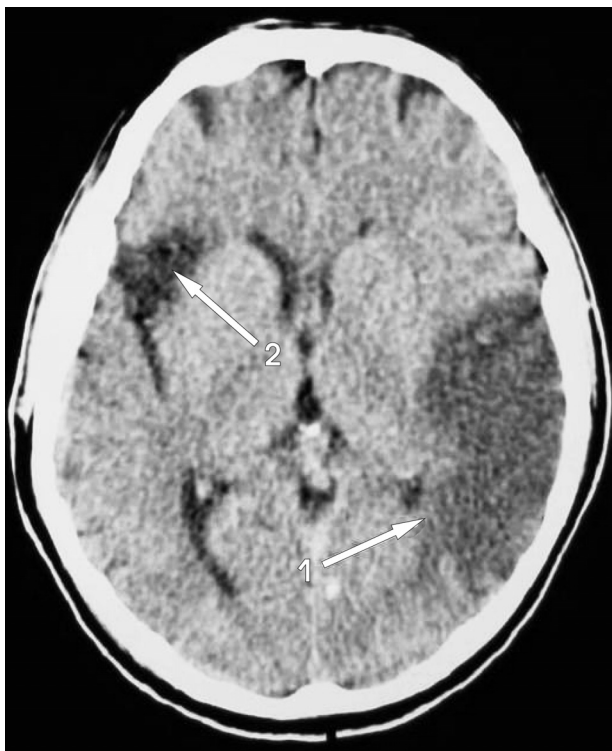


Рис. 4. СКТ (аксіальний зріз) головного мозку хворої Я., 74 роки, виконано через 12 год від початку захворювання. Ковтальний дефіцит пацієнтки становив 15 балів (значна дисфагія) і виявлявся порушенням як ротового, так і глоткового транзиту. На томограмі візуалізується гіпоінтенсивне вогнище інфаркту в лівій тім'яно-скроневій (стрілка 1) та правій лобно-скроневій (стрілка 2) ділянках

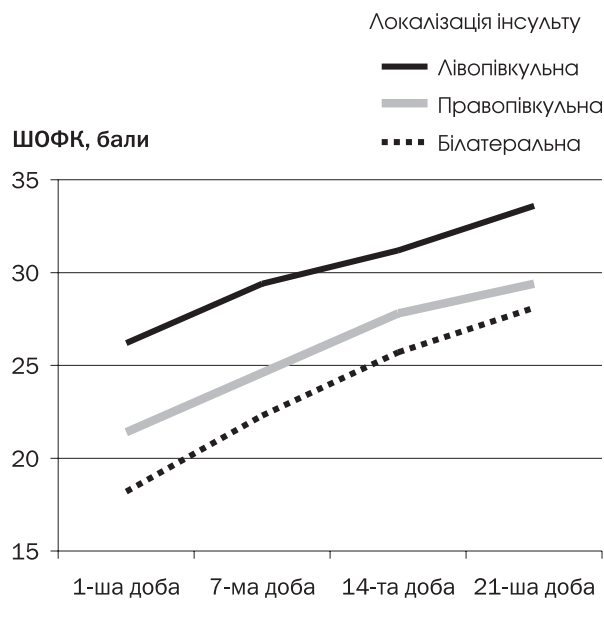


Рис. 5. Динаміка відновлення функції ковтання у пацієнтів з нейрогенною дисфагією, асоційованою із супратенторіальною локалізацією мозкового інсульту

ля мозкового інсульту з білатеральною локалізацією процесу корелювала з тяжкістю загального неврологічного дефіциту.

Відновлення функції ковтання за таких умов було утруднене, оскільки двобічне ураження центрів та шляхів кіркової регуляції акту ковтання призводило до взаємної право/лівопівкульної декомпенсації і погіршення прогнозу щодо одужання пацієнта. Ковтальний статус за ШОФК на 21-шу добу в цих пацієнтів становив ($28,1 \pm 2,9$) бала (незначна дисфагія). Ковтання відновилося у 10 (50,0 %) хворих, помірні розлади ковтання зберігалися у 2 (10,0 %), незначні — у 3 (15,0 %) пацієнтів. Ступінь неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS становив ($8,2 \pm 3,1$) бала. Ранню смертність серед пацієнтів з білатеральним півкульним ішемічним інсультом зафіксовано у 5 (25,0 %) випадках.

Динаміку відновлення функції ковтання у пацієнтів з нейрогенною дисфагією, асоційованою з унілатеральною та білатеральною локалізацією вогнища ураження, наведено на рис. 5.

Аналіз відновлення ковтальної функції також свідчить про тяжкий перебіг дисфагії та менший ступінь відновлення у пацієнтів з білатеральним ураженням півкуль мозку порівняно з хворими з унілатеральною локалізацією. Частота повного відновлення ковтальної функції у пацієнтів з ураженням лівої півкулі становила 70,3 %, з ураженням правої півкулі — 64,6 %, тоді як у хворих з білатеральною локалізацією вогнища інсульту — 50,0 %. У пацієнтів з правопівкульною локалізацією спостерігали негативну тенденцію до зменшення темпів регресу дисфагії, який на 21-шу добу фактично вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника хворих з білатеральним ураженням півкуль головного мозку.

Таким чином, результати клінічного порівняння дисфагічних порушень після розвитку півкульних інсультів свідчать, що тяжкість ковтального дефіциту є вираженішою при білатеральному ураженні півкуль головного мозку ($18,2 \pm 8,1$) бала, помірна дисфагія та унілатеральному правопівкульному інсульті ($21,4 \pm 5,2$) бала, помірна дисфагія; інсультні вогнища в лівій півкулі головного мозку зумовлювали незначні ($26,2 \pm 7,1$) бала) ковтальні розлади.

З огляду на результати дослідження та особливості нейрофізіології акту ковтання можна припустити, що порушення акту ковтання після гострого інсульту з унілатеральним півкульним ураженням взаємопов'язано з філогенезом нервової системи та концепцією латералізації мозкових функцій: ковтальна дисфункція після інсульту з ураженням тім'яної частки правої півкулі головного мозку пояснюється порушенням взаємодії між гнозисом і праксисом, тобто агностично-апраксічними розладами; дисфагічні розлади після ураження тім'яної частки лівої півкулі зумовлені щічно-язиковою та орально-щічною апраксією. Дисфагія у

разі білатерального півкульного мозкового інсульту найчастіше виникала внаслідок псевдобульбарних розладів за умови двобічного ураження кірково-ядерних шляхів [1, 12].

Висновки

Тяжкість порушення акту ковтання і його стадія після мозкового інсульту з локалізацією інсультного вогнища в півкулях великого мозку значною мірою залежали від ураженої півкулі головного мозку: найвираженіші дисфагічні розлади виявляли у разі двобічного півкульного інсульту, що спричинило порушення оральної та/або глоткової стадії акту ковтання; інсульти з ураженням тім'яної частки правої півкулі головного мозку призводили до утруднення ініціації акту ковтання, негативно впливали на ковтальний процес загалом та на його відновлення; ураження нижніх відділів тім'яної частки лівої півкулі зумовлювало дисфункцію оральної стадії ковтання.

Півкульна локалізація вогнища інсульту впливала не лише на стадію нейрогенної дисфагії, а й на ступінь відновлення ковтальної функції. У разі двобічного півкульного ураження тканини мозку частота повного відновлення функції ковтання була меншою (50,0 %), ніж у разі унілатеральної локалізації вогнища інсульту: в пацієнтів з лівопівкульною локалізацією вогнища інсульту цей показник становив 70,3 %, у хворих з ураженням правої півкулі головного мозку — 64,6 %.

Отже, результати проведеного обстеження 105 хворих з гострим мозковим інсультом супратенторіальної локалізації з порушенням акту ковтання після перенесеного мозкового інсульту засвідчили, що локалізація вогнища ураження значною мірою впливала на характер та ступінь тяжкості порушення акту ковтання, а також на швидкість регресу ковтального дефіциту, що має велике значення для розроблення індивідуальної схеми корекції нейрогенної дисфагії у таких пацієнтів.

Література

1. Віничук С.М., Волосовець А.О. Нейрогенна дисфагія в гострий період мозкового інсульту: фізіологія, патофізіологія, клінічні прояви і діагностика // Укр. мед. часопис.— 2008.— № 3 (65).— С. 52—60.
2. Віничук С.М., Волосовець А.О. Спосіб оцінки функції ковтання при нейрогенній дисфагії в гострому періоді мозкового інсульту: Патент на корисну модель № 32466 від 12 травня 2008 р.
3. Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы.— М.: МЕДпресс-информ, 2007.— 15-е изд.— 264 с.
4. Adair J.C., Schwartz R.L., Na D.L. et al. Anosognosia: examining the disconnection hypothesis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1997.— Vol. 63 (6).— P. 798—800.
5. Bakheit A.M.O. Management of neurogenic dysphagia // Postgrad. Med. J.— 2001.— Vol. 77.— P. 694—699.
6. Corbin-Lewis K., Liss J.M., Sciortino K.L. Clinical anatomy and physiology of the swallow mechanism.— San Diego, CA: Thomson Delmar Learning, 2005.— P. 214—220.
7. Daniels S.K., Foundas A.L. The role of the insular cortex in dysphagia // Dysphagia.— 1997.— N 12 (3).— P. 146—156.
8. Hamdy S. Role of cerebral cortex in the control of swallowing // J. Neurophysiol.— 2006.— Vol. 91 (6).— P. 1127—1144.
9. Han D.S., Chang Y.C., Lu C.H., Wang T.G. Comparison of disordered swallowing patterns in patients with recurrent, cortical/subcortical stroke and first-time brainstem stroke // Dysphagia.— 2005.— Vol. 20.— P. 183—190.
10. Ickenstein G.W., Stein J., Ambrosi D., Golstein R. Predictors of survival after severe dysphagic stroke // J. Neurol.— 2005.— Vol. 252.— P. 1510—1516.
11. Klehmet J., Harms H., Richter M. et al. Stroke induced immunodepression and poststroke infections: lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial // Neuroscience.— 2009.— Vol. 158 (3).— P. 1184—1193.
12. Martin R.E., Goodyear B.G., Gati J.S., Menon R.S. Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans // J. Neurophysiol.— 2001.— Vol. 85.— P. 938—950.
13. Martin-Harris B., Michel Y., Castell D.O. Physiologic model of oropharyngeal swallowing revisited // Otolaryngology-Head & Neck Surgery.— 2005.— Vol. 133.— P. 234—240.
14. Nathadwarawala K.M., Nicklin J., Wiles C.M. A timed test of swallowing capacity for neurological patients // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1992.— Vol. 55.— P. 822—825.
15. Patti E., Emmi N., Restivo D.A. et al. Neurogenic dysphagia: physiology, pathophysiology and rehabilitative treatment // Clin. Ter.— 2002.— Vol. 153 (6).— P. 403—419.
16. Ramsey D.J.C., Smithard D.G., Kalra L. Early assessments of dysphagia and aspiration risk in acute stroke patients // Stroke.— 2003.— Vol. 34.— P. 1252—1257.
17. Robbins J. Swallowing after unilateral stroke of the cerebral cortex // Arch. Phys. Med. Rehabil.— 1993.— Vol. 74 (12).— P. 1295—1300.
18. Satow T., Ikeda A., Yamamoto J. et al. Role of primary sensorimotor cortex and supplementary motor area in volitional swallowing: a movement-related cortical potential study // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.— 2004.— Vol. 287.— P. G459—G470.
19. Smithard D.G., O'Neill P.A., Martin D.F. et al. The natural history of dysphagia following stroke // Dysphagia.— 1997.— N 12.— P. 188—193.
20. Walter U., Knoblich R., Steinhagen V. et al. Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit // J. Neurol.— 2007.— Vol. 254 (10).— P. 1323—1329.
21. Zald D.H., Pardo J.V. The functional neuroanatomy of voluntary swallowing // Ann. Neurol.— 1999.— Vol. 46.— P. 281—286.

А.А. ВОЛОСОВЕЦ

Нейрогенная ротоглоточная дисфагия у пациентов с супратенториальным мозговым инсультом

Цель — исследовать взаимосвязь между полушарной локализацией инсультного очага в различных структурах головного мозга и стадией нарушения акта глотания у больных с острым супратенториальным мозговым инсультом, установить у них особенности восстановления функции глотания.

Материалы и методы. Проведено клиничко-неврологическое и магнитно-резонансно-томографическое обследование 105 больных в возрасте от 46 до 84 лет (средний возраст — $66,3 \pm 10,5$ года) с острым мозговым инсультом супратенториальной локализации и нарушением акта глотания после перенесенного мозгового инсульта. При обследовании больных применяли клиничко-неврологические методы и структурированные шкалы для оценки неврологического и глотательного статуса. Установление диагноза мозгового инсульта и определение локализации инсультного очага проводили с помощью клинических методов и методов нейровизуализации.

Результаты. Наиболее выраженные дисфагические расстройства выявляли при двустороннем полушарном инсульте — нарушение оральной и/или глоточной стадии акта глотания. Инсульты с поражением теменной доли правого полушария головного мозга вызывали затруднение инициации акта глотания, негативно влияли на глотательный процесс в целом и на его восстановление. Поражение нижних отделов теменной доли левого полушария приводило к дисфункции оральной стадии глотания. Полушарная локализация очага инсульта влияла не только на стадию нейрогенной дисфагии, но и на степень восстановления глотательной функции. Двустороннее полушарное поражение ткани мозга ассоциировалось с меньшей частотой полного восстановления функции глотания, чем в случае унилатеральной локализации очага инсульта (50,0 и 67,5 % соответственно).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что локализация и характер очага поражения при супратенториальном мозговом инсульте в значительной степени влияли на характер и степень тяжести нарушения акта глотания, а также на скорость регресса глотательного дефицита.

Ключевые слова: нейрогенная дисфагия, мозговой инсульт, супратенториальная локализация очага, неврологический дефицит.

A.O. VOLOSOVETS

Neurogenic oropharyngeal dysphagia at patients with supratentorial cerebral stroke

Objective – to investigate the relationship between hemispheric stroke localization in different brain structures and type and gravity of swallowing disorders at patients with acute supratentorial cerebral stroke and to assess restoration of their swallowing function in recovery period.

Methods and subjects. A clinical neurological and magnetic resonance tomographic examination was performed at 105 patients aged from 46 to 84 years (mean age – $66,3 \pm 10,5$ years) with acute cerebral stroke of supratentorial localization with disorders of swallowing after stroke. We used clinical neurological methods and structured scales for assessing neurological and swallowing status. The diagnosis of stroke and stroke localization was specified by using clinical methods and techniques of neuroimaging.

Results. The most evident swallowing disorders were detected in case of bilateral hemispheric stroke, which was manifested in disruption of oral and / or pharyngeal stage of swallowing act; strokes with lesions in the parietal lobe of the right hemisphere of the brain caused difficulty in initiation the act of swallowing, adversely affect the swallowing process in general and its recovery; damage the lower parts of the parietal lobe of the left hemisphere resulted in dysfunction of the oral stage of swallowing. Hemispheric localization of stroke had influence not only on the stage of neurogenic dysphagia, but also on the degree of restoration of swallowing function. Bilateral hemispheric lesions of brain tissue had lower percentage for the full recovery of swallowing function than in cases unilateral localization of stroke (50.0 % and 67.5 % respectively).

Conclusions. The results of the examination of patients with acute cerebral stroke of supratentorial localization with disorders of swallowing demonstrated that the localization and nature of the lesions affected the nature and severity of the act of swallowing violation, and the speed regression swallowing deficits.

Key words: neurogenic dysphagia, stroke, supratentorial localisation, neurological deficit.



Т.В. МИРОНЕНКО,
И.А. СЕМЕНЕНКО, М.О. МИРОНЕНКО,
В.Н. БОНДАРЕНКО, А.В. МЕЛЬНИКОВ

Луганский государственный медицинский университет

Мигрень базилярного типа: анализ литературы и клиническое наблюдение

Обобщены данные литературы об эпидемиологии, патогенезе, клинико-диагностических особенностях базилярной мигрени. Рассмотрена дифференциация мигрени базилярного типа с височной и затылочной эпилепсией. Обоснованы клинические критерии мигрень-индуцированного мозгового инсульта. Оценена информативность нейровизуализационной диагностики мигрени. Представлено и проанализировано собственное клиническое наблюдение пациентки, страдающей на протяжении всей жизни мигренью с аурой, с вариантом трансформации офтальмической ауры в базилярную и осложнением — мигрень-индуцированным инсультом.

Ключевые слова: базилярная мигрень, диагностика, дифференциальная диагностика.

Базилярная мигрень, или мигрень базилярного типа, — редкая форма мигрени с аурой. Ее частота составляет 25—30 % случаев в структуре мигренозных пароксизмов. Bicerstaff (1961) впервые описал базилярную мигрень как повторяющиеся стереотипные приступы слепоты и спутанности сознания, которые, по мнению автора, чаще встречаются у девушек и молодых женщин с астеническим сложением. Имеются сведения о том, что базилярная мигрень более характерна для детского возраста и лиц старше 50 лет [1, 11, 24, 26].

Многие исследователи рассматривают базилярную мигрень как наиболее тяжелый клинический вариант течения заболевания.

Патофизиология базилярной мигрени связана с вазоспазмом короткой базилярной артерии либо ее терминалей, в результате чего возникает гипоперфузия ствола головного мозга, мозжечка, ядер черепных нервов, локализованных в области варолиева моста, коры затылочной доли [16]. Однако ряд исследователей участие базилярной артерии в возникновении мигрени базилярного типа оспаривают [13] и дополняют клиническую картину ауры яркими кохлеовестибулярными симптомами [13, 26], объясняя их появление фокальным ангиоспазмом в отдельных сосудах вертебробазилярной системы, в частности в лабиринтных артериях. Согласно исследованиям M. Kruit, у пациентов с

базилярной мигренью часто выявляют нарушения проходимости основного ствола и ветвей задней мозговой артерии [22, 23, 25].

В.И. Калашников (2002) установил наличие вазоспастических реакций и межполушарных асимметрий скорости кровотока в средней мозговой и задней мозговой артериях у пациентов с мигренью с аурой. При этом автор отметил определенные изменения сосудистой ауторегуляции в виде гиперреактивности на гипоксическую и ортостатическую нагрузку.

Возможно, такими разнонаправленными изменениями сосудистого тонуса, особенно на высоте нарастания мигрени с аурой, можно объяснить резистентность заболевания к анальгетикам.

В соответствии с нейрососудистой теорией мигрени, в основе ауры лежит нейрофизиологический феномен распространяющейся депрессии, Мо-волна деполяризации корковых нейронов, возникающая в коре задних отделов мозга, перемещается в его передней области с постоянной скоростью 2—3 мм/с. Симптомы ауры появляются на фронте этой волны, а вслед за этим происходит снижение регионального церебрального кровотока в артериолах по конвексимальной поверхности — так называемая распространяющаяся олигемия, которая также перемещается вперед по мере развития депрессии [10, 12, 17, 19]. Полагают, что распрос-

траняющаяся депрессия останавливается, достигнув центральной борозды, но обычно она не идет дальше первичной зрительной коры, поэтому наиболее частой является зрительная аура. Однако трансформация зрительной ауры в сенсорную, моторную или дисфатическую позволяет предположить дальнейшее продвижение депрессии в другие корковые центры головного мозга.

В связи с этим базиллярная аура характеризуется клиническим полиморфизмом, многоочаговой симптоматикой, соответствующей зоне васкуляризации ветвей вертебробазиллярной системы [2, 14].

Как правило, мигренозные приступы базиллярного типа сопровождаются слепотой, одновременно или вслед за этим возникают головокружение, атаксия, нарушение речи, шум в ушах, парестезии в дистальных отделах конечностей или вокруг рта. В последующем в четверти наблюдений возникает спутанность сознания, через 20—30 мин появляется пульсирующего характера головная боль, локализованная в области затылка. Имеются сообщения о том, что спутанность сознания может быть длительной (до 5 суток) и напоминать острый психоз [3, 18, 20].

А.С. Никифоров (2010) описал более тяжелое течение базиллярной мигрени в виде двухстороннего снижения остроты зрения, офтальмопареза, фотопсий, расширения зрачков, гемипареза, атаксии, преходящих парезов конечностей, дизартрии, парестезий. При этом, по мнению автора, возможно качественное и количественное нарушение сознания, от спутанности и синкопе до сопора, изредка — до комы. Большинство приступов заканчиваются самостоятельно без остаточных явлений, однако возможен смертельный исход в связи с мозговым инфарктом в области ствола головного мозга.

Особенностью базиллярной мигрени является то, что неврологические симптомы ауры могут сохраняться в фазу головной боли, которая внезапно возникает в затылочной области, носит сильный пульсирующий характер и может сопровождаться, как отмечено выше, кратковременной потерей сознания [6, 17].

Тяжелые варианты мигрени базиллярного типа следует рассматривать как осложненную форму мигрени. Наблюдение за такими пациентами показывает, что с возрастом базиллярная мигрень трансформируется в менее тяжелые формы болезни [25].

В случае осложненной формы базиллярной мигрени нередки острые церебральные сосудистые синдромы, такие как транзиторная ишемическая атака или мозговой инсульт. Это объясняется тем, что в их основе лежат общие патогенетические механизмы локальных сосудистых нарушений.

Ряд исследователей [8] выделяют 4 клинические формы мигрень-индуцированного инсульта:

- нарушение мозгового кровообращения может возникнуть у пациента с мигренью вне связи с

мигренозным приступом вследствие других этиологических факторов и механизмов. В этом случае отсутствует патогенетическая связь между двумя патологическими состояниями;

- нарушение мозгового кровообращения может возникнуть у пациента с мигренью вне приступа, но быть связано с общими причинами или факторами риска. В этом случае мигренозную головную боль можно рассматривать как «симптоматическую мигрень». Многие неврологические заболевания могут сопровождаться мигренозной головной болью, что позволяет классифицировать такие состояния как «имитацию мигрени» [5, 9];

- нарушение мозгового кровообращения может возникнуть у пациента с мигренью во время мигренозного приступа, что можно трактовать как «истинный мигренозный инфаркт». При этом неврологические проявления ауры соответствуют локализации ишемического очага на МРТ, а данный эпизод головной боли идентичен предшествующим приступам за исключением развившегося на фоне инсульта стойкого неврологического дефицита;

- некоторые случаи мигрень-ассоциированных инсультов не могут быть точно классифицированы. В основе механизмов этих состояний могут лежать факторы, влияние которых считается сомнительным. Например, систематическое употребление вазоактивных лекарственных средств (производные эрготамина, триптаны, оральные контрацептивы) может спровоцировать ишемию мозга.

В Международной классификации головной боли (МКГБ-П) [5] выделены критерии диагностики мигрень-индуцированного инсульта:

- неврологический дефект должен точно воспроизводить симптомы предшествующих атак мигрени;
- развитие инсульта должно проходить в течение типичной для данного пациента мигренозной атаки;
- все другие причины инсульта должны быть исключены, при этом все возможные факторы риска развития инсульта должны быть учтены с использованием всего спектра диагностических методик (УЗДГ, коагулограмма, холтеровское мониторирование ЭКГ и артериального давления, ЭхоКГ).

Спонтанная диссекция стенки экстра- и интракраниальных артерий, обусловленная проникновением в нее крови, скопление которой вызывает стеноз или окклюзию просвета сосуда, является частой причиной ишемических нарушений мозгового кровообращения у лиц молодого возраста. Редко диссекция может проявляться только головной болью [6]. Диссекция позвоночных артерий может имитировать базиллярную мигрень. Из-за сложности дифференциальной диагностики практикующий невролог должен уделять особое внимание верификации мигрень-ассоциированных инсультов как состояний, требующих неотложной терапии.

Диагностика базиллярной мигрени затруднительна, нередко проводят дифференциацию с целым ря-

дом заболеваний — транзиторной ишемической атакой в вертебробазиллярном бассейне, лакунарным инсультом этой же локализации, вестибулярным нейронитом, самостоятельным нейрогенным синкопе, ликворно-гипертензионным кризом и др.

Согласно МКГБ-П (2004) выделены следующие «критерии опасности», используемые при анализе мигренозных приступов и их дифференциации:

- наличие гемикрании в течение нескольких лет только на одной стороне;
- внезапное возникновение необычных по характеру головных болей;
- прогрессирующая нарастающая головная боль;
- возникновение цефалгии вне приступа, после физического напряжения;
- нарастание или появление сопутствующей симптоматики в виде тошноты, рвоты, высокой температуры, стабильной очаговой неврологической симптоматики;
- появление первых мигренозных приступов в возрасте более 50 лет [3].

Указанные выше клинические признаки должны настораживать практикующего врача относительно возможного существования иного сосудистого заболевания, такого как врожденные или приобретенные аневризмы, артериовенозные мальформации, поражения мозговых вен и синусов, неопластического процесса в головном мозге, течение которых напоминает мигрень.

Длительно существующая базилярная мигрень с частыми приступами приводит к прогрессирующей атрофии вещества мозга, что дает основания рассматривать мигрень как органо-функциональную патологию.

Диагностика базилярной мигрени базируется на клинических критериях, предложенных МКГБ 2-го пересмотра (2003): наличие в анамнезе не менее двух приступов с односторонней аурой, продолжительность ауры — не менее 5 мин и более 60 мин с полным восстановлением фокальных симптомов, последующей головной болью с типичной локализацией, хорошим самочувствием пациентов в межприступный период.

При наличии моторной слабости в структуре клинических симптомов ауры можно предположить семейную или спорадическую гемиплегическую мигрень.

Представляет практический интерес дифференциация мигрени базилярного типа с эпилепсией, поскольку мигрень и эпилепсия имеют много общих черт, что позволяет предположить существование общих патофизиологических механизмов. Коморбидность этих заболеваний существенно утяжеляет течение как мигрени, так и эпилепсии. Неправильная дифференциация зрительных эпилептических феноменов и зрительной ауры при мигрени — частая ошибка. Типичными проявлениями зрительной ауры при мигрени являются

скотомы, фотопсии, дисморфопсии (синдром Алисы), реже — гемианопсии и элементарные зрительные галлюцинации при затылочных эпилептических приступах, которые фундаментально отличаются от мигренозной зрительной ауры [4] и нередко являются первым и часто единственным актуальным симптомом. Они быстро возникают, длятся около 2—3 мин, часто появляются с периферии височных половин зрения, постепенно увеличиваясь и продвигаясь по горизонтали во время приступа. Более чем половина затылочных эпилептических приступов сопровождаются постиктальной головной болью, которая длится в среднем до 20 мин [21].

Клинические особенности затылочной эпилепсии включают простые и сложные зрительные галлюцинации, зрительные дисморфные иллюзии, пароксизмальный амавроз, пароксизмальное сужение полей зрения, скотомы; глазодвигательные нарушения (трепетание век, нистагм, девиация глазных яблок); вегетативные нарушения (головная боль, рвота, побледнение лица); высокую частоту зрительных симптомов. Часто отмечают постприступную мигреноподобную головную боль. Поэтому дифференциация зрительной ауры мигрени и затылочной эпилепсии весьма затруднительна и требует динамического наблюдения за пациентом, мониторинга ЭЭГ.

Сложности возникают также при височной эпилепсии, поскольку зрительные феномены присутствуют и в структуре приступов височной эпилепсии. Клинические особенности височной эпилепсии включают неокортикальные приступы со зрительными феноменами; структурные цветные галлюцинации, связанные с пациентом, переживания «как в кино», галлюцинации-воспоминания (экстестические), аутоскопию (видит себя со стороны). Простые галлюцинации, цветные молнии, точки, круги отмечают реже. Зрительные симптомы часто сопровождаются вегетативными проявлениями — головной болью и головокружением [27].

Можно предположить, что зрительные нарушения, наблюдаемые при мигрени с аурой, а также при затылочной и височной эпилепсии, имеют общий патофизиологический нейрососудистый механизм распространяющейся корковой депрессии и «распространяющейся олигемии». В этом заключается общность мигрени и эпилепсии, которая обуславливает единые патогенетические подходы к медикаментозной профилактике мигренозных и эпилептических пароксизмов с использованием антиконвульсантов.

Учитывая коморбидность мигрени базилярного типа, актуальным является поиск методов диагностики данного заболевания.

Ведущую роль в диагностике мигрени играют нейровизуализационные методы исследования. Так, во время приступа мигрени на компьютерных

томограммах головного мозгу часто визуалізуються зони пониженої щільності, що відповідають едему та очагам свіжих інфарктів мозку (єдиничних та багаточисельних) (рис. 1). Поза приступу у пацієнтів, довго страждаючих мігренню, виявляють збільшення розміру жовчачок та розширення підпаутинних просторів, що характеризує атрофічні процеси в паренхімі головного мозку, іноді фіксують гіпоінтенсивні очаги старих мозгових інфарктів [11, 13].

Очаги гіперперфузії у пацієнтів, страждаючих мігренню з аурою, зазвичай локалізуються в затылочних та височних долях (рис. 2). КТ головного мозку грає важливу роль у диференціації мігрени з опухолью головного мозку, аневризмою (на догеморагічному етапі) [15]. З допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку в 18 % спостережень при мігрени виявляють гіпоінтенсивні очаги діаметром до 3 мм, розташовані перивентрикулярно. Встановлено вза-

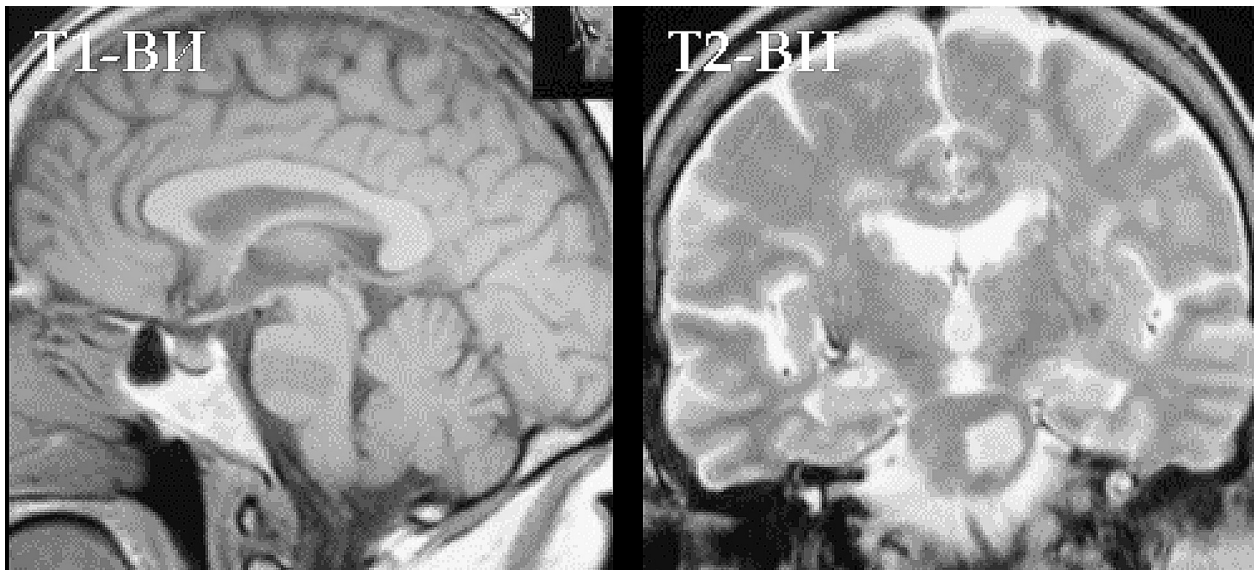


Рис. 1. Інфаркт вароливого моста (свої дані)

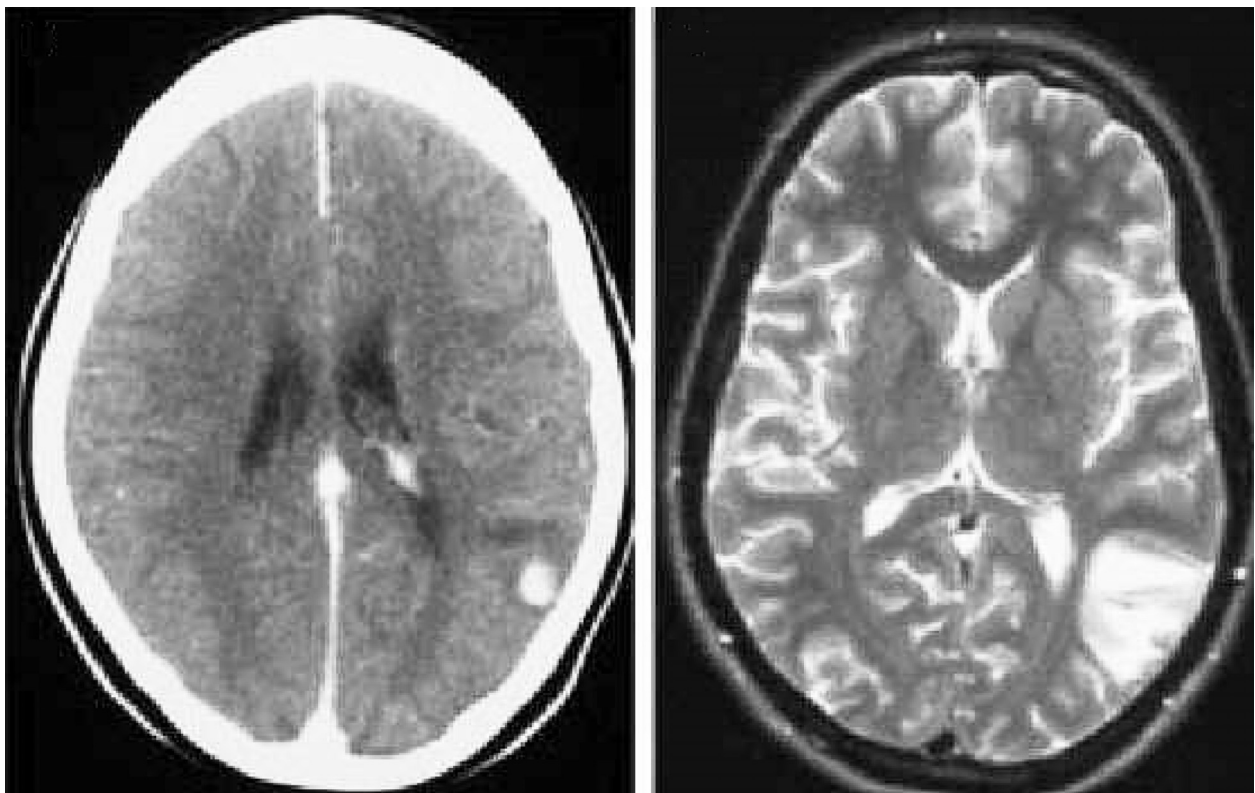


Рис. 2. Інфаркт у правій теменно-затылочній області (свої дані)

мосвязь между количеством очагов ишемии мозговой ткани и частотой и длительностью мигренозных пароксизмов, употреблением препаратов эрготамина [15].

На основании данных позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной компьютерной спектроскопии установлено, что в начале мигренозного пароксизма мозговой кровоток снижается в задних отделах мозга и движется по корковой поверхности в теменные и височные доли со скоростью 2—3 мм/мин («распространяющаяся олигемиа»). При этом для диагностики важно сопоставить «распространяющуюся олигемию с клиническими проявлениями мигрени с аурой. Ряд исследователей отмечают, что во время спровоцированных ангиографией приступов мигрени симптомы ауры появлялись в ранней фазе «распространяющейся олигемии», длились 13—15 мин и исчезали, тогда как мозговая гипоперфузия продолжала распространяться, при этом пациенты испытывали головную боль [20, 27].

Можно предположить, что фокальные неврологические симптомы ауры развиваются во время расширения области «распространяющейся олигемии», а головная боль связана с ее дальнейшим распространением по вентральной области мозга вслед за распространяющейся корковой депрессией и активацией тригемино-васкулярной системы [3, 23].

Обнаруженные во время нейровизуализации структурные изменения головного мозга при мигрени с аурой соответствуют критериям дисциркуляторной энцефалопатии. Поэтому повторяющиеся приступы мигрени с аурой способствуют формированию хронической цереброваскулярной недостаточности (рис. 3).

Применяемые диагностические методы являются информативными и подчеркивают патогенетическую значимость сосудистого фактора в развитии мигрени с аурой. Об этом красноречиво свидетельствует приведенное ниже собственное клиническое наблюдение.

Больная М., 1944 года рождения, предприниматель, предъявляет жалобы на приступы головной боли, локализованной в одной половине головы с иррадиацией в глазнично-височную область, иногда с тошнотой и рвотой, приносящей облегчение, сонливость после приступа, дезориентацию во времени перед приступом, нарушение зрения.

Из анамнеза известно, что приступы головной боли беспокоят с 12-летнего возраста. В межприступные периоды больная активно занималась физкультурой, хорошо училась в школе, в интеллектуальном и физическом развитии от сверстников не отставала.

В возрасте 15 лет характер приступов изменился: начала исчезать правая или левая половина поля зрения с четкой линией границы, далее справа (или слева) появлялось «мельтешение» в глазах

в виде разного количества и размера мушек, «огненные колеса» или мушки наподобие «телевизионных мерцаний». После зрительных симптомов развивалась сильнейшая жгучая головная боль в одной половине головы (правой или левой, всегда по-разному), боль сопровождалась онемением соответствующей половины лица и головы. На фоне головной боли возникала тошнота, иногда рвота, мушки перед глазами.

Приступы головной боли были разной частоты, их нередко провоцировали стрессовые и физические нагрузки, иногда они возникали на фоне полного благополучия. Обращалась к врачу и принимала лечение по поводу вегетососудистой дистонии.

В возрасте 24—25 лет пациентке установлен диагноз «гипотиреоз тяжелой степени». На фоне этого заболевания наблюдали учащение мигренозных приступов. В возрасте 29 лет больную прооперировали по поводу узлов в щитовидной железе, после чего частота мигренозных приступов сократилась и до 40-летнего возраста она отмечала относительное улучшение самочувствия.

Следующее учащение мигренозных приступов возникло после 50 лет. Связывает ухудшение своего состояния с нарушением менструальной функции, нерегулярными menses. Однажды на фоне приступа головной боли дважды возникли эпизоды выпадения памяти, во время которых совершала немотивированные поступки, которые амнезирует.



Рис. 3. Множественные лакунарные очаги в белом веществе теменных долей, варолиеваго моста, левой ножки мозга, выраженный атрофический процесс мозговых структур, особенно коры, лейкоареоз (Собственные данные)

В 2010 г. в клиническом течении заболевания появилось новое — зрительные расстройства перед приступом сопровождались ощущением расплывчатости предметов, ощущением раздвоения личности, сложностями с правильным названием цифр, состоянием дезориентации во времени (не помнила, какой день), после чего через полчаса возникала головная боль, которая стала более продолжительной (до 1—2 дней) и сильно изматывала больную.

В июне 2011 г. отдыхала на даче с родственниками, когда ночью внезапно проснулась, подошла к внуку и много раз переспрашивала его: «Твои папа и мама развелись?» (перед этим ее сын развелся с женой), на что больная получала ответ и все равно продолжала спрашивать. При этом сама пациентка данное событие амнезировала, реально не воспринимала время. Родственники вызвали бригаду скорой помощи, и больную госпитализировали в неврологический стационар городской больницы (28.06.— 04.07). После проведенного лечения по поводу транзиторной ишемической атаки в вертебробазиллярном бассейне в течение 18 дней беспокоила сильная головная боль. Иногда появлялось ощущение, что предметы «плывут».

С тех пор пациентка ежегодно проходит стационарное профилактическое лечение в местных городских больницах, принимает вазоактивные препараты, нейрометаболиты. Мигренозные пароксизмы стали реже, повторяются через год, головной боли всякий раз предшествуют зрительные нарушения с дезориентацией во времени.

В 2011 г. перенесла мигренозный лакунарный инсульт на высоте приступа интенсивной головной боли, по поводу которого пролечилась стационарно.

Приступу головной боли предшествовала аура в виде светящихся зигзагов обычно на правый глаз, головокружение, шум в правом ухе, дезориентация во времени (укладывала спать всех членов семьи, так как считала, что уже поздно, хотя было всего 14:00). Через час симптомы ауры исчезли, однако появилась интенсивная головная боль, которую ничем нельзя было купировать, психомоторное возбуждение, тошнота, рвота, интенсивное головокружение. Указанные симптомы уменьшались в горизонтальном положении и возобновлялись при попытке встать, сохранялись трое суток.

В неврологическом статусе — фотофобия, менингеальных знаков нет, горизонтальный нистагм при крайних отведениях глаз, ослаблена конвергенция с двух сторон, сглажена правая носогубная складка. Позитивный рефлекс Маринеску — Радовичи с двух сторон. Артериальное давление — 160/100 мм рт. ст., пульс — 68 в 1 мин. Сухожильные и периостальные рефлексы оживлены, S чуть больше, чем D с верхних и нижних конечностей. Атаксия в пробе Ромберга. Неуверенность в левых конечностях при выполнении координаторных проб. Сенсорных расстройств нет.

ЭКГ — гипертрофия левого желудочка, синусовая брадикардия.

РЭГ 13.02.2008 г.: уровень пульсового кровенаполнения в бассейне внутренней сонной артерии в норме, в вертебробазиллярном бассейне справа — снижен, слева — в норме. Тонус магистральных сосудов повышен, периферическое сопротивление в бассейне внутренней сонной артерии повышено, в вертебробазиллярном бассейне справа — снижено, слева — повышено, венозный отток в норме.

РЭГ 29.01.2009 г.: отмечена отрицательная динамика: уровень пульсового кровенаполнения в бассейне внутренней сонной артерии в норме, в вертебробазиллярном бассейне — снижен. Тонус магистральных сосудов повышен. Периферическое сопротивление повышено. Венозный отток в бассейне внутренней сонной артерии слева в норме, справа затруднен, в вертебробазиллярном бассейне затруднен, эластичность сосудов снижена.

УЗИ органов брюшной полости 18.04.2011 г.: хронический холецистит, хронический панкреатит, увеличение яичников в период менопаузы.

СКТ головного мозга 01.07.2011 г.: кортикальные борозды головного мозга и мозжечка хорошо дифференцируются, незначительно расширены, углублены, отмечается нерезко выраженное расширение субарахноидальных конвексительных пространств лобно-теменных областей, в правой теменно-затылочной области — гипоинтенсивный очаг размером 15×20×20 мм. Имеется аномалия развития — кольцевой канал *a. basilaris* на дужке С1 (аномалия Киммерли). Заключение: признаки ангиоэнцефалопатии, атеросклероза интракраниальных отделов обеих позвоночных артерий, аномалии Киммерли справа, кальциноз стенок обеих позвоночных артерий в их интракраниальных отделах, плотность перивентрикулярного белого вещества нерезко снижена (перивентрикулярный лейкоареоз).

ЭЭГ 07.11.2011 г.: легкие диффузные изменения без локальной медленноволновой активности, признаков пароксизмальной и эпи-активности не выявлено, ирритативные изменения не выявлены. Признаков дисфункции стволовых структур не выявлено.

Офтальмолог 07.02.2008 г. — гипертоническая ангиопатия сетчатки.

Липидный профиль в крови не изменен. Т3-гормон снижен до 0,97 ммоль/л (норма — 4,2—2,7 ммоль/л).

Клинический диагноз: мигрень с аурой (базиллярная), осложненная мигренозным лакунарным инсультом (28.06.2011 г.) в правой теменно-затылочной области, острый период, легкий левосторонний гемипарез, зрительные агнозии. Дисметаболическая энцефалопатия II стадии на фоне гипотиреоза, умеренная венозно-ликворная дисциркуляция.

Таким образом, учитывая наличие в анамнезе у пациентки в 12-летнем возрасте приступов головной боли, которые протекали стереотипно с локализацией в одной половине головы и сопровождалась тошнотой, рвотой, сонливостью после приступа, хорошим самочувствием в межприступный период, можно предположить наличие у нее мигрени без ауры. В дальнейшем наблюдали трансформацию характера приступов с присоединением наиболее типичной, зрительной ауры в виде различных видов фотопсий.

Диагностированный у пациентки гипотиреоз способствовал усилению интенсивности и частоты мигренозных пароксизмов, поскольку сопровождался метаболическими, гемо-ликворо-динамическими изменениями в нейрональной ткани.

С наступлением менопаузы у больной мигренозные пароксизмы не регрессировали, как это часто наблюдается, а напротив, участились, приобрели новые признаки. Появились стойкие изменения сознания в виде дезориентации во времени, в пространстве, элементы амнезии на только что произошедшие события. Описанные пароксизмальные состояния лечащие врачи расценивали как транзиторные ишемические атаки, произошедшие в вертебробазиллярном бассейне. Эпизоды транзиторной глобальной амнезии, дезориентации топически локализованы в коре гиппокампа, теменно-затылочной области и свидетельствуют о прогрессировании у больной церебральной сосудистой ишемии на фоне гипотиреоза, сопутствующей артериальной гипертензии, вертеброгенной патологии (аномалии Киммерли), атеросклероза позвоночных артерий.

Хроническая мигрень, которой страдала наша пациентка, способствовала развитию у нее дис-

циркуляторной энцефалопатии и мигрень-индуцированного мозгового инсульта в вертебробазиллярном бассейне. Клинический диагноз мозгового инсульта подтвержден при СКТ головного мозга. Возник во время мигренозного пароксизма. При постановке диагноза базилярной мигрени мы исходили из анамнестических указаний на наличие мигрени в детстве, а также из объективных симптомов заболевания (стереотипные цефалгические приступы с типичной локализацией боли, схожий характер ауры, ее продолжительность не более 60 мин и полная обратимость), хорошего состояния здоровья во внеприступный период. В качестве триггерных факторов развития заболевания выступали конституциональный, стресс, гипотиреоз, климакс, которые оказывали влияние на развитие заболевания и способствовали формированию хронической церебральной ишемии.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует своеобразие симптомов базилярной мигрени в виде сочетания зрительных, вестибулярных нарушений с качественным изменением сознания и снижением высших корковых гностических функций, обусловленных ишемическими изменениями в затылочной, теменной и височной долей справа. Аномалия Киммерли, диагностированная у нашей пациентки, возможно, подготовила условия для избирательного поражения вертебробазиллярного сосудистого бассейна с формированием ауры базилярного типа.

Данное наблюдение свидетельствует о диагностических затруднениях, которые возникли при постановке клинического диагноза в связи с широким спектром клинического оформления мигренозной ауры.

Литература

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А. Мигрень.— СПб: Санкт-Петербургское мед. изд-во, 2001.— 200 с.
2. Амелин А.В. Мигрень и головокружение // Лечащий врач.— 2002.— № 1—2.— С. 40—44.
3. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А. Мигрень.— М., 1995.— 180 с.
4. Вейн А.М., Ефремова И.Н., Филатова Е.Г. Клинико-нейрофизиологические особенности мигрени с аурой и без ауры // Журн. неврол. и психиатр.— 2003.— Т. 103, № 10.— С. 45—49.
5. Второй классификационный комитет. Международная классификация головной боли.— 2-е изд.— Международное общество головной боли, 2003.
6. Калашников Л.А., Коротенкова М.В., Коновалов Р.Н. Ишемические нарушения мозгового кровообращения при спонтанной диссекции (расслоении) экстра- и интракраниальных артерий // Журн. неврол. и психиатр.— № 2.— С. 332—333.
7. Калашников В.И. Особенности сосудистой ауторегуляции у пациентов с мигренозными пароксизмами // Возрастные аспекты неврологии.— К., 2012.— С. 260—262.
8. Ковалева И.Ю. Мигрень с аурой // Журнал неврологии и психиатрии.— 2010.— Т. 110, № 11.— С. 21—25.
9. Мигрень. Постановка диагноза согласно Международной классификации головных болей второго пересмотра // Междунар. неврол. журн.— 2009.— Тематический выпуск «Головная боль».— С. 71—73.
10. Мироненко Т.В. Мигрень.— Луганск, 2006.— 159 с.
11. Мищенко Т.С. Мигрень: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика // Здоровье Украины.— 2010.— № 2 (13).— С. 70—75.
12. Морозова О.Г. Учет коморбидности в диагностике и лечении мигрени // Возрастные аспекты неврологии.— 2012.— С. 262—267.
13. Морозова О.Г. Мигрень. Постановка диагноза согласно Международной классификации головных болей второго пересмотра // Междунар. неврол. журн.— 2009.— № 5 (27).— С. 84—92.
14. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: Практик. Руководство.— М.: ООО «ПАТРИ Принт», 2007.— 60 с.
15. Табеева Г.Р. Профилактика мигрени: Руководство.— М.: Пульс, 2008.— 119 с.
16. Яхно Н.Н. Головная боль как медицинская проблема // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Головная боль».— М., 2008.— 168 с.
17. Brandes J.G. Migraine and functional impairment // CNS Drugs.— 2009.— Vol. 23.— P. 1039—1045.

18. Diamonds S. Headache // *Med. Clin. North. Am.*— 2001.— Vol. 75.— P. 521.
19. Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine-current understanding and treatment // *N. Engl. J. Med.*— 2002.— Vol. 346.— P. 256—270.
20. Guidelines for ALL Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication — Overuse Headache British Association for the study of headache — BASH.— 2007.
21. Kaul S.N., Du Boulay G.H., Kendale B.E. Relationship between visual defect and arterial occlusion in the posterior cerebral circulation // *J. Neurol.*— 2004.— Vol. 37.— P. 1022.
22. Kruit M.C., Van Buchem M.A., Hofman P.A. Migraine as a risk factor subclinical brain lesions // *JAMA.*— 2004.— Vol. 291.— P. 427—434.
23. Lance J.W. The mechanism and management of headache.— London: Butterworth, 2003.— P. 215—226.
24. Lipton R.B., Diamond S., Reed M. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study // *Headache.*— 2001.— Vol. 41 (7).— P. 638—645.
25. Lipton R.B., Stewart W.E., Sawyer J. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire // *Headache.*— 2001.— Vol. 41.— P. 854—861.

T.V. МИРОНЕНКО, І.А. СЕМЕНЕНКО, М.О. МИРОНЕНКО,
В.М. БОНДАРЕНКО, А.В. МЕЛЬНИКОВ

Мігрень базилярного типу: аналіз літератури і клінічне спостереження

Узагальнено дані літератури щодо епідеміології, патогенезу, клініко-діагностичних особливостей базилярної мігрені. Розглянуто диференціацію мігрені базилярного типу зі скронцевою і потиличною епілепсією. Обґрунтовано клінічні критерії мігрень-індукованого мозкового інсульту. Оцінено інформативність діагностики нейровізуалізації мігрені. Представлено і проаналізовано власне клінічне спостереження пацієнтки, яка страждає впродовж усього життя на мігрень з аурую, з варіантом трансформації офтальмічної аури в базилярну й ускладненням — мігрень-індукованим інсультом.

Ключові слова: базилярна мігрень, діагностика, диференційна діагностика.

T.V. MIRONENKO, I.A. SEMENENKO, M.O. MIRONENKO,
V.N. BONDARENKO, A.V. MELNIKOV

Migraine of basilar type: literature review and clinical examination

Results of literatures review are generalized on questions of epidemiology, pathogenesis, clinical diagnostic features of basilar migraine. Differentiation of migraine of basilar type from temporal and cervical epilepsy is outlined. The clinical criteria of migraine-induced cerebral stroke are grounded. Information value of neuroimaging diagnostics of migraine is appraised. Own clinical supervision of patient is presented and analyzed. The patient suffered from migraine with an aura during all her life, the case was with the variant of ophthalmic aura transformation in basilar and complication — migraine-induced stroke.

Key words: basilar migraine, diagnostics, differential diagnostics.



Ю.В. ЦИМБАЛЮК

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

Лікування наслідків ушкодження ліктьового нерва із застосуванням тривалої електростимуляції

Мета — поліпшити результати відновного лікування хворих з ушкодженням ліктьового нерва за допомогою тривалої електростимуляції.

Матеріали і методи. У клініці відновлювальної нейрохірургії у період з 2008 до 2012 р. прооперовано 15 хворих з ушкодженням ліктьового нерва з використанням методики прямої тривалої електростимуляції. Всім хворим виконано невроліз та декомпресію ліктьового нерва (у 2 хворих електростимуляційну систему встановлювали після нейрорафії). Після звільнення ліктьового нерва від щільних рубцево-змінених тканин, що його оточують, проводили імплантацію електростимуляційної системи «НейСІ-3М» (Україна). Ця система має переваги над короткотривалою електростимуляцією, оскільки не потребує відвідування хворим фізіотерапевтичного відділення. Система є індивідуальною та дає змогу здійснювати стимуляцію хворим у домашніх умовах декілька разів на добу протягом тривалого часу, що суттєво посилює ефективність лікування.

Результати. У 12 (80 %) хворих отримано позитивні результати відновлення функції ліктьового нерва (поліпшення рухів кисті, чутливості, зникнення або зменшення больового синдрому, регрес вегетативно-трофічних змін).

Висновки. Використання тривалої електростимуляції — ефективний та безпечний метод впливу на функціональний стан нервово-м'язового апарату кінцівки при ушкодженнях ліктьового нерва. Електростимуляція — ефективна також у хворих із давністю захворювання понад два роки. Її використання дає змогу досягнути більш повноцінного та швидкого відновлення втраченої функції порівняно із хворими, яким проводили невроліз та декомпресію без електростимуляції.

Ключові слова: ушкодження ліктьового нерва, тривала електростимуляція, хірургічне лікування.

Найчастіша причина компресійно-ішемічної невропатії ліктьового нерва — його стиснення в ділянці ліктьового суглоба в кубітальному каналі (канал Муше) між внутрішнім надвиростком плеча та ліктьовою кісткою. Стиснення ліктьового нерва виникає у людей, які працюють у вимушеному положенні з опорою на лікті: на станок, стіл тощо. За такої хронічної компресії виникає кубітальний тунельний синдром, який посідає друге місце за поширенням серед тунельних невропатій після карпального тунельного синдрому [6, 10, 14]. До його появи можуть призвести згинання у ліктьовому суглобі, які часто повторюються, тому цей синдром відносять до акумульованих травматичних розладів. Інша його назва — «синдром надмірного використання». В дистальних відділах верхньої кінцівки

ліктьовий нерв може бути компримований на рівні зап'ястка, в так званому каналі Гійона. Ушкодження ліктьового нерва також часто спостерігають при переломах дистальних відділів плечової або ліктьової кістки, при вивихах у ліктьовому суглобі, як результат оперативних втручань, поранень, ін'єкцій препаратів [12, 13, 16].

При поступовому розвитку захворювання — хронічній компресії (тунельний синдром) спочатку виявляються мінімальні симптоми, які поступово наростають. З'являються парестезії в ділянці мізинного пальця, які згодом посилюються, та больовий синдром. У хворого розвивається невпевненість при виконанні звичайних побутових дій. При гострій компресії або травмі з повним анатомічним ушкодженням ліктьового нерва симптома-

тика виявляється руховими та чутливими розладами у ділянці передпліччя та кисті, оскільки відгалуження від стовбура ліктьового нерва утворюються на рівні передпліччя. З рухових розладів відзначають зниження сили долонного згинання кисті та пальців, неможливість активного згинання четвертого та п'ятого, частково третього пальців, зведення-розведення пальців, особливо четвертого та п'ятого, відсутність приведення великого пальця. Через 2 міс після травми виникають атрофії міжкісткових м'язів кисті, особливо в першому п'яному проміжку та в ділянці гіпотенара. В подальшому випинаються контури п'яних кісток на тильній поверхні кисті, кисть стає подібною до «кігтистої лапи» внаслідок паралічу червоподібних та міжкісткових м'язів, які згинають проксимальні фаланги і розгинають середні та дистальні. При стисненні в кулак дистальні фаланги четвертого та п'ятого пальців не досягають долоні, порушується протиставлення мізинного пальця, відсутнє дряпання мізинцем. Чутливі розлади визначаються в зоні четвертого та п'ятого пальців і у долонній частині кисті. Хворого турбують біль, оніміння, поколювання в ділянці мізинця та частині четвертого пальця. В деяких випадках виникають вегетативні й трофічні порушення в зоні іннервації ліктьового нерва [2].

Для лікування хворих з ушкодженням периферичних нервів необхідно визначити характер ушкодження. Серед додаткових методів дослідження більшість авторів віддають перевагу електронейроміографічному (ЕНМГ) обстеженню, яке дає змогу оцінити функцію провідності нерва (мієлінізованих волокон) з діагностичною ефективністю до 84 %. Для оцінки функції немієлінізованих сенсорних С-волокон та симпатичних адренергічних волокон використовують комп'ютерну термографію [3, 6, 10]. Останніми роками для візуалізації нервових стовбурів проводять магнітно-резонансну томографію (МРТ) та ультразвукову діагностику [5, 8].

При наслідках ушкоджень периферичних нервів застосовують комплексне відновне лікування протягом 1—2 міс із використанням стимуляторів регенерації, судинних, ноотропних препаратів, вітамінів групи В, електростимуляції, озокериту тощо. За неефективності лікування розглядають питання щодо необхідності нейрохірургічного втручання. Під час операції здійснюють ревізію, невралізу, за наявності грубих структурних змін — нейрорафію, невротизацію або автопластику нервів. Для посилення відновних процесів раніше в клініці відновної нейрохірургії застосовували безпосередню електростимуляцію нервів за допомогою графітового електрода, який підводили до нервового стовбура та крізь шкіру виводили назовні. Недоліком цього методу є необхідність видалення електрода через 10—14 діб після встановлення для запобігання інфікуванню післяопераційної рани. Цього терміну в багатьох випадках недостатньо для пов-

ноцінного відновлення функції кінцівки зі значним функціональним дефіцитом (до 20—30 % від норми), особливо якщо тривалість захворювання переважає 1,5—2,0 роки. В таких випадках невралізу та нетривалої стимуляції дають мінімальні шанси щодо поліпшення. Тому останніми роками частіше застосовують методики тривалої електростимуляції, яка посилює каскад регенераційних процесів у нервовій системі і водночас підтримує у функціональному стані м'язи, запобігаючи розвитку в них незворотних дегенеративно-дистрофічних змін до моменту відновлення нервових структур.

Проведено низку експериментальних досліджень, які засвідчили прискорення росту та мієлінізації аксонів під впливом електростимуляції [4, 11, 15]. У клінічній практиці успішно застосовують електростимуляційні системи, які імплантуються, при наслідках ураження підкіркових структур та больових синдромах [7, 9].

Мета роботи — поліпшити результати відновного лікування хворих з ушкодженням ліктьового нерва за допомогою тривалої електростимуляції.

Матеріали і методи

У клініці відновлювальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» у період з 2008 до 2012 р. прооперовано 15 хворих з ушкодженням ліктьового нерва з використанням методики прямої тривалої електростимуляції. За статевою ознакою переважали чоловіки — 10 (66,6 %) осіб. Вік хворих — від 18 до 67 років. Більшість пацієнтів були молодого віку (21—44 роки) — 9 (60 %) та середнього віку (45—59 років) — 4 (26,6 %) хворих. В 11 (73,3 %) хворих діагностовано компресійно-ішемічну невралію ліктьового нерва на рівні ліктьового суглоба, у 4 (26,6 %) — виявлено наслідки травматичного ушкодження ліктьового нерва, у 2 із них — з повним анатомічним переривом нервового стовбура. В 1 хворого спостерігали двобічну невралію ліктьового нерва.

За давністю захворювання пацієнти розподілилися таким чином: до 6 міс — 1 хворий, 6—12 міс — 4, 12—18 міс — 5, 18—24 міс — 2, понад 24 міс — 3 хворих. Більшість пацієнтів мали анамнез захворювання понад 12 міс — 9 (60 %). Усі пацієнти лікувалися раніше консервативно без позитивного ефекту.

Клінічно в усіх хворих виявляли рухові та чутливі розлади в зоні іннервації ліктьового нерва, які оцінювали за допомогою шкал M 0—5 та S 0—5, гіпотрофію та атрофію м'язів кисті, вегетативно-трофічні порушення.

Для оцінки стану порушення рухової функції нерва та її відновлення після оперативного втручання, а також для вивчення розладів чутливості ми використовували загальноприйнятту схему R.B. Zachary, W. Holmes, H. Milesi, модифіковану

Ленінградським НДІ нейрохірургії [1]. За цією шкалою рухову функцію оцінюють за здатністю до скорочення м'язів (від M0-M5) та чутливістю (S0-S5).

Схема оцінки сили м'язів

- M₀ — відсутність скорочення м'язів (повний параліч);
- M₁ — слабкі і рідкісні скорочення м'язів без ознак руху в суглобах;
- M₂ — рухи при виключенні маси кінцівки;
- M₃ — рухи з подоланням маси кінцівки;
- M₄ — рухи з подоланням опору;
- M₅ — нормальна сила, повне клінічне відновлення.

Схема оцінки чутливості

- S₀ — анестезія в автономній зоні іннервації;
- S₁ — невизначені больові відчуття;
- S₂ — гіперпатія;
- S₃ — гіпестезія зі зменшенням гіперпатії;
- S₄ — помірна гіпестезія без гіперпатії;
- S₅ — нормальна больова чутливість.

Із додаткових методів обстеження використовували ЕНМГ, рентгенологічні та МРТ-дослідження за показаннями для диференційної діагностики з іншими захворюваннями. За допомогою ЕНМГ визначали амплітуду М-відповіді з відповідного м'яза мізинця при стимуляції на різних рівнях ліктьового нерва. Виявляли блок проведення імпульсу, вимірювали швидкість проходження збудження по рухових та чутливих волокнах ліктьового нерва. За потреби ЕНМГ доповнювали голковою міографією для оцінки реіннерваційно-денерваційних процесів у м'язах, які іннервуються ліктьовим нервом. При посттравматичних та дегенеративно-дистрофічних змінах ліктьового суглоба проводили його рентгенографію. Для заперечення патології шийного відділу хребта (міелорадикулопатії) виконували МРТ та рентгенологічні обстеження з функціональними пробами в бічній проекції (згинання-розгинання). У разі підозри на наявність додаткових шийних ребер, які можуть спричинити компресію нижніх пучків плечового сплетення, з яких формується ліктьовий нерв, виконували рентгенографію шийного відділу хребта в прямій проекції.

Усім хворим проведено невротомію та декомпресію ліктьового нерва, звільнення його від щільних рубцево-змінених тканин, що його оточують, з імплантацією електростимуляційної системи (ЕСС) «НейСі-3М» (Україна). У двох хворих ЕСС встановлювали після нейрорафії. Одному з них через рік після шва ліктьового нерва виділили зону шва нерва, звільнили нерв від рубцевих тканин та встановили ЕСС, в іншого — через 8 міс після травми виконали шов ліктьового нерва та імплантували систему «НейСі-3М» для тривалої електростимуляції.

ЕСС «НейСі-3М» розроблено відділенням відновної нейрохірургії та впроваджувальною експериментальною лабораторією (Київ). Використання її має переваги над короткотривалою електростимуляцією, оскільки не потребує відвідування хво-

рим фізіотерапевтичного відділення. Система є індивідуальною та дає змогу проводити стимуляцію хворим у домашніх умовах декілька разів на добу протягом тривалого часу, що суттєво посилює ефективність лікування. Система складається із двох частин: зовнішньої (стимулятор з передавальною антеною) та внутрішньої, яка імплантується (платинові електроди, які фіксують до епіневрію та приймальної антени, що передає електричні імпульси на електроди).

Після звільнення нерва від компресії та відновлення його анатомічної цілісності до його епіневрію за допомогою мікрохірургічної техніки нитками 6,0—7,0 підшивали платинові електроди (+) та (–), приймальну антену виводили та фіксували підшкірно на медіальній поверхні плеча.

У ранній післяопераційний період (на 2-гу—3-тю добу після втручання) починали тестові стимуляції та підбирали параметри імпульсу кожному хворому індивідуально. Використовували модульовані імпульси, починаючи з мінімальної амплітуди. Стимуляцію проводили протягом 15—20 хв 3—4 рази на добу. За хворими спостерігали в динаміці лікування (через 3, 6 та 12 міс) та проводили електронейроміографічні дослідження у відділенні відновної нейрохірургії.

Результати та обговорення

У 12 (80 %) хворих отримано позитивні результати відновлення функції ліктьового нерва, а саме поліпшення рухів кисті, чутливості, зникнення або зменшення больового синдрому, регрес вегетативно-трофічних змін. У 3 (20 %) хворих вдалося досягти майже повного відновлення рухів та чутливості (до M₄—M₅ та S₄—S₅). У 6 (40 %) пацієнтів відновлення рухів та чутливості досягло від M₁—M₂ до M₃—M₄, що розцінювали як добрий результат. У 3 (20 %) поліпшення рухової функції досягло лише ступеня M₂—M₃, що вважали задовільним результатом. Ще у 3 хворих, на жаль, вдалося лише поліпшити вегетативно-трофічні порушення кінцівки та дещо — чутливість (до S₁—S₂), без суттєвого функціонального поліпшення.

Клінічний приклад. Хвора Т., 1961 року народження, госпіталізована в клініку відновної нейрохірургії зі скаргами на суттєве утруднення рухів лівою рукою, порушення чутливості в четвертому та п'ятому пальцях лівої руки, схуднення м'язів кисті. Хворіє протягом 2 років, проходила курси відновного лікування без позитивного ефекту. Відзначає поступове прогресування симптомів. При огляді: гіпестезія четвертого та п'ятого пальців по долонній поверхні S₁—S₂, слабкість червоподібних та міжкісткових м'язів до M₀—M₁ (неможливість зведення-розведення пальців лівої руки, вимушене положення мізинного пальця в положенні відведення, виражена гіпотрофія до субатрофії червоподібних та міжкісткових м'язів, особливо в першому

п'ясному проміжку). Хвору дообстежено. Проведено МРТ шийного відділу хребта: МР-картина дегенеративно-дистрофічних змін шийного відділу хребта, дорзальна протрузія С₅—С₆ до 0,15 см та С₆—С₇ до 0,3 см, яка поширюється в міжхребцеві отвори з обох боків; ЕМНГ-ознаки вираженого зниження сили скорочення м'язів гіпотенара — 5 % (порівняно з правою рукою) амплітуда М-відповіді *sin. m. abductor digiti minimi* — 0,25 мВ (справа — 4,92 мВ), сила скорочення м'язів тенора зліва — в межах норми. Відзначено зниження швидкості проведення збудження сенсорними та моторними волокнами ліктьового нерва ліворуч з наявністю блоку проведення на рівні кубітального каналу.

Оперована 10.04.2012 р.: невроліз та декомпресія ліктьового нерва в ділянці лівого ліктьового суглоба, встановлення електродів ЕСС на ліктьовий нерв, антену виведено підшкірно на медіальну поверхню лівого плеча. Через 3 доби після операції здійснено першу процедуру електростимуляції. З рекомендацією проводити стимуляцію протягом 15—20 хв 3—4 рази на добу хвору випускано додому.

Через 3 міс після операції контрольний огляд й ЕМНГ: відзначено позитивну динаміку відновлення

рухів лівої руки до М₁—М₂, амплітуда М-відповіді *sin. m. abductor digiti minimi* — 0,9 мВ, поліпшення чутливості в ділянці четвертого—п'ятого пальців до S₂—S₃. Через 6 міс стимуляції хвора відзначає, що може впевнено виконувати побутові дії (чистити картоплю, мити посуд) з використанням лівої руки. При функціональних пробах — поява ослабленого (раніше відсутнє) зведення-розведення пальців лівої руки, поліпшення трофічних змін міжкісткових та червоподібних м'язів лівої кисті до М₃—М₄, амплітуда М-відповіді *sin. m. abductor digiti minimi* — 2,1 мВ (43 % порівняно з правою кінцівкою, до операції було лише 5 %).

Висновки

Таким чином, використання тривалої електростимуляції — ефективний та безпечний метод впливу на функціональний стан нервово-м'язового апарату кінцівки при ушкодженнях ліктьового нерва. Електростимуляція ефективна також у пацієнтів із давністю захворювання понад два роки. Її використання дає змогу досягнути більш повноцінного та швидкого відновлення втраченої функції порівняно із хворими, яким проводили невроліз та декомпресію без електростимуляції.

Література

1. Григорович К.А. Хирургическое лечение поврежденных нервов.— Л.: Медицина, 1981.— 302 с.
2. Еникеев М.А. Клиника и диагностика травматического повреждения локтевого нерва на разных уровнях // Укр. нейрохирург. журн.— 2007.— № 1.— С. 64—67.
3. Панов Д.Е. Диагностика и тактика лечения больных с повреждением срединного и локтевого нервов на уровне предплечья и кисти: дис. ...канд. мед. наук.— М., 2006.— 146 с.
4. Alrashdan M.S., Park J.C., Sung M.A. Thirty minutes of low intensity electrical stimulation promotes nerve regeneration after sciatic nerve crush injury in a rat model // Acta Neurol. Belg.— 2010.— Vol. 110, N 2.— P. 168—179.
5. Akyuz M., Yalcin E., Selcuk B. et al. Electromyography and ultrasonography in the diagnosis of a rare double-crush ulnar nerve injury // Arch. Phys. Med. Rehabil.— 2011.— Vol. 92, N 11.— P. 1914—1916.
6. Caliandro P., La Torre G., Padua R. et al. Treatment for ulnar neuropathy at the elbow // Cochrane Database Syst. Rev.— 2012.— Vol. 7.— CD006839.
7. Hegarty D. Spinal cord stimulation: The clinical application of new technology // Anesthesiol. Res. Pract.— 2012.— Vol. 37.— P. 56—91.
8. Kollmer J., Baumer P., Milford D. et al. T2-signal of ulnar nerve branches at the wrist in guyon's canal syndrome // PLoS One.— 2012.— Vol. 7, N 10.— P. e47295.
9. Krames E.S., Peckham P.H., Rezai A.R., Aboelsaad F. What is neuromodulation? // Neuromodulation / Ed. by E.S. Krames et al.— London: Elsevier, 2009.— P. 3—8.
10. Kroonen L.T. Cubital tunnel syndrome // Orthop. Clin. North. Am.— 2012.— Vol. 43, N 4.— P. 475—486.
11. McCaig C.D., Sagster L., Stewart R. Neurotrophins enhance electric field-directed growth cone guidance and directed nerve branching // Dev. Dyn.— 2000.— Vol. 217, N 3.— P.299—308.
12. Pathak R., Kalakoti P., Prasad D.V. et al. Ulnar nerve injury after a comminuted fracture of the humeral shaft from a high-velocity accident: a case report // J. Med. Case Rep.— 2012.— Vol. 6, N 1.— P. 192.
13. Reed M.W., Reed D.N. Acute ulnar nerve entrapment after closed reduction of a posterior fracture dislocation of the elbow: a case report // Pediatr. Emerg. Care.— 2012.— Vol. 28, N 6.— P. 570—572.
14. Tiong W.H., Kelly J. Ulnar nerve entrapment by anconeus epitrochlearis ligament // Hand. Surg.— 2012.— Vol. 17, N 1.— P. 83—84.
15. Wan L.D., Xia R., Ding W.L. Electrical stimulation enhanced remyelination of injured sciatic nerves by increasing neurotrophins // Neuroscience.— 2010.— Vol. 169, N 3.— P. 1029—1038.
16. Worden A., Worden A., Ilyas A.M. Ulnar neuropathy following distal humerus fracture fixation // Orthop. Clin. North. Am.— 2012.— Vol. 43, N 4.— P. 509—514.

Ю.В. ЦЫМБАЛЮК

Лечение последствий повреждения локтевого нерва с применением длительной электростимуляции

Цель — улучшить результаты восстановительного лечения больных с повреждением локтевого нерва с помощью длительной электростимуляции.

Материалы и методы. В клинике восстановительной нейрохирургии в период с 2008 по 2012 г. прооперировано 15 больных с повреждением локтевого нерва с использованием методики прямой длительной электростимуляции. Всем больным выполнены невролиз и декомпрессия локтевого нерва (у 2 больных электростимуляционную систему установили после нейрорафии). После освобождения локтевого нерва от окружающих рубцово-измененных тканей проводили имплантацию электростимуляционной системы «НейСи-3М» (Украина). Эта система имеет преимущества над кратковременной электростимуляцией, так как не требует посещения больными физиотерапевтического отделения. Это индивидуальная система, которая позволяет осуществлять стимуляцию в домашних условиях несколько раз в сутки в течение длительного времени, что значительно повышает эффективность лечения.

Результаты. У 12 (80 %) больных получены позитивные результаты восстановления функции локтевого нерва (улучшение движений правой кисти и чувствительности, уменьшение или исчезновение болевого синдрома, регресс вегетативно-трофических нарушений).

Выводы. Использование длительной электростимуляции — эффективный и безопасный метод влияния на функциональное состояние нервно-мышечного аппарата конечности при повреждениях локтевого нерва. Электростимуляция эффективна также у больных с давностью заболевания свыше два года. Ее использование дает возможность достичь более полноценного и быстрого возобновления потерянной функции в сравнении с больными, которым проводили невролиз и декомпрессию без электростимуляции.

Ключевые слова: повреждение локтевого нерва, длительная электростимуляция, хирургическое лечение.

Yu.V. TSYMBALIUK

Surgical treatment of ulnar nerve injury consequences with the application of prolonged electrical stimulation

Objective – to increase the efficacy of restorative surgical treatment of ulnar nerve injury consequences combined with prolonged electrical stimulation.

Methods and subjects. During 2008–2012 years 15 patients with injury of ulnar nerve underwent surgery, at which the system for direct and prolonged electrical stimulation was implanted. We performed neurolysis and decompression of ulnar nerve (in two cases system the prolonged electrical stimulation was implanted after the suturing of ulnar nerve). Following the debridement of the ulnar nerve of scar tissue the implantation of system for prolonged electrical stimulation *НейСи 3М* (Ukraine) was performed. This individual system allows one to perform electrical stimulation several times a day during a long period of time, this approach significantly increases the efficacy of treatment.

Results. 12 (80 %) patients demonstrated positive result and significantly improved functional recovery of ulnar nerve: range of motion, muscle strength and sensitivity improved, pain syndrome decreased or even reduced, vegetative-trophic changes were also reduced.

Conclusions. The application of prolonged electrical stimulation is safe and effective method of influence on functional status of neuromuscular apparatus of upper extremity after the injury of ulnar nerve. Prolonged electrical stimulation showed its efficacy even in patients with history of disease more than 2 years. The application of prolonged electrical stimulation allowed us to accelerate and to obtain significant restoration of lost function in patients who underwent traditional surgeries which included neurolysis and decompression of ulnar nerve without further implantation of system for prolonged electrical stimulation.

Key words: ulnar nerve injury, prolonged electrical stimulation, surgical treatment.



Н.Г. МАТЮШКО¹,
А.А. ЖУЛИДОВА¹, Н.В. РАЛЕЦ²

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

²Киевская городская клиническая больница № 4

Болезнь Лайма набирает обороты

Цель — исследовать особенности клинических проявлений при боррелиозе (болезни Лайма (БЛ)); оценить роль антител к боррелиям (IgM и IgG) в диагностике БЛ для разработки предложений по повышению качества лечения БЛ.

Материалы и методы. Обследовано 36 пациентов с системным клещевым боррелиозом. Проанализированы клинические проявления, изменения лабораторных показателей. Определено наличие антител к боррелиям (IgM и IgG) в разные сроки. С помощью инструментальных методов (ЭКГ, УЗИ) исследованы органы-мишени при БЛ. Изучена эффективность антибактериальной терапии. Проанализирован случай острого менингита в рамках системного боррелиоза.

Результаты. Заболеваемость БЛ в КГКБ № 4 в 2012 г. была почти в 2 раза выше по сравнению с 2011 годом (36 и 19 случаев соответственно). В 100 % случаев локализация мигрирующей эритемы совпадала с местом укуса клеща. Все пациенты жаловались на сопутствующие общеинтоксикационные симптомы. 13 пациентам проведено определение IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi*. У 8 (61 %) из них выявлен IgM (на 9, 10, 11, 14, 22, 30, 36, 37-е сутки после появления первых симптомов заболевания), у 6 (46 %) — IgG (на 7, 10, 14, 22, 30, 37-е сутки). У 5 (38 %) пациентов были положительными результаты теста на наличие одновременно IgM и IgG (на 10, 14, 22, 36, 37-е сутки). У одного пациента при определении IgM и IgG результат был сомнительным (на 14-е сутки). Отрицательными результаты теста на наличие IgM и IgG были у одного больного на 33-и сутки от появления первых симптомов. У 4 (30 %) пациентов IgM на 7, 9, 17, 33-и сутки после появления эритемы не определялись. Отрицательными результаты теста на наличие IgG были у 7 (53 %) пациентов (на 9, 10, 14 (2 пациента), 17, 33, 39-е сутки). 38 % пациентов, по данным УЗИ брюшной полости, имели увеличенную печень (от 1,0 до 3,5 см), диффузные изменения. Повышение уровня АЛТ отмечено у 11 % пациентов, АСТ — у 3 %. Все пациенты прошли курс лечения цефтриаксоном в дозе 1 г 2 раза в сутки внутримышечно. Длительность лечения в среднем составила 14 дней. Во всех случаях исход был благоприятным.

Выводы. Заболеваемость БЛ по КГКБ № 4 значительно возросла за последние 6 лет (в 6 раз по сравнению с 2007 г.). Наличие в анамнезе чередования фаз помогает в диагностике БЛ. Важно учитывать наличие/отсутствие IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi*. Основным методом диагностики БЛ — полимеразная цепная реакция. Главным направлением в лечении БЛ является антибактериальная терапия (цефтриаксон, цефотаксим, доксициклин).

Ключевые слова: системный боррелиоз, нейроборрелиоз, болезнь Лайма, мигрирующая эритема, менингит.

Системный клещевой боррелиоз представляет собой природно-очаговую трансмиссивную инфекционную болезнь, протекающую с распространенной эритемой, лихорадкой, признаками поражения центральной и периферической нервной системы, сердца и крупных суставов.

Болезнь Лайма (БЛ) — наиболее распространенная болезнь, передаваемая клещами в Северном полушарии. Возбудитель БЛ (*Borrelia burgdorferi*) относится к семейству спирохет, которые составляют большую гетерогенную группу спирале-

видных подвижных организмов. Патогенными для человека в настоящее время считают три вида боррелий: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* и *B. afzelii*, которые распространены, в частности, в Украине. О первых случаях заболевания БЛ в нашей стране стало известно в 1994 г. За 2000—2004 гг. диагностировано 562 случая системного клещевого боррелиоза. С улучшением диагностики количество больных БЛ увеличилось [5].

Восприимчивость человека к возбудителю БЛ высокая и не зависит от пола и возраста. Основ-

ную роль играют биологические особенности возбудителя, исходный уровень резистентности и реактивности организма [1, 4].

Клиническая картина развивается в три стадии без четких границ. Инкубационный период составляет от 3 до 30 дней. В первой стадии развивается локальная инфекция, которая проявляется в виде мигрирующей эритемы. Вторая стадия наступает через несколько недель, а иногда — месяцев. Манифестирует неврологическими (нейроборрелиоз) и кардиальными расстройствами. Характерной триадой при нейроборрелиозе является развитие серозного менингита, поражение черепных нервов (чаще VII пары — лицевого нерва), множественная радикулопатия (менингоградикулит). Значительно реже могут развиваться миелит, церебральный васкулит, который клинически протекает в виде инфарктов таламуса либо ствола мозга. Третья стадия может манифестировать через месяцы и годы от начала заболевания, представляет собой хроническое течение БЛ. Чаще диагностируют Лайм-артрит (5 %), реже — хронический атрофический акродерматит (1 %) [2, 6, 7, 12].

Первый признак заболевания — появление кольцевидной мигрирующей эритемы. В 100 % случаев ее локализация совпадает с местом укуса клеща. Эритема имеет тенденцию к быстрому центробежному распространению (миграция). Ее центр постепенно бледнеет, а по периферии эритематозное кольцо продолжает расширяться и может достигать десятков сантиметров (по определению ВОЗ, размер эритемы должен быть не менее 5 см), имеет овальную или круглую форму. Наличие при осмотре кольцевидной эритемы можно считать патогномоничным признаком БЛ. У некоторых пациентов эритем может быть 2 и больше.

Помимо появления мигрирующей эритемы, отмечают другие кожные симптомы: уртикарная сыпь на лице, крапивница, небольшие переходящие красные точечные и кольцевидные высыпания, а также конъюнктивит [6, 12].

В острый период заболевания у отдельных больных наблюдают признаки безжелтушного гепатита, которые проявляются в виде анорексии, тошноты, рвоты, болей в области печени, увеличения ее размера.

При отсутствии лечения и/или особенностей иммунологического ответа наступает вторая фаза болезни — поражение нервной системы и сердца. Поражение нервной системы при БЛ регистрируют: в Украине — у 17,7—26,1 %, в России — у 43—64 %, в Словении — у 24 %, в Швеции — у 16 %, в США — у 10—15 % пациентов. В 95 % случаев эта фаза протекает в виде Лайм-нейроборрелиоза. Первые признаки неврологических расстройств появляются на 3—4-й (1—18-й) неделе и объясняются диссеминацией боррелий по органам и системам [1, 6, 7].

Классическим проявлением поражения нервной системы при БЛ является менингоградикулоневрит — Баннварт-синдром (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom). Частота Баннварт-синдрома как проявления острого течения БЛ в Европе составляет 34—64 % [12].

Этот синдром характеризуется триадой признаков:

- лимфоцитарный менингит;
- краниальная или периферическая невропатия;
- радикулярная боль (чаще — цервикально-торакальный радикулит).

Наличие ограниченного поражения менингеальных оболочек и развитие менингита характерно в основном для детского возраста. Боррелиозный энцефалит имеет в большинстве случаев хроническое течение и клинически сопровождается развитием парезов, нарушением речи, координационными нарушениями, иногда могут появляться эпилептические припадки, что обусловлено раздражением определенной части мозга [3, 9, 10, 12].

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается реже и не имеет характерных признаков. Наиболее частым симптомом является нарушение проводимости по типу атриовентрикулярной блокады.

У 10 % больных развивается третья стадия БЛ. Она проявляется в виде поражения суставов — Лайм-артрит (в 5 % случаев). В 1 % случаев развивается хронический атрофический акродерматит. Такое течение инфекции объясняется хронизацией процесса [12].

БЛ диагностируют на основании эпидемиологического анамнеза (посещение леса, присасывание клеща) с учетом времени года (лето, начало осени), а также клинической картины (появление мигрирующей кольцевидной эритемы). Следует учитывать, что некоторые больные не замечают или забывают о факте укуса клеща. В этих случаях диагностическое значение имеет наличие клинических стадий болезни, а также данные лабораторных исследований. Диагноз БЛ может быть подтвержден определением специфических антител к *Borrelia burgdorferi* в крови или спинномозговой жидкости. Однако наличие IgM и/или IgG не позволяет говорить об активной инфекции, так как антитела к боррелиям могут определяться у людей, проживающих в эндемической зоне. У здоровых пациентов, вылечившихся от БЛ, даже через несколько лет часто наблюдают повышенные титры антител. Вместе с тем выработка IgM и IgG может наблюдаться при асимптомном течении заболевания. Поэтому наличие сероконверсии всегда учитывается, но не является критерием для назначения антибактериальной терапии или контроля ее эффективности. Необходимо учитывать анамнез, изменения периферической крови, неврологический статус, анализ ликвора, наличие ДНК боррелий по результатам полимеразной цепной реакции [4, 6, 8, 10, 12, 13].

В лечении БЛ важную роль играет назначение этиотропной терапии. Антибактериальные препараты показаны всем больным независимо от стадии заболевания. Большое значение имеет своевременность ее назначения. Ранняя и адекватная антибиотикотерапия, особенно в первые 10 дней болезни, значительно улучшает прогноз.

Проведено много исследований по оценке эффективности разных препаратов, длительности терапии и установлению зависимости от стадии заболевания. Наиболее эффективными в острой стадии заболевания являются цефтриаксон (1 г 2 раза в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 14 дней), цефотаксим (2 г 3 раза в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 14 дней), доксицилин (100 мг/сут в 2—3 приема *per os*). Для лечения БЛ в хронической стадии применяют эти же препараты, однако длительность терапии цефтриаксоном и цефотаксимом можно увеличить до 21 дня [3, 4, 8, 9, 11—13].

Перенесенное заболевание не дает пожизненного иммунитета, повторное заражение возможно через 4—7 лет [8, 13].

Цель работы — исследовать особенности клинических проявлений при боррелиозе (болезни Лайма); оценить роль антител к боррелиям (IgM и IgG) в диагностике БЛ для разработки предложений по повышению качества лечения БЛ.

Материалы и методы

Обследовано 36 пациентов с системным клещевым боррелиозом (23 мужчины и 13 женщин) в возрасте от 22 до 85 лет, которые в 2012 г. проходили курс стационарного лечения в инфекционном отделении Киевской городской клинической больницы № 4. Анализировали данные лабораторных (общий анализ крови и мочи, биохимические показатели крови, определяли антитела IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi* (методом Вестернблот)), и инструментальных (УЗД внутренних органов, ЭКГ) методов исследования. Учитывали заключение смежных специалистов.

Все пациенты получали антибактериальную терапию (цефтриаксон), гепатопротекторы и симптоматическое лечение.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о значительном росте заболеваемости за последние 6 лет. Так, если в 2007 г. диагностировано 6 случаев БЛ, в 2008 г. — 13, в 2009 г. — 14, в 2010 г. — 17, в 2011 г. — 19, то в 2012 г. — 36, и это только в Киевской городской клинической больнице № 4.

Годовая динамика заболеваемости БЛ характеризуется сезонностью, что связано с наибольшей активностью иксодовых клещей. В нашем исследовании наибольшая частота обращений пришлась на летне-осенние месяцы. Также зафик-

сированы случаи обращения пациентов в декабре и январе.

Среди обследованных нами пациентов мужчин было в 2 раза больше, чем женщин. Основным фактором, который их объединял, было пребывание в лесопарковой зоне. У всех пациентов БЛ была диагностирована впервые. Основным механизмом передачи — трансмиссивный путь заражения.

31 (86 %) пациент ранее отмечал укус клеща, который был изъят либо в домашних условиях самим больным, либо в медицинском учреждении с обработкой места укуса. Локализация эритемы совпала в 100 % случаев с местом присасывания клеща. Сроки появления эритемы от момента укуса составляли 3—40 дней, в среднем — 9 дней.

Однако не во всех случаях пациенты связывали начало заболевания с предшествующим укусом клеща. 14 % больных отмечали, что укуса не было. Другой возможный механизм передачи возбудителя от животных — алиментарный при употреблении в пищу термически не обработанных молочных продуктов (сырого козьего молока и других продуктов).

Основной жалобой было наличие эритемы, которая со временем увеличивалась (мигрировала) в размере (максимальный размер — 15×15 см). Два пациента жаловались на дискомфорт, чувство жжения и зуда, боли в области эритемы. Наиболее частой локализацией мигрирующей эритемы были нижние конечности (в порядке убывания — бедро, паховая складка, голень, стопа), грудная клетка (подключичная область, подмышечная линия), живот, верхние конечности (в порядке убывания — подмышечная ямка, плечо, предплечье).

У одной пациентки через 3 дня после появления первой эритемы на животе была замечена вторая меньшего размера (2×2 см) на колене, при этом отмечено повышение температуры до 39,0 °С, повышение уровня АЛТ, увеличение размера печени, по данным УЗИ, что можно связать с более тяжелым течением заболевания. У другой пациентки обнаружено 3 эритемы размером соответственно 10×15, 8×8 и 5×5 см, в дальнейшем развился лимфоцитарный менингит.

Сопутствующими жалобами у всех пациентов был общеинтоксикационный синдром: повышение температуры в основном до субфебрильных цифр (в среднем — до 37,2 °С, максимально — до 39,0 °С), общая слабость, головная боль, потливость, ломота в суставах и мышцах, першение в горле, насморк, раздражительность. Это связано с генерализацией возбудителя в крови и системным иммунным ответом.

При оценке лабораторных показателей в общем анализе крови у 13 % пациентов отмечено повышение СОЭ (14—75 мм/ч), у 16 % — уровня сегментоядерных нейтрофилов, у 16 % — лимфоцитов. При проведении печеночных проб у 4 (11 %)

пациентов зафиксировано повышение уровня АЛТ (до 95 ЕД/л), у 1 — АСТ (до 77 ЕД/л).

По данным УЗИ брюшной полости, у 13 (36 %) пациентов выявили увеличение размера печени от 1 до 3,5 см, диффузные изменения либо жировую инфильтрацию печени, наличие портальной гипертензии, гепатолиенального синдрома. У остальных пациентов патологических изменений печени не наблюдали.

Всем пациентам проводили ЭКГ-исследование. У 2 из них (41 и 52 года) имело место нарушение внутрижелудочковой проводимости, еще у 2 (56 и 65 лет) — неполная блокада ножек пучка Гиса, у 9 — диффузные дисметаболические изменения миокарда.

13 пациентам определяли антитела к *Borrelia burgdorferi*. У 8 (61 %) из них выявили IgM (на 9, 10, 11, 14, 22, 30, 36, 37-е сутки после появления первых симптомов заболевания), у 6 (46 %) — IgG (на 7, 10, 14, 22, 30, 37-е сутки). У 5 (38 %) пациентов положительными были результаты теста на наличие одновременно IgM и IgG (на 10, 14, 22, 36, 37-е сутки). У одного пациента при определении IgM и IgG результат был сомнительным (на 14-е сутки). Отрицательными результаты теста на наличие IgM и IgG были у одного больного на 33-и сутки от появления первых симптомов. У 4 (30 %) пациентов IgM на 7, 9, 17, 33-и сутки после появления эритемы не определялись. Отрицательными результаты теста на наличие IgG были у 7 (53 %) пациентов (на 9, 10, 14 (2 пациента), 17, 33, 39-е сутки).

При ретроспективном исследовании историй болезни пациентов с БЛ установлено, что все они получали цефтриаксон в дозе 1—2 г 2 раза в сутки внутримышечно. Курс лечения в среднем составил 14 дней. В некоторых случаях длительность терапии достигала 25 дней, что было связано либо с сохранением повышенной температуры у больных, либо с появлением осложнений (лимфоцитарный менингит). Во всех случаях исход был благоприятным. Все пациенты были выписаны с улучшением.

В качестве типичного примера поражения нервной системы при БЛ можно привести историю болезни 29-летней пациентки К., которая поступила 4.08.2012 г. в инфекционное отделение Киевской городской клинической больницы № 4 с жалобами на общую слабость, головную боль, двоение в глазах, головокружение, асимметрию лица. В анамнезе: 2.06.2012 г. больная отмечала укус клеща. Считает себя больной с 15.06.2012 г., когда появилась общая слабость, заметила пятно на правой голени размером 10×15 см розово-синюшного цвета. Спустя 6 дней (21.06.2012 г.) на левой голени появилось второе пятно размером 5×5 см, 22.06.2012 г. — пятно розового цвета на правом бедре. 22.06.2012 г. осмотрена инфекционистом, от госпитализации отказалась. Назначен ровамицин (3 мл 2 раза в сутки в течение 5 дней).

21.07.2012 г. появилась головная боль, двоение в глазах, 3.08.2012 г. присоединился птоз левого века, 4.08.2012 г. сгладилась левая носогубная складка. В неврологическом статусе: в сознании, ориентирована. Зрачки, D = S, птоз левого верхнего века. При взгляде вверх отстает левое глазное яблоко. Нистагма нет. Не может наморщить лоб слева. Асимметрия левой носогубной складки. Сила в мышцах сохранена, тонус не изменен, сухожильные и периостальные рефлексы D = S. Патологических стопных знаков нет. Менингеальные симптомы слабо положительные. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Исследование сыворотки крови на наличие антител к ВИЛ: отсутствуют. МРТ головного мозга: очаговых изменений и объемных образований нет. 4.08.2012 г. проведена люмбальная пункция: ликвор вытекает под незначительно повышенным давлением, прозрачный, бесцветный. После пункции состояние больной не изменилось. 21.08.2012 г. проведена повторная люмбальная пункция: ликвор бесцветный, прозрачный, белок — 0,165 г/л, лимфоциты — 10—12 в поле зрения. 7.08.2012 г. выполнен тест на наличие IgM к *Borrelia burgdorferi*: результат положительный, IgG к *Borrelia burgdorferi*: результат положительный. Установлен диагноз: Системный клещевой боррелиоз, эритематозная форма. Острый менингоэнцефалит. Неврит левого лицевого нерва. В качестве антибактериальной терапии назначен цефтриаксон в дозе 2 г 2 раза в сутки внутривенно. 28.08.2012 г. пациентка с улучшением выписана домой.

Выводы

Заболеваемость БЛ значительно возросла за последние 6 лет (в 6 раз по сравнению с 2007 г.) по показателям госпитализации пациентов в инфекционное отделение Киевской городской клинической больницы № 4.

БЛ имеет фазность заболевания (появлению патогномичной мигрирующей эритемы предшествуют или сопровождают ее общеинтоксикационные симптомы, которые также могут сопровождаться развитием безжелтушного гепатита и другими кожными симптомами; развитие второй фазы заболевания характеризуется развитием серозного менингита, поражением черепных нервов (чаще всего — VII пары), менингоорадикулита (Баннварт-синдром); третья стадия проявляется в виде хронического Лайм-артрита и/или хронического атрофического акродерматита). Наличие в анамнезе характерного чередования фаз помогает в диагностике БЛ.

Важно учитывать наличие или отсутствие IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi*. Однако наличие IgM и/или IgG не позволяет говорить об активной инфекции. Появление IgM и IgG может наблюдаться при асимптомном течении заболевания. Поэтому наличие

сероконверсії завжди учитують, але це не являється критерієм для призначення антибактеріальної терапії або контролю її ефективності. В лабораторній діагностиці необхідно учити підвищення титрів антител і наявність ДНК боррелії при полімеразній ланцюговій реакції.

Головним напрямком в лікуванні БЛ є антибактеріальна терапія (цефтріаксон, цефотаксим, доксицилін). Доводиться лікування в гострій стадії захворювання становить 14 днів, при лікуванні хронічної стадії (2-ї і 3-ї фази БЛ) курс продовжують до 21 дня.

Література

1. Бациора А.В. Проблема Лайм-борреліозу в практиці клініциста // Клін. іммунол. Аллергол. Инфектол.— 2011.— № 4.— С. 17—26.
2. Возіанова Ж.І. Хвороба Лайма // Інфекційні і паразитарні хвороби. — К.: Здоров'я, 2002. — Т. 2.— С. 201—215.
3. Зинчук А.Н. Нейроборреліоз в західному регіоні України: поширеність і клініко-патогенетичні особливості // Укр. мед. альманах.— 2009.— Т. 12, № 2.— С. 74—75.
4. Мар'єнко Л., Матвієнко Ю. Неврологічні прояви лайм-борреліозу // Медицина світу.— Вид-во Мс, 2012.— С. 4—7.
5. Мухарська Л.М. Методичні рекомендації з епідеміології, діагностики та профілактики іксодового кліщового борреліозу в Україні // Наказ МОЗ України від 16.05.2005.— № 218.
6. Berghoff W. Symptomatik der Lyme-Borreliose und der Lyme-Neuroborreliose // Neurologie.— 2009.— S. 1—10.
7. Brian A. Fallon Die neuropsychiatrischen Manifestationen der Lyme-Borreliose // Psychiatric Quarterly.— 1992.— Vol. 63, N 1.— P. 1—13.
8. Diener H.C., Weimar C. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie // 4. überarbeitete Auflage.— Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008.— S. 654.
9. Dotevall L., Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis // Clin. Infect. Dis.— 1999.— P. 569—574.
10. Halperin J. Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease) // Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology.— 1996.— P. 619—627.
11. Hassler D. Phasengerechte Therapie der Lyme-Borreliose // Das Chemotherapie J.— 2006.— Heft 4.— S. 106—111.
12. Rauer S. Neuroborreliose // Leitlinien der DGN.— 2008.— S. 1—10.
13. Rudiger von Baehr Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose // Deutsche Borreliose-Gesellschaft.— 2011.— S. 1—39.

М.Г. МАТЮШКО, А.О. ЖУЛІДОВА, Н.В. РАЛЕЦЬ

Хвороба Лайма набирає обертів

Мета — вивчити особливості клінічних виявів борреліозу (хвороби Лайма (ХЛ)); оцінити роль антитіл до боррелій (IgM та IgG) у діагностиці борреліозу для розроблення пропозицій щодо підвищення якості лікування ХЛ.

Матеріали і методи. Обстежено 36 пацієнтів із системним кліщовим борреліозом. Проаналізовано клінічні вияви, зміни лабораторних показників. Визначено антитіла до боррелій (IgM та IgG) у різні строки. За допомогою інструментальних методів (ЕКГ, УЗД) досліджено органи-мішені при ХЛ. Вивчено ефективність антибактеріальної терапії. Проаналізовано випадок гострого менінгіту в межах системного борреліозу.

Результати. Захворюваність на ХЛ у КМКЛ № 4 у 2012 р. була майже вдвічі вища порівняно з 2011 роком (36 і 19 випадків відповідно). У 100 % випадків локалізація еритеми, що мігрує, збігалася з місцем укусу кліща. Усі пацієнти скаржилися на супутні загальноінтоксикаційні симптоми. 13 пацієнтам проведено визначення наявності IgM і IgG до *Borrelia burgdorferi*. У 8 (61 %) з них виявлено IgM (на 9, 10, 11, 14, 22, 30, 36, 37-му добу після появи перших симптомів захворювання) і у 6 (46 %) — IgG (на 7, 10, 14, 22, 30, 37-му добу). У 5 (38 %) пацієнтів були позитивними результати тесту на наявність одночасно IgM і IgG (на 10, 14, 22, 36, 37-му добу). В одного пацієнта при визначенні IgM і IgG результат був сумнівним (на 14-ту добу). Негативними результати тесту на наявність IgM і IgG були в 1 хворого на 33-тю добу від появи перших симптомів. У 4 (30 %) пацієнтів IgM на 7, 9, 17, 33-тю добу після появи еритеми не визначалися. Негативними результати тесту на наявність IgG були у 7 (53 %) пацієнтів (на 9, 10, 14 (2 пацієнти), 17, 33, 39-ту добу). 38 % пацієнтів, за даними УЗД черевної порожнини, мали збільшену печінку (від 1,0 до 3,5 см), дифузні зміни. Підвищення рівня АЛТ відзначено в 11 % пацієнтів, АСТ — у 3 %. Усі пацієнти пройшли курс лікування цефтріаксоном у дозі 1 г двічі на добу внутрішньом'язово. Тривалість лікування у середньому становила 14 днів. В усіх випадках наслідок був сприятливим.

Висновки. Захворюваність на ХЛ по КМКЛ № 4 значно зросла за останніх 6 років (у 6 разів порівняно з 2007 р.). Наявність в анамнезі чергування фаз допомагає в діагностиці ХЛ. Важливо враховувати наявність або відсутність IgM і IgG до *Borrelia burgdorferi*. Основний метод діагностики ХЛ — полімеразна ланцюгова реакція. Головний напрям у лікуванні ХЛ — антибактеріальна терапія (цефтріаксон, цефотаксим, доксицилін).

Ключові слова: системний борреліоз, нейроборреліоз, хвороба Лайма, еритема, що мігрує, менінгіт.

N.G. MATYUSHKO, A.A. ZHULIDOVA, N.V. RALETS

Lyme disease gathers pace

Objective – to investigate the features of the borreliosis clinical manifestations (Lyme disease (LD), to estimate the importance of *Borrelia* antibodies (IgM and G) in the diagnostics of borreliosis to develop proposals of the treatment LD quality improving.

Methods and subjects. 36 patients with systemic tick borreliosis were examined. Clinical manifestations, changes in laboratory parameters, including the determination of antibodies to borrelia (IgM and IgG) at different times, were defined. Instrumental methods (ECG, ultrasound) were applied to examine different organs, that are targets for LD. Antibacterial therapy effectiveness was considered. The case of the acute meningitis during systemic borreliosis was analyzed.

Results. The incidence of Lyme disease in 2012 has doubled compared with 2011 year in City Clinical Hospital № 4, Kyiv (36 and 19 cases respectively). The erythema migrans match with the localization of tick bite in 100 % cases. All patients had general symptoms of intoxication. 13 patients underwent the test for the detection of IgM and IgG to *Borrelia burgdorferi*. While determining IgM and IgG to *Borrelia* 8 patients (61 %) (the analysis was conducted on 9, 10, 11, 14, 22, 30, 36, 37 day after the first symptoms of the disease) and 6 patients (46 %) had positive IgG test (the analysis was conducted on 7, 10, 14, 22, 30, 37 day after first symptoms). 5 patients (38 %) had positive results of IgG and IgM tests (on 10, 14, 22, 36, 37 days). One patient demonstrated ambiguous results for IgG and IgM tests (on 14 day). Negative results of IgG and IgM tests were determined in 1 patients on 33 day since first symptoms. 4 patients (30 %) didn't have analysis on IgG and IgM on 7, 9, 17, 33 day after erythema appeared. Negative IgG analysis were in 53 % cases (7 patients) (on 9, 10, 14 (2 patients), 17, 33, 39 days). 38 % patients had enlarged liver from 1 to 3,5 cm, diffuse changes in the liver; 11 % (4 patients) patients had increased level of ALAT, 3 % (1 patient) had increased level of AsAT. All patients underwent the course of treatment with ceftriaxone at a dose 1 g 2 times a day intramuscular injections. The course of treatment was about 14 days. The favorable outcome was in 100 % cases.

Conclusions. LD morbidity has significantly increased during the past 6 years (6 times compared to 2007) in City Clinical Hospital № 4, Kyiv. LD has specific phases. Phases alternation in anamnesis helps in the diagnostics of LD. It is important to consider the presence or absence of IgM and G to *Borrelia burgdorferi*. However, PCR is the determining method of the LD diagnostics. The main direction of the LD treatment is antibiotic therapy: ceftriaxone, cefotaxime, doxycycline.

Key words: systemic borreliosis, neuroborreliosis, Lyme disease, erythema migrant, meningitis.



А.В. ГАРНИЦЬКА, Б.М. МАНЬКОВСЬКИЙ

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

Ефективність впливу терапії комплексним вітамінним препаратом Нейрорубін на перебіг діабетичної нейропатії

Найчастіше ускладнення цукрового діабету обох типів — діабетична полінейропатія (ДПНП). У лікуванні ДПНП патогенетично обґрунтовано використання вітамінів групи В завдяки їхній специфічній нейротропній дії. Наше дослідження довело, що після повного курсу лікування препаратами комплексу вітамінів групи В достовірно поліпшилася чутливість усіх досліджуваних периферійних волокон. Також відзначено зниження кількості балів за шкалами неврологічних порушень NSS та NDS та відповідне збільшення діагностованої нейропатії легкого ступеня. Можна стверджувати, що використання препарату Нейрорубін значно підвищує чутливість нервових волокон, як мієлінізованих (А β та А δ), так і немієлінізованих (С).

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична полінейропатія, нейрометрія, поріг сприйняття струму, вітаміни групи В.

Найчастіше ускладнення, яке трапляється при цукровому діабеті (ЦД) обох типів, — діабетична полінейропатія (ДПНП). За результатами великого дослідження EURODIAB IDDM, частота ДПНП серед хворих на ЦД становить 36,6 % [9]. Численними дослідженнями встановлено, що при початковій маніфестації ЦД у 3,5—6,1 % пацієнтів уже є ознаки ДПНП [2]. Через 5 років від початку захворювання їх виявляють у 12,5—14,5 % хворих на ЦД, через 10 років — у 20—25 %, через 15 років — у 23—27 %, через 25 років — у 55—65 %.

За останніми даними, частота виникнення ДПНП у пацієнтів із ЦД прогресивно зростає у міру збільшення і тривалості гіперглікемії, межі коливань становлять від 8 до 100 %, що зумовлено використанням різних критеріїв її діагностики. Нейропатія різко знижує якість життя та погіршує прогноз пацієнтів із ЦД: у 50—75 % випадків вона є причиною нетравматичних ампутацій кінцівок, а також призводить до ранньої інвалідизації [7]. Лікування таких хворих — спільне завдання невропатологів, ендокринологів, терапевтів і сімейних лікарів. Головним пріоритетом у профілактиці та лікуванні ДПНП має бути суворе контролювання глі-

кемії у пацієнтів із ЦД, оскільки саме рівень глюкози в крові і тканинах визначає прогноз та ймовірність розвитку діабетичних ускладнень. Окрім боротьби з гіперглікемією, багато авторів бачать перспективи в лікуванні ДПНП у проведенні профілактичного лікування, спрямованого на поліпшення метаболізму нервової тканини [3]. В сучасному арсеналі лікаря наявні ефективні засоби для додаткового впливу на патогенетичні вияви і симптоми ДПНП. Це препарати α -ліпоєвої кислоти, нейротропні вітаміни та засоби, які зменшують вияви больового синдрому [1, 2].

У лікуванні ДПНП патогенетично обґрунтовано використання вітамінів групи В завдяки їхній специфічній нейротропній дії. Ці вітаміни широко призначають як метаболічну терапію з метою поліпшення функції периферійних вегетативних нервових волокон, уповільнення прогресування ускладнень і зменшення інтенсивності больового синдрому [8, 10].

У корекції порушень обміну, які виникають при ЦД, важливу роль відіграє анаболічна функція нейротропного вітаміну — ціанокобаламіну (В₁₂) [4]. Для лікування ДПНП найбільше значення має

властивість вітаміну В₁₂ відновлювати структуру мієлінової оболонки та зменшувати нейрогенний біль. У лікуванні полінейропатій можливе використання як кожного з нейротропних вітамінів окремо, так і їх комплексів [5, 6].

Мета роботи — вивчити вплив комплексу вітамінів групи В на перебіг ДПНП та функціональний стан нервових волокон у хворих на ЦД.

Матеріали і методи

У дослідження залучено 25 пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу, з наявністю ДПНП. Серед них переважали жінки — 17 (68 %). Середній вік становив (59 ± 15) років. Середній показник глікемії натще — (8,46 ± 1,8) ммоль/л.

Виражену нейропатію, за даними нейрометрії, діагностовано у 7 (28 %) пацієнтів, ДПНП середньої тяжкості — у 16 (64 %), гіперестезію (підвищену чутливість) — у 2 (8 %).

Залежно від тривалості ЦД хворих розподілено на групи: з тривалістю ЦД до 5 років — 7 (28 %) хворих, 5—10 років — 12 (48 %), понад 10 років — 6 (24 %) хворих.

Як цукрознижувальну терапію 20 пацієнтів приймали пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП), 4 — інсулінотерапію, 1 пацієнт із ЦД легкого ступеня дотримувався дієтотерапії.

Для оцінки ступеня тяжкості ДПНП та оцінки ефективності лікування комплексом вітамінів групи В проведено обстеження хворих із застосуванням об'єктивного метода діагностики — нейрометрії та неврологічних шкал NSS (Neurological Symptoms Score) і NDS (Neuropathy Disability Score). Під час нейрометрії використовують три різні частоти електричного струму, що дає змогу провести тестування різних нервових волокон: 2000 Гц — для стимуляції товстих мієлінізованих волокон Аβ, 250 Гц — для стимуляції тонких мієлінізованих волокон Аδ, 5 Гц — для стимуляції тонких немієлінізованих волокон С. Обстеження проводили тричі: до лікування, після ін'єкцій комплексу вітамінів групи В (курс з 15 ін'єкцій Нейрорубіну внутрішньом'язово) та після повного курсу таблетованої форми (пероральний прийом Нейрорубін-Форте Лактаб протягом 6 тиж по 1 таблетці двічі на добу).

Препарат Нейрорубін містить 100 мг тіаміну, 100 мг піридоксину, 1000 мкг ціанкобаламіну, Нейрорубін-Форте Лактаб — 200 мг тіаміну, 50 мг піридоксину, 1000 мкг ціанкобаламіну. Препарат Нейрорубін для відновлення структури мієлінової оболонки, поліпшення нервової провідності та зменшення нейрогенного болю ми обрали завдяки високому вмісту ціанкобаламіну в обох формах випуску.

Статистичну обробку проводили після створення бази даних у системі Microsoft Excel. Порівняння порогу сприйняття струму (ПСС) кожного чутливого волокна в різних групах пацієнтів проводили за допомогою парного двовибіркового t-тесту. Розбіж-

ності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Показник статистичної достовірності різниці p (при використанні тесту Фішера — загальноприйнятого статистичного тесту для порівняння відносних величин) використовували при порівнянні частоти виявлення нейропатії (за шкалою NSS) легкого та середнього ступеня тяжкості на різних етапах лікування.

Результати та обговорення

На рис. 1 наведено результати вимірювання ПСС різних чутливих волокон у групі хворих на ЦД.

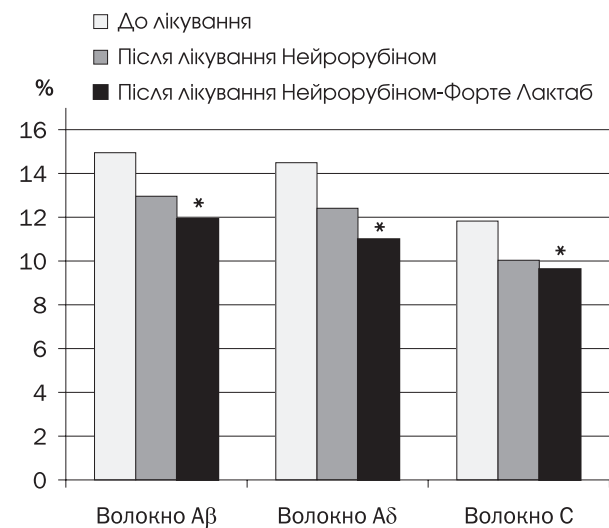
Після повного курсу лікування препаратами комплексу вітамінів групи В поліпшилася чутливість усіх досліджуваних периферійних волокон порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$).

Пацієнтів обстежили за допомогою спеціальних шкал неврологічних порушень — NSS та NDS, які оцінюють рефлекси, вібраційну, больову, тактильну і температурну чутливість. Оцінку до 5 балів за шкалою NSS розцінювали як легкий ступінь ДПНП, від 5 до 10 балів — як середній ступінь вияву ДПНП, понад 10 балів — як тяжку форму ДПНП. За шкалою NDS оцінка 0—4 бали означала норму, 5—13 балів — нейропатію середньої тяжкості, 14—28 балів — виражену нейропатію.

У таблиці наведено результати оцінки чутливості за шкалами NSS та NDS.

Після лікування встановлено зниження суми балів за шкалою NSS ($p < 0,05$), що відповідає поліпшенню чутливості та зменшенню виявів ДПНП після повного курсу лікування вітамінами групи В.

У хворих до лікування діагностовано нейропатію легкого та середнього ступеня тяжкості за шкалою NSS. Після проведеного лікування співвідно-



* Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

Рис. 1. Середні значення ПСС різних чутливих волокон у групі хворих на ЦД у різні періоди лікування

Т а б л и ц я

Середні показники чутливості за неврологічними шкалами NSS та NDS у різні періоди лікування, бали

| Шкала | До лікування | Після лікування Нейрорубіном | Після лікування Нейрорубіном-Форте Лактаб |
|-------|--------------|------------------------------|---|
| NSS | 3,62 ± 1,72 | 2,00 ± 1,11* | 1,54 ± 1,22* |
| NDS | 5,48 ± 3,12 | 5,25 ± 6,7 | 4,12 ± 2,05 |

* Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

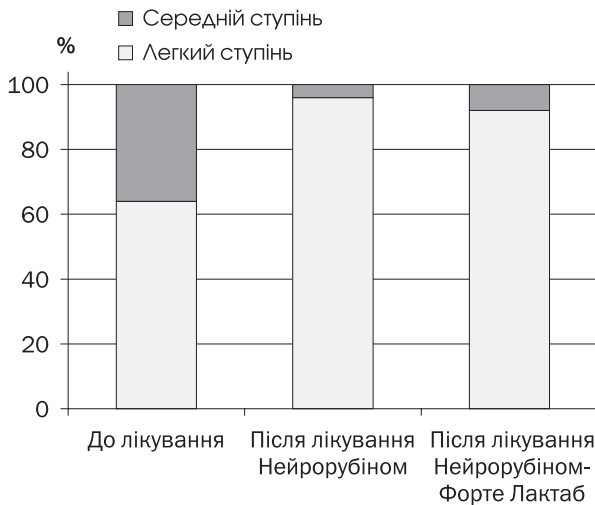


Рис. 2. Частота виявлення нейропатії різного ступеня тяжкості за шкалою NSS на різних етапах лікування

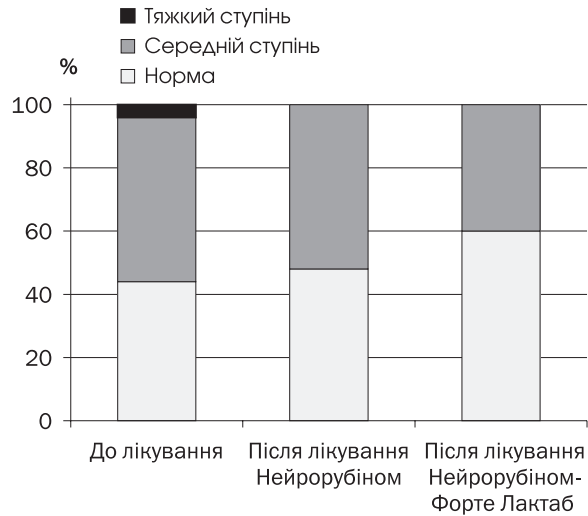


Рис. 3. Частота виявлення нейропатії різного ступеня тяжкості за шкалою NDS на різних етапах лікування

шення хворих з нейропатією середнього та легкого ступеня тяжкості змінилося (рис. 2).

Нами проведено статистичний аналіз (тест Фішера) вірогідності різниці щодо частоти виявлення нейропатії (за шкалою NSS) легкого та середнього ступеня тяжкості на різних етапах лікування. Після введення препарату ін'єкційно та після повного курсу лікування збільшилася частота легкого ступеня ДПНП ($p < 0,05$).

На рис. 3 наведено дані щодо частоти виявлення хворих з нейропатією легкого, середнього і важкого ступеня за шкалою NDS у динаміці лікування.

Результати терапії, які оцінювали за шкалами NSS та NDS, показали, що у пацієнтів вже через 2 тиж лікування (після введення препарату ін'єкційно) вірогідно поліпшилася чутливість нижніх кінцівок. Після повного курсу лікування кількість хворих з нейропатією легкого ступеня тяжкості значно зросла.

Висновки

Таким чином, використання препарату Нейрорубін значно підвищує чутливість нервових воло-

кон як мієлінізованих (A δ та A β), так і немієлінізованих (C). Наявність двох лікарських форм препарату сприяє пролонгації та закріпленню лікувального ефекту.

Результати проведених нами клінічних досліджень дали змогу розробити алгоритм використання препаратів Нейрорубін та Нейрорубін-Форте Лактаб. На початковому етапі лікування ДПНП для досягнення швидкого терапевтичного ефекту рекомендовано провести курс із 15 ін'єкцій Нейрорубіну з переходом на пероральний прийом Нейрорубіну-Форте Лактаб по 1 таблетці двічі на добу протягом 6 тиж, що дає змогу посилити та пролонгувати терапевтичний ефект.

Препарат Нейрорубін має добру переносність та очікуваний клінічний ефект. Препарату належить важливе місце в комплексному лікуванні ДПНП.

Таким чином, призначення препаратів комплексу вітамінів групи В хворим на ЦД як лікувального засобу та засобу для профілактики розвитку пізніх ускладнень є обґрунтованим.

Література

1. Бреговский В.Б. Болевые формы диабетической полиневропатии нижних конечностей: современные представления и возможности лечения (обзор литературы) // Боль.— 2008.— № 1 (18).— С. 29—34.
2. Воробьева О.В. Полинейропатии. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полинейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями // Consilium-medicum.— 2006.— № 8.— С. 2.
3. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами: Метод. рекомендации.— М.: ИД Медпрактика-М, 2004.— 36 с.
4. Зиновьева О.Е. Роль нейротропных витаминов в патогенетической терапии диабетической невропатии // Consilium Medicum.— 2009.— № 12.— С. 43—47.
5. Котов С.В., Калинин И.Г., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия.— М.: Медицина, 2000.— 232 с.
6. Манушарова Р.А., Черкезов Д.І. Рациональне лікування діабетичної нейропатії.— 2008.— № 23.
7. Мкртумян А.Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений // РМЖ.— 2002.— № 10.— С. 17.
8. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полиневропатией. Эффект антиоксидантной терапии // Бюлл. exper. биол. и мед.— 2000.— № 10.— С. 437—442.
9. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю. Застосування габапентину у хворих на цукровий діабет, ускладнений полінейропатіями // Міжнар. ендокринолог. журн.— 2010.— № 1 (25).— С. 21—28.
10. Vinik A.I. Advances in diabetes for the millennium: new treatments for diabetic neuropathies // Med. Gen. Med.— 2004.— N 6 (suppl. 3).— P. 13.

А.В. ГАРНИЦКАЯ, Б.М. МАНЬКОВСКИЙ

Эффективность влияния терапии комплексным витаминным препаратом Нейрорубин на ход диабетической нейропатии

Наиболее частое осложнение сахарного диабета обоих типов — диабетическая полинейропатия (ДПНП). В лечении ДПНП патогенетически обосновано использование витаминов группы В благодаря их специфическому нейротропному действию. Наше исследование доказало, что после полного курса лечения препаратами комплекса витаминов группы В достоверно улучшилась чувствительность всех исследуемых периферических волокон. Также отмечено снижение количества баллов по шкалам неврологических нарушений NSS и NDS и соответствующее увеличение диагностированной нейропатии легкой степени. Можно утверждать, что использование препарата Нейрорубин значительно повышает чувствительность нервных волокон, как миелинизированных (Аβ и Аδ), так и немиелинизированных (С).

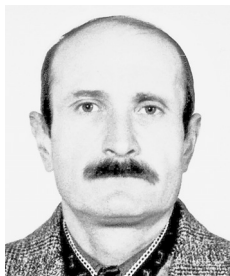
Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, нейрометрия, порог восприятия тока, витамины группы В.

A.V. GARNYTSKA, B.M. MANKOVSKYI

Efficacy of Neurorubin complex vitamin therapy on diabetic neuropathy

The most frequent complication of diabetes mellitus of both types is diabetic polyneuropathy (DPN). The administration of vitamins group B for DPN is pathogenetically reasonable due to its specific neurotropic action. Our research evidenced the improvement of all peripheral fibers sensitivity after the treatment with vitamins B complex. The decreasing of indexes according to neurological impairments scales NSS and NDS was observed. The improvement of mild neuropathy diagnostics was also noticed. The administration of *Neurorubin* significantly increases myelinated (Aβ and Aδ) as well as nonmyelinated (C) nerve fibers sensitivity.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, neurometry, the perception current threshold, vitamins group B. □



С.Г. БУРЧИНСКИЙ

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

Препараты валерианы в фармакотерапии инсомний: новые подходы, новые возможности

Рассмотрены современные подходы к фармакотерапии инсомний, требования к оптимальному снотворному средству и недостатки имеющихся препаратов-гипнотиков. Освещены возможности и преимущества лекарственных средств растительного происхождения с сочетанием снотворного и седативного действия. Особое внимание уделено анализу механизмов действия и сфере клинического применения нового комбинированного препарата на основе экстрактов валерианы и мяты — Меновалена. Обоснована целесообразность применения препарата при нарушениях сна различного генеза как эффективной и безопасной альтернативы снотворным средствам химической природы.

Ключевые слова: нарушения сна, снотворные средства, препараты валерианы.

Нарушения сна являются одной из кардинальных проблем современной медицины. Постоянное ускорение темпа жизни, стрессовые состояния, информационные перегрузки, увеличение частоты развития психосоматических и невротических расстройств — все эти факторы, являющиеся неизбежными спутниками жизни в развитых странах, непосредственно способствуют возникновению различных проблем, связанных с качеством сна. Прогрессируя и закрепляясь, нарушения сна ведут к невротизации личности, развитию депрессивных состояний и практически во всех случаях — к нарушениям работоспособности, трудовой активности и социальной функции.

В настоящее время в развитых странах расстройствами сна или инсомнией страдает 30—45 % населения, а 95 % людей в течение жизни имели проблемы со сном [1, 6, 14]. При этом только у 9—15 % людей нарушения сна становятся клинической проблемой [6]. Однако и эти цифры свидетельствуют об исключительной распространенности и социальной значимости проблемы инсомний. Кроме того, никакая статистика не в силах отразить роль нарушений сна в последующем развитии психосоматических заболеваний, депрессий и других

актуальных форм патологии. Поэтому адекватное лечение нарушений сна сегодня является одной из ведущих проблем клинической медицины.

Инсомнии — один из ведущих симптомокомплексов, сопровождающих возникновение и развитие различных форм патологии как невротической, так и психосоматической и органической природы [4]. При неврозах нарушения сна можно рассматривать как облигатное проявление клинической картины заболевания и одновременно как важнейший механизм его прогрессирования [7]. Инсомнии при психосоматических заболеваниях также играют важную роль в их патогенезе, а при многих формах патологии органического характера, являясь одним из наиболее тяжело психологически переносимых симптомов, создают неблагоприятный эмоциональный фон, не способствующий успешному лечению и, по сути, усугубляющий течение основного заболевания.

Важно подчеркнуть, что нарушения сна при упомянутых формах патологии тесно связаны (как нейрохимически, так и клинически) с проявлениями психоэмоционального дисбаланса — проявлениями раздражительности, повышенной возбудимости, психастении, напряженности, беспокой-

ства, перепадами настроєння і т. д. Поєтому представляється цілесобразним говорити о корекції інсомній при неврозах і психосоматикє в комплексє с необхідністю нормалізації всего психоемоціонального фона у таких пацієнтів, то єсть, путем досягнення соєтанного снотворного і седативного діявья.

В лєчєнні інсомній в настєйщее время вєдущєє мєсто принаєлєжит фармакотєрапії. Сєгодня в мирє околє 3% людєй постєянно, а 25—29% — пєриодичєски приймають снотворнєє срдєства, причєм частота их употрєблєня увєличиваєтєя с возростом [8, 9]. В настєйщее время снотворнєє срдєства или гипнотики остаються одної из найбільє проблемних с практичєской точки зрєня групп нєйрофармакологичєских срдєств в силу рєдєа причин:

а) недостаточная разработанность номенклатуры данных препаратов в мировой клинической практике по сравнению с другими нейротропными средствами;

б) наличие значительного количества побочных эффектов у многих средств, традиционно применяющихся в качестве снотворных (бензодиазепины, гистаминергические средства, в определенной степени — снотворные средства «нового поколения» — Z-препараты);

в) отсутствие четких критериев выбора того или иного снотворного средства у конкретного пациента.

В итоге, методология применения гипнотиков остается слабо разработанной, а их практическое назначение нередко происходит эмпирически, без должного учета механизмов действия, особенностей клинико-фармакологических эффектов и возможного побочного действия.

В качестве критериев «идеального снотворного», как правило, выделяют следующие:

1) способность достаточно быстро вызывать сон, близкий к физиологическому, без нарушений его структуры и ночных пробуждений;

2) сохранение бодрости и хорошего самочувствия в течение дня (отсутствие постсомнического синдрома);

3) отсутствие сопутствующих соматогенных и психогенных эффектов;

4) отсутствие перекрестной токсичности и клинически значимых взаимодействий с другими препаратами;

5) отсутствие риска развития привыкания, зависимости и передозировки.

В лєчєнні інсомній в рамках неврозов і психосоматичєской патології слєдует видєлєть єще один критєрий, а именовано возмєжностє корекції с помощью гипнотика сопутствующєго психоемоціонального дисбаланса, что позволяет избєжать неоправданной полипрагмазии и повысить экономическую доступность лєчєня вслєдствие отсутствия необходимости дополнительного назначения седативных срдєств.

При анализе особенностей фармакологических эффектов и клинического действия многих популярных снотворных средств установлено, что большинство из них не могут считаться оптимальным инструментом коррекции инсомний в силу следующих обстоятельств. Бензодиазепины, наиболее известные из средств, используемых в качестве снотворных, не лишены существенных недостатков, связанных с наличием таких клинических эффектов, как мышечная слабость, вялость, слабость, чувство оглушенности, и, наконец, выраженного транквилизирующего действия, что может быть желательным в определенных ситуациях у больных с тревожным или тревожно-фобическим синдромом в рамках неврозов или психосоматических заболеваний, но не при наличии психоэмоциональных расстройств без явлений клинически выраженной тревоги. В результате ослабляется социальная активность (то есть ухудшается самочувствие и дневная работоспособность), память, серьезно затрудняется, например, управление транспортом, операторская деятельность и т. д. При достаточно длительном приеме бензодиазепинов может развиваться привыкание (психологическое и физическое) к препаратам, стремление к постоянному повышению дозы, что чревато риском развития лекарственной зависимости. В большей степени отмеченные недостатки свойственны классическим препаратам бензодиазепинов первого и второго поколений (хлордиазепоксид, сибазон, феназепам, нитразепам), в меньшей — препаратам «нового поколения» (флунитразепам, мидазолам, бротизолам, триазолам, альпразолам и др.).

Популярное снотворное средство из группы этаноламинов — доксиламин — обладает достаточно благоприятными свойствами как гипнотик (быстрое засыпание, отсутствие влияния на структуру сна), но за счет своих центральных гистамино- и холиноблокирующих свойств также в известной мере проявляет постсомническое действие. Кроме того, доксиламин может вызывать сухость во рту, запоры, нарушения аккомодации и другие нежелательные антихолинергические эффекты.

Новым шагом в развитии фармакологии снотворных средств стало внедрение в практику производных циклопирролона и, в частности, зопиклона — родоначальника снотворных средств «нового поколения» — Z-препаратов. Важными свойствами упомянутого средства являются быстрота эффекта, отсутствие влияния на структуру сна и «постсомнического синдрома». В то же время прием зопиклона в ряде случаев связан с отрицательными субъективными ощущениями — слабостью, подавленным настроением, металлическим или горьким вкусом во рту, иногда — с тошнотой и рвотой, а также с определенным риском развития привыкания и зависимости, что ограничивает перспективы его применения у рассматриваемой категории лиц.

Последний из появившихся в отечественной практике Z-препаратов — залеплон — оптимально сочетает максимальную быстроту действия, отсутствие влияния на структуру сна и практически полное отсутствие постсомнического синдрома. Однако кратковременность действия данного средства (до 4 ч) ограничивает сферу его применения только лицами, испытывающими проблемы с засыпанием, поскольку при весьма частых формах инсомнии (особенно в пожилом и старческом возрасте), связанных с частыми ночными пробуждениями и/или ранними утренними пробуждениями, прием залеплона не показан ввиду его неэффективности [2].

Z-препараты не обладают каким-либо самостоятельно выраженным седативным действием, что вынуждает у упомянутой категории лиц дополнительно назначать препараты соответствующего типа действия, что повышает риск развития побочных эффектов и удорожает стоимость лечения.

В связи с вышеизложенным особый интерес представляет наметившаяся в последнее время тенденция к расширению сферы применения широко известных средств, обладающих сочетанным снотворным и седативным эффектами, на основе новых достижений фармакологии, клинической фармации и современных производственных технологий. Речь идет о комбинированных препаратах на основе валерианы.

Валериана — одно из древнейших лекарственных средств. Однако современный этап изучения эффектов валерианы начался с эпохи развития нейрофармакологии как науки в целом — с 50—1960-х. Оказалось, что это растение содержит свыше 120 химических компонентов, среди которых важнейшими с клинической точки зрения являются эфирные масла, валепотриаты, аминокислоты, соли органических кислот, фенольные соединения, алкалоиды и др. [6, 11, 13]. Эти соединения определяют многообразие клинико-фармакологических эффектов препаратов валерианы — седативного, снотворного, вегетостабилизирующего, спазмолитического, антиаритмического и т. д. [3].

Снотворное действие в целом занимает важное место в структуре упомянутых эффектов и может рассматриваться, наряду с седативным, как одно из важнейших свойств препаратов валерианы. Вместе с тем, сегодня, по данным отчета Европейского медицинского агентства (ЕМЕА), традиционные монопрепараты валерианы (настояйка и сухой экстракт в таблетках) не отвечают современным стандартам эффективности в связи с длительностью и несовершенством технологического процесса, нестабильностью содержания основных биологически активных компонентов валерианы в конечном продукте [12]. В частности, при применении традиционных препаратов валерианы снотворный эффект во многих случаях оказывается слабо либо недостаточно выраженным, трудно-

прогнозируемым с точки зрения достижения оптимального гипнотического действия, часто развивается только через несколько дней приема препарата, что совершенно неприемлемо для снотворного средства, подразумевающего достижение достаточно быстрого эффекта однократной дозы.

В связи с этим особого внимания заслуживают комбинированные препараты валерианы, полученные с использованием новейших фармацевтических технологий экстрагирования активных веществ и, соответственно, обладающие максимальным фармакотерапевтическим потенциалом. На фармацевтическом рынке Украины такие средства представлены отечественным препаратом производства ПАТ НВЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод» (Киев) Меновален. Технология его получения является инновационной и полностью соответствует критериям ЕМЕА.

Благодаря уникальному методу липофильной экстракции, применяемому при получении Меновалена, достигается возможность максимальной концентрации в составе данного препарата именно тех биологически активных компонентов валерианы (валепотриаты, сесквитерпены, алкалоиды), которые непосредственно влияют на основные механизмы развития инсомний, а именно:

- активация ГАМК-эргической нейромедиации (повышение высвобождения и торможение обратного захвата ГАМК) [16, 18];
- стимуляция тормозных аденозиновых рецепторов [19];
- активация синтеза мелатонина [17].

Таким образом, механизмы действия валерианы на ЦНС существенно шире и многообразнее, чем многих известных нейротропных средств химической природы. Особый интерес представляет возможность с помощью Меновалена осуществить направленную активацию синтеза мелатонина — основного регулятора циркадных ритмов и цикла сон — бодрствование в организме, то есть механизма, не свойственного ни одному (кроме препаратов мелатонина) из известных сегодня снотворных средств.

Таким образом, наличие в составе Меновалена высокой концентрации специфических нейротропных соединений, получаемых из корня валерианы, позволяет существенно расширить представление о препаратах валерианы как о потенциальных высокоэффективных гипнотиках.

С целью дальнейшего усиления снотворных эффектов соединений валерианы и расширения клинико-фармакологических возможностей данного препарата в состав Меновалена введены компоненты, получаемые путем липофильной экстракции из листьев мяты перечной.

Мята выгодно дополняет эффекты валерианы, обладая самостоятельными седативным, снотворным и мягким анальгезирующим эффектами, реа-

лизуемыми через активацию ГАМК-эргической медиации и модуляцию активности холин- и моноаминергических процессов в ЦНС, что позволяет использовать препараты мяты в лечении нарушений сна при различных болевых синдромах и с целью усиления действия анальгетиков. За счет входящего в ее состав ментола мята проявляет выраженное спазмолитическое действие в отношении коронарных и мозговых сосудов, гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей, что позволяет реализовать одновременно снотворное, седативное и вегетостабилизирующее действие, что весьма ценно при нарушениях сна при различных формах психосоматической патологии.

Таким образом, в целом Меновален оказывает следующие выраженные клинические эффекты:

- 1) снотворный;
- 2) седативный;
- 3) вегетостабилизирующий;
- 4) спазмолитический;
- 5) анальгетический.

Ценность подобного комплексного действия заключается в том, что, во-первых, сопутствующие эффекты непосредственно углубляют и усиливают его гипнотическое действие, а во-вторых, устраняется неблагоприятный психологический фон, вызванный стрессорным воздействием, то есть действие Меновалена оказывается существенно шире собственно снотворного эффекта. В итоге отпадает необходимость в назначении других препаратов седативного и вегетостабилизирующего действия, являющихся необходимым дополнением к «чистым» снотворным препаратам при инсомнии стрессогенного или невротического генеза, что

позволяет существенно ограничить неизбежную в данном случае полипрагмазию и повысить безопасность и доступность лечения.

Кроме того, снотворный эффект Меновалена в сочетании с седативным и вегетостабилизирующим действием позволяет обеспечить стабильный (а не разовый, как у препаратов-гипнотиков) клинико-фармакологический эффект и тем самым позволяет говорить о фармакопрофилактическом потенциале данного препарата.

Известно, что препараты валерианы и мяты обладают высоким уровнем безопасности по сравнению с гипнотиками химической природы [10, 15]. Они не влияют на структуру сна, не вызывают постсомнического синдрома, психомоторного и когнитивного дефицита, не формируют привыкания и зависимости, не обладают потенциалом межлекарственного взаимодействия, что позволяет широко применять Меновален при наличии разных форм соматической патологии, в пожилом и старческом возрасте, а также в условиях комбинированной терапии.

Препарат Меновален выпускают в виде капсул, содержащих липофильные экстракты валерианы (50 мг) и мяты (25 мг). В качестве снотворного средства рекомендуют прием 1—2 капсул за 1,0—1,5 ч до сна.

Таким образом, с появлением Меновалена открываются новые перспективы в одной из наиболее проблемных областей нейрофармакологии и фармакотерапии — лечении нарушений сна. Дальнейшие масштабные клинические исследования данного средства позволят активизировать стратегию и тактику лечения инсомний при разных формах патологии.

Литература

1. Аведисова А.С. Гипнотики: достижения современной психофармакологии // Журн. неврол. психиат.— 2003.— Т. 103, № 1.— С. 51—53.
2. Бурчинский С.Г. Снотворные препараты нового поколения: возможности и критерии выбора // Здоров'я України.— 2009.— № 20.— С. 49.
3. Бурчинский С.Г. Седативные средства в фармакотерапии вегетативной дисфункции // Здоров'я України.— 2012.— № 7.— С. 38—39.
4. Вакуленко Л.А. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов // Нов. мед. фарм.— 2006.— № 20—22.— С. 20.
5. Карвасарский Б.Д. Неврозы.— М.: Медицина, 1990.— 573 с.
6. Ковров Г.В., Любшина О.В. Современные тенденции в диагностике и лечении инсомнии // Русск. мед. журн.— 2007.— № 4.— С. 202—205.
7. Корнієвська В.Г., Сур С.В., Лесик І.П. Ефірна олія валеріани лікарської // Фармацевт. журн.— 2000.— № 3.— С. 95—97.
8. Левин Я.И., Вейн А.М. Проблемы инсомнии в общемедицинской практике // Рус. мед. журн.— 1996.— № 3.— С. 16—19.
9. Сыропятов О.Г., Дзержинская Н.А. Лечение расстройств сна у пациентов инволюционного возраста // Нов. мед. фарм.— 2002.— № 3—4.— С. 3.
10. Bisset N.G. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals.— Stuttgart: Med. Pharm. CRC Press, 1994.— 566 p.
11. Braun R. Valepotriates with in epoxide structure-oxygenating alciating agents // Planta Med.— 1982.— Vol. 41.— P. 21—28.
12. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency. 2007. Assessment report on Valeriana officinalis L. radix.— http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/valeriana_radix/1
13. Hotzl J. Valerian-Valeriana officinalis // Zeit. Phytother.— 1998.— Vol. 19.— P. 47—54.
14. Kryger M.N., Roth T., Dement W.C. Principles and practice of sleep medicine.— W.B. Saunders & Co, 1994.— 386 p.
15. Morazzoni P., Bombardelli E. Valeriana officinalis: traditional use and recent evaluation of activity // Fitoterapia.— 1994.— Vol. 66.— P. 99—112.
16. Ortis J.G., Nieves-Natal J., Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on 3H-flunitrazepam binding, synaptosomal 3H-GABA uptake, and hippocampal 3H-GABA release // Neurochem. Res.— 1999.— Vol. 24.— P. 1373—1378.
17. Rodenbeck A., Simen S., Cohrs S. et al. Veränderte Schlafstadienstruktur als Hinweis auf GABAerge Wirkung eines Baldrianhopfen-Preparates bei Patienten mit psychophysiologischer insomnie // Somnologie.— 1998.— Vol. 2.— P. 26—31.

18. Santos M.S., Ferreira F., Cunha A.P. et al. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract — involvement of the GABA carrier // Arch. Int. Pharmacodyn.— 1994.— Vol. 327.— P. 220—231.
19. Schumacher B., Scholle S., Holz J. et al. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors // J. Nat. Prod.— 2002.— Vol. 65.— P. 1479—1485.

С.Г. БУРЧИНСЬКИЙ

Препарати валеріани у фармакотерапії інсомнії: нові підходи, нові можливості

Розглянуто сучасні підходи до фармакотерапії інсомнії, вимоги до оптимального снодійного засобу та недоліки препаратів-гіпнотиків. Висвітлено можливості й переваги лікарських засобів рослинного походження з поєднанням снодійної та седативної дії. Особливу увагу приділено аналізу механізмів дії та сфері клінічного застосування нового комбінованого препарату на основі екстрактів валеріани і м'яти — Меновалену. Обґрунтовано доцільність застосування препарату при порушеннях сну різного генезу як ефективної та безпечної альтернативи снодійним засобам хімічної природи.

Ключові слова: порушення сну, снодійні засоби, препарати валеріани.

S.G. BURCHINSKII

Valerian-containing drugs in pharmacotherapy of insomnia: new approaches, new possibilities

Problem of insomnia is one of the most actual problems of modern medicine and connected with its high frequency, and medical and social burden. In the present paper the modern approaches to pharmacotherapy of insomnia, criteria of an optimal hypnotic drug and disadvantages of modern hypnotics have been outlined. Possibilities and advantages of combined phytodrugs with hypnotic and sedative action have been suggested. A main attention is paid to the analysis of the mechanisms of action and clinical use of new combined valerian- and mint-containing drug — *Menovalen*. Expediency of *Menovalen* application in treatment of insomnia of different genesis as an effective and safe alternative of hypnotics of chemical nature has been grounded.

Key words: insomnia, hypnotic drugs, valerian-containing drugs. □



Т.А. ДОВБОНОС, Л.І. СОКОЛОВА

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

До питання про біоеквівалентність препаратів гінкго білоба

Стаття присвячена аналізу проблеми еквівалентності і взаємозамінності відомих лікарських засобів на основі гінкго білоба. Проведено узагальнення даних щодо ідентичності хімічного складу і фармакологічної активності різних гінкговмісних препаратів. Зроблено висновок про те, що лише наявність перевіреного екстракту EGb 761® є запорукою відповідності ефектів препарату результатам клінічних випробувань цього стандартизованого екстракту.

Ключові слова: гінкго білоба, стандартизований екстракт EGb 761®, Танакан®.

Розвиток неврологічної патології нерідко зумовлений поєднаним впливом багатьох етіологічних чинників і каскадом патогенетичних механізмів, які створюють хибне коло в організмі хворої людини. Це особливо актуально у разі судинних захворювань головного мозку, які відзначаються змінами як системного, так і церебрального кровотоку, впливом супутніх захворювань тощо. Перед неврологом часто постає завдання вибору оптимальної терапевтичної тактики, яка б давала змогу впливати на різні ланки патогенезу захворювання за рахунок полімодальності ефекту препаратів комплексної дії.

Засоби натурального походження характеризуються кращою переносністю, особливо серед пацієнтів похилого віку, що дає змогу використовувати їх для тривалої підтримувальної терапії.

Реліктове дерево гінкго білоба вважають найдавнішим представником класу гінкгових, який існував ще в мезозойську еру (близько 200 млн років тому). Про лікарські властивості цієї рослини часто згадується у стародавніх китайських книгах, зокрема в медичній монографії Лі Шичжєня (XVI ст.). Назву «гінкго», що у перекладі означає «срібний плід» або «срібний абрикос», рослина одержала завдяки опису Є. Кемпфера (1712). Поширене в Китаї, Японії та Кореї дерево гінкго завезено до Європи та Америки лише у XVIII ст.

Вивчення лікувальних властивостей препаратів на основі гінкго білоба розпочав у 1960-х німецький дослідник W. Schwabe — виробник запатенто-

ваного екстракту EGb 761® [8].

Протягом останніх 40 років проведено понад 400 наукових досліджень властивостей екстракту листя гінкго [1, 25, 29]. Недоліками окремих ранніх випробувань були нечисленність залучених у дослідження пацієнтів, недостатній опис процесу рандомізації, характеристики хворих, оцінки ефективності і презентативності одержаних даних, які не відповідають вимогам доказової медицини. Однак обнадійливі результати експериментальних та клінічних досліджень спонукали до подальших випробувань.

Практично в усіх плацебоконтрольованих рандомізованих подвійних сліпих випробуваннях лікарських засобів на основі гінкго білоба використовували стандартизований екстракт EGb 761® [15, 19, 27]. Згідно з експериментальними та клінічними даними, його компоненти мають доведений антиоксидантний, вазорегулювальний [17], гемореологічний, нейромодулювальний, нейропластичний, метаболічний ефекти, стабілізують стан мітохондріальних мембран, захищають нейрони від ішемії, знижують в'язкість крові, гальмують формування β-амілоїда [30], посилюють активність холінергічної системи, збільшують позаклітинний рівень допаміну [26, 34, 35]. Результати метааналізів і огляду численних клінічних випробувань екстракту EGb 761® засвідчують відсутність суттєвих побічних реакцій [4, 21, 32].

Широкий спектр терапевтичної дії і безпечність при застосуванні пояснюють популярність у понад

60 країнах гінгковмісних препаратів як засобів з нейропротекторними і вазоактивними властивостями при різних формах цереброваскулярної недостатності [2], когнітивних розладах [13, 18], порушеннях периферичного кровообігу [5], вертиго й шумі у вухах [3], висотній хворобі та еректильній дисфункції.

Створення галенових і новогаленових препаратів асоціюється зі складністю регламентації та контролю за дотриманням стандартів вихідної лікарської сировини [11]. Саме стандартизованість препаратів на рослинній основі є запорукою передбачуваності їх ефективності і безпечності. Аналітичні методи дають змогу контролювати процеси вирощування, збору та екстрагування, щоб забезпечити сталий склад препаратів, а отже, якість та основні фармакологічні ефекти [12, 20].

Сучасні вимоги до фітопрепаратів передбачують суворе дотримання вмісту основних складових і допоміжних речовин. Основні фармакологічні ефекти екстракту гінкго білоба зумовлені дією флавонових глікозидів, терпенлактонів (гінкголіди А, В, С і білобалід) та гінкголієвих кислот [18, 22]. Європейські регуляторні органи рекомендують таку специфікацію екстракту: 22—27 % флавонових глікозидів, 5—7 % терпенлактонів (у тому числі 2,8—3,4 % гінкголідів А, В, С і 2,6—3,2 % білобаліду) [24, 31]. У травні 1997 р. німецький Федеральний інститут з контролю за лікарськими засобами і продукцією медичного призначення (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BAM) рекомендував виробникам екстракту гінкго та інших препаратів з гінкго, щоб вміст гінкголієвих кислот у цих продуктах не перевищував 5 ppm. Оскільки гінкголієві кислоти — це речовини з алергенними і цитотоксичними властивостями, перевищення зазначеного стандарту збільшує ризик побічної дії порівняно з потенційним терапевтичним ефектом [33].

Екстракт гінкго білоба EGb 761® відповідає регламентованому вмісту активних інгредієнтів і вважається стандартизованим відповідно до цих параметрів. Лікарі часто обирають препарат Танакан® компанії Irsen Pharma, з огляду на результати численних вітчизняних і зарубіжних клінічних випробувань ефективності та безпечності стандартизованого екстракту EGb 761® [1, 2, 5, 6, 23, 32]. Згідно з отриманими даними застосування препарату Танакан® поліпшує показники вищої мозкової діяльності, зменшує цефалічний синдром, вираженість вертиго та емоційних розладів. Важливо, що Танакан® добре переноситься пацієнтами з артеріальною гіпертензією — одним із провідних механізмів цереброваскулярної патології.

При виборі аналогічних, але не ідентичних препаратів-генериків керуються доказовою базою більшості проведених експериментальних і клінічних досліджень препарату. Наявні відмінності зумовлюють виражену різницю у фармакокінетиці і фармакодинаміці препаратів-аналогів, тому остан-

ні не можуть вважатися тотожними за показниками безпечності та ефективності.

За даними світової літератури, проблема біоеквівалентності різних лікарських форм на основі екстракту гінкго білоба залишається малодослідженою. Переконливих наукових даних щодо клінічних переваг іншої концентрації екстракту гінкго немає. К.-М. Holgers та співавт. (1994) виявили недостатню терапевтичну ефективність нестандартизованого екстракту щодо шуму і дзвону у вухах [14]. Препарати на основі екстракту гінкго білоба відрізняються за складом [7]. Наприклад, препарат Sp202 не містить терпенових лактонів, а BN52063 — флавоноїдів [10, 33]. Вазодилаторний ефект із достовірним збільшенням периферичного кровотоку асоціюється з наявністю таких речовин в екстракті [28]. Визначення електричної активності мозку шляхом ЕЕГ-картування виявило, що аналогові препарати поступалися EGb 761® за системністю позитивного впливу на різні ділянки головного мозку добровольців [9, 16].

Хоча більшість біодобавок на рослинній основі розглядають як ідентичні за основними показниками аналогічним лікарським засобам, більшість з них не проходять контролю, якому підлягають стандартизовані препарати. З огляду на це S. Kressman та співавт. провели дослідження фармакологічної якості 27 найпоширеніших гінгковмісних фітопрепаратів згідно з вимогами Комісії незалежних експертів (Комісія Е) BAM [23]. Виявлено низку невідповідностей: наявність не екстракту, а листя гінкго білоба, поєднання екстракту і листя в одній капсулі або додавання вітамінів [24, 31].

Методом рідинної хроматографії (high performance liquid chromatography, HPLC) визначено профіль розчинності різних екстрактів гінкго білоба. Він виявився порівняним, оскільки терпенлактони і флавонові глікозиди в усіх екстрактах розчинялися протягом перших 30 хв більше ніж на 75 %. Водночас профіль розчинності основних компонентів екстракту більшості перевічених засобів не відповідав референтним величинам. Крім того, вміст гінкголієвих кислот у більшості екстрактів значно перевищував межу чутливості 500 ppm модифікованого методу Ph. Eur. (European Pharmacopoeia), а отже, у сотні разів — регламентовану межу.

Суттєві відхилення від стандартів, а також невідповідність між заявленим і фактичним складом більшості перевічених екстрактів гінкго білоба спростовує твердження про еквівалентність і взаємозамінність відомих лікарських засобів. Більшість засобів на основі гінкго не є біоеквівалентними. Тому лише наявність перевіреного екстракту EGb 761® є запорукою відповідності ефектів препарату результатам клінічних випробувань, у яких застосовували стандартизований екстракт. У перспективі слід провести дослідження щодо порівняння ідентичності фармакологічної активності та побічної дії різних гінгковмісних препаратів.

Література

1. Давыдова Т.А., Густов А.В., Антипенко Е.А., Паршина Е.В. Применение танакана в комплексном лечении вестибуло-атактического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии.— 2011.— № 4.— С. 84—86.
2. Дамулин И.В. Применение танакана в неврологической практике // Русск. мед. журн.— 2009.— № 5.— С. 335—339.
3. Корнилова Л.Н., Темникова В.В., Наумов И.А., Соловьева А.Д. Терапия больных, страдающих головокружениями и нарушением равновесия // Журн. неврол. и психиат.— 2009.— № 11.— С. 58—64.
4. Марута Н.А., Явдак И.А. Применение Билобила форте в лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (аспекты эффективности и безопасности) // Междунар. неврол. журн.— 2009.— № 4 (26).— P. 5—11.
5. Песоцкая Е.В., Линская А.В., Якущенко И.А., Песоцкая К.О. Комплексный эффект препарата Танакан у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией в сочетании с нарушением периферического кровообращения // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 4 (84) VII—VIII.
6. Юрьев К.Л. Танакан в неврологической и терапевтической практике: на стыке специальностей // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 2 (82) III—IV.
7. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia // Cochrane Database Syst. Rev.— 2009.— Vol. 21 (1): CD003120. doi: 10.1002/14651858.CD003120.pub3.
8. DeFeudis F.V. Ginkgo biloba extract (EGb 761) // From Chemistry to the Clinic.— Weisbaden, Germany: Ullstein Medical Verlagsgesellschaft, 1998.
9. DeKosky S.T., Williamson J.D., Fitzpatrick A.L. et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial // JAMA.— 2008.— Vol. 300.— P. 2253—2262.
10. Diamond B.J., Shiflett S.C., Feiwei N., Matheis R.J. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications // Arch. Phys. Med. Rehabil.— 2000.— Vol. 81, N 5.— P. 668—678.
11. Effect of Drug-Herb Interactions on Therapeutic Drug Monitoring. Resolving Erroneous Reports in Toxicology and Therapeutic Drug Monitoring: A Comprehensive Guide // Amitava Dasgupta.— 2012.— P. 355—384.
12. Ekman L., Fransson D., Claesson P., Johansson M. Development of an alternative method for determination of terpene lactones in ginkgo dry extract // Pharmeur Bio Sci Notes.— 2009.— Vol. 1.— P. 67—71.
13. Gaus W. An example for an underpowered study: a comment on Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting by McCarney et al. // Int. J. Geriatr. Psychiatry.— 2009.— Vol. 24.— P. 216—217.
14. Holgers K.-M. et al. Ginkgo biloba extract for the treatment of tinnitus // Audiology.— 1994.— Vol. 33.— P. 85—92.
15. Ihl R., Tribanek M., Bachinskaya N. Baseline neuropsychiatric symptoms are effect modifiers in Ginkgo biloba extract (EGb 761) treatment of dementia with neuropsychiatric features. Retrospective data analyses of a randomized controlled trial // J. Neurol. Sci.— 2010.— Vol. 299.— P. 184—187.
16. Itil T.D. Martorano Natural substances in psychiatry (Ginkgo biloba in dementia) // Psychopharm. Bull.— 1995.— Vol. 31 (1).— P. 147—158.
17. Kamkaew N., Norman Scholfield C., Ingkaninan K. et al. Bacopa monnieri increases cerebral blood flow in rat independent of blood pressure // Phytother Res.— 2013.— Vol. 27 (1).— P. 135—138. doi: 10.1002/ptr.4685. Epub 2012 Mar 23.
18. Kaschel R. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement—a selective review in search of differential effects // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.— 2009.— Vol. 24, N 5.— P. 345—370.
19. Kaschel R. Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 in middle-aged healthy volunteers // Phytomedicine.— 2011.— Vol. 18 (14).— P. 1202—1207. doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.021. Epub 2011 Jul 30.
20. Kaur P., Chaudhary A., Singh B., Gopichar D. Optimization of extraction technique and validation of developed RP-HPLC-ELSD method for determination of terpene trilactones in Ginkgo biloba leaves // J. Pharm. Biomed. Anal.— 2009.— Vol. 50, N 5.— P. 1060—1064.
21. Kellermann A.J., Kloft Ch. Is there a risk of bleeding associated with standardized ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis // Pharmacotherapy.— 2011.— Vol. 31, N 5.— P. 490—502.
22. Kobus J., Flaczyk E., Siger A. et al. Phenolic compounds and antioxidant activity of extracts of Ginkgo leaves // Eur. J. Lipid Sci. Technol.— 2009.— Vol. 111, N 11.— P. 1150—1160.
23. Kressmann S., Biber A., Wonnemann M. et al. Influence of pharmaceutical quality on the bioavailability of active components from Ginkgo biloba preparations // Pharm. Pharmacol.— 2002.— Vol. 54.— P. 1507—1514.
24. Kressmann S., Muller W.E., Blume H.H. Pharmaceutical quality of different Ginkgo biloba brands // J. Pharm. Pharmacol.— 2002.— Vol. 54 (5).— P. 661—669.
25. Kuller L.H., Ives D.G., Fitzpatrick A.L. et al. Does Ginkgo biloba reduce the risk of cardiovascular events? // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.— 2010.— Vol. 3.— Vol. 41—47.
26. Mashayekh A., Pham D.L., Yousem D.M. et al. Effects of Ginkgo biloba on cerebral blood flow assessed by quantitative MR perfusion imaging: a pilot study // Neuroradiology.— 2011.— Vol. 53 (3).— P. 185—191.
27. McCarney R., Fisher P., Iliffe S. et al. Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial // Int. J. Geriatr. Psychiatry.— 2008.— Vol. 23.— P. 1222—1230.
28. Monographie: Trockenextrakt (35-67:1) aus Ginkgo-biloba-Blättern, extrahiert mit Aceton-Wasser // Bundes-Anzeiger.— 1994.— N 133.
29. Napryeyenko O., Sonnibk G., Tartakovsky I. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® by type of dementia: Analyses of a randomised controlled trial // J. Neurol. Sci.— 2009.— Vol. 283.— P. 224—229.
30. Schneider L.S. Ginkgo biloba extract and preventing Alzheimer disease // JAMA.— 2008.— Vol. 300.— P. 2306—2308.
31. The complete German Commission E monographs. Integrative medicine communications / Ed. by M. Blumenthal.— Boston, Massachusetts, 1998.
32. Weinmann S., Roll S., Schwarzbach C. et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis // BMC Geriatrics.— 2010, 10.— P. 14.
33. Woelkart K., Feizlmayr E., Ditttrich P. et al. Pharmacokinetics of bilobalide, ginkgolide A and B after administration of three different Ginkgo biloba L. preparations in humans // Phytotherapy Research.— 2010.— Vol. 24, N 3.— P. 445—450.
34. Yeh K.Y., Wu C.H., Tai M.Y., Tsai Y.F. Ginkgo biloba extract enhances noncontact erection in rats: the role of dopamine in the paraventricular nucleus and the mesolimbic system // Neuroscience.— 2011.— Vol. 189.— P. 199—206.
35. Yoshitake T., Yoshitake S., Kehr J. The Ginkgo biloba extract EGb 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex // Br. J. Pharmacol.— 2010.— Vol. 159.— P. 659—668.

Т.А. ДОВБОНОС, Л.І. СОКОЛОВА

К вопросу о биоэквивалентности препаратов гинкго билоба

Статья посвящена анализу проблемы эквивалентности и взаимозаменяемости лекарственных средств на основе гинкго билоба. Проведено обобщение данных относительно идентичности химического состава и фармакологической активности разных гингкосодержащих препаратов. Сделан вывод о том, что наличие экстракта EGb 761® является гарантией соответствия эффектов препарата результатам клинических испытаний этого стандартизированного экстракта.

Ключевые слова: гинкго билоба, стандартизированный экстракт EGb 761®, Танакан®.

T.A. DOVBONOS, L.I. SOKOLOVA

The issue of bioequivalence of ginkgo biloba preparations

The article deals with the analysis of bioequivalence and relevance of ginkgo biloba remedies. The data about chemical constituents and pharmacological activity of different ginkgo biloba drugs have been summarized. It is found that the obligatory presence of extract EGb 761® is necessary for claims of clinical trials of the standard extract regarding human health can be fulfilled.

Key words: ginkgo biloba, standard extract EGb 761®, Tanakan®.





М.Г. ШКУРКО, Э.Г. МАНЖАЛИЙ

Центральная районная поликлиника
Подольского района, Киев

Эффективность и переносимость Глиатилина в лечении печеночной энцефалопатии

Изучена эффективность препарата холина альфосцерата (Глиатилин) у 58 пациентов. Установлено достоверное улучшение объективного неврологического статуса пациентов, получавших препарат в дозе 800 мг/сут, а именно: нивелирование статико-локомоторной функции, регресс чувствительных нарушений, снижение пирамидной недостаточности. Отмечено достоверное уменьшение субъективных жалоб больных на головную боль, головокружение, раздражительность, утомляемость и достоверное улучшение когнитивных функций, о чем свидетельствовало улучшение беглости речи, праксиса, слуховой и зрительной памяти, снижение тревожности и депрессивных проявлений. Полученные данные позволяют рекомендовать холина альфосцерат (Глиатилин) для лечения печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, энцефалопатия, когнитивные нарушения, холина альфосцерат, Глиатилин.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) включает спектр нейропсихиатрических отклонений, ассоциированных с нарушением функции печени, портосистемным венозным шунтированием или с их комбинацией [3—5, 9]. ПЭ, которую иногда называют также портосистемной энцефалопатией, является серьезным, но обратимым расстройством. Диагноз устанавливают путем исключения других органических причин нарушения функции мозга (субдуральная гематома, дефицит витамина В₁, инфекция или употребление наркотических/седативных средств).

ПЭ может развиваться у пациентов с острой печеночной недостаточностью (тип А), реже — у пациентов без заболевания печени, но с портосистемным шунтированием (тип В), чаще всего — у пациентов с циррозом любой этиологии, обычно сопровождающимся портальной гипертензией и/или портосистемным шунтированием (тип С) [9, 11, 14].

ПЭ встречается у 50—80 % больных циррозом печени (ЦП), из них выраженные клинические признаки неврологических и психических нарушений встречаются только у 40—46 % больных, а у 70—78 % встречается латентная (клинически скрытая) форма течения ПЭ [4, 5]. Частота латент-

ной ПЭ у больных ЦП достигает 50—80 % и является наиболее частым осложнением заболевания печени независимо от его этиологии. Выживаемость больных ПЭ 0—1-й стадии в случае своевременной госпитализации и терапии приближается к 100 %, но при 2-й стадии составляет 60—75 %, а при 3—4-й стадии — в среднем до 30 %. Лишь 10—20 % пациентов не погибают после первого эпизода печеночной комы [4]. Важное значение при терапии ПЭ имеет выявление, лечение и профилактика провоцирующих факторов, таких как дегидратация, кровотечение и инфекция, а также, по возможности, лечение основного заболевания печени (например, гепатита В или С, болезни Уилсона и др.).

Для лечения ПЭ применяли коррекцию диеты, в частности ограничение потребления белков для уменьшения выработки аммиака. Однако длительное ограничение потребления белков может привести к нарушению питания и даже к катаболическому состоянию с повышением образования аммиака [12]. Таким образом, данный метод не является эффективным способом лечения.

Патофизиология ПЭ до конца не выяснена. Предполагают, что первичной патологией является

хроническое повышение уровня аммиака в крови, хотя постулировалась также роль других продуктов кишечной деятельности (например, меркаптанов, биогенных аминов, короткоцепочечных жирных кислот) и дисбаланса ароматических аминокислот и аминокислот с разветвленной цепью [7, 12].

О роли аммиака в патогенезе ПЭ свидетельствует то, что с повышением тяжести ПЭ уровень аммиака имеет тенденцию к повышению [7, 12] и снижается после терапии [4, 5].

FDA не утвердило какой-либо схемы лечения ПЭ. Предполагается, что наиболее часто используемые препараты — слабо- и неабсорбируемые дисахариды (лактоза или лактитол) и антибиотики (рифаксимин или неомицин) действуют путем снижения выработки аммиака в кишечнике [10].

Обзор клинических испытаний лактулозы и лактитола не выявил статистически значимых данных, указывающих на их преимущество, причем анализировали только результаты испытаний, проведенных на высоком методическом уровне [6]. Опубликованные данные о применении антибиотиков при ПЭ неубедительны [13], хотя предварительные результаты контролируемых исследований рифаксимины являются обнадеживающими [15]. Из-за риска развития побочных явлений в результате длительного применения антибиотиков (например, для неомицина — токсическое действие на почки, чрезмерное развитие микрофлоры) их применение в качестве препаратов первой линии ограничено. Были испробованы также другие терапевтические подходы, такие как применение цинка (кофактор для ферментов цикла мочевины) и флумазенила (антагонист бензодиазепиновых рецепторов) [15]. Но ни один из этих подходов не оказался высокоэффективным. Лечение ПЭ остается одной из нерешенных проблем медицины.

Одним из основных положений патогенеза ПЭ является то, что азотосодержащие вещества, образующиеся в кишечнике, отрицательно влияют на мозговую функцию.

Аммиак — токсичное соединение. Даже небольшое повышение его концентрации оказывает неблагоприятное действие на организм, и прежде всего на ЦНС. Так, повышение концентрации аммиака в мозге до 0,6 ммоль вызывает судороги. К симптомам гипераммониемии относят тремор, нечленораздельную речь, тошноту, рвоту, головокружение, судорожные припадки, потерю сознания. В тяжелых случаях развивается кома с летальным исходом [1].

Механизм токсического действия аммиака на мозг и организм в целом связан, вероятно, с угнетением обмена аминокислот (реакции трансаминирования) и синтеза нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина и др.), алкалозом, гипоксией и гипознергетическим состоянием, от которого главным образом страдает головной мозг [1].

Исследования последних лет выявили влияние других эндогенных эндотоксинов, к которым относятся меркаптаны, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, производные фенола, индола. Меркаптаны — это продукты бактериального гидролиза аминокислот, содержащие сероводород (метионин, цистеин, цистин). Локализуются преимущественно в толстом кишечнике. В норме их обезвреживание происходит в печени [7].

Таким образом, препарат для лечения ПЭ должен отвечать определенным требованиям: проникать через гематоэнцефалический барьер, стимулировать синтез нейромедиаторов, повышать устойчивость нейронов к гипоксии, способствовать восстановлению клеточной мембраны, улучшать проведение нервных импульсов, иметь безопасный профиль.

Таким требованиям наиболее отвечает холина альфосцерат (Глиатилин).

Формы выпуска: капсулы (400 мг холина альфосцерата) и раствор для инъекций по 4 мл в ампулах (1 ампула содержит 1000 мг холина альфосцерата).

Глиатилин представляет собой соединение, которое способно проникать через гематоэнцефалический барьер. Механизм действия препарата основан на том, что при попадании в организм под действием ферментов происходит его расщепление на холин и глицерофосфат. Холин участвует в биосинтезе ацетилхолина — одного из основных медиаторов нервного возбуждения; глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (фосфатдихолина) мембраны нейронов. Кроме того, Глиатилин участвует в анаболических процессах, ответственных за мембранный фосфолипидный и глицеролипидный синтез, оказывая положительное влияние на функциональное состояние мембранных структур клеток, улучшает цитоскелет нейронов и увеличивает массу нейрональных органелл [2, 8].

Препарат способствует улучшению передачи импульсов в холинергических нейронах, оказывает положительное влияние на эластичность мембран нервных клеток, а также на функцию рецепторов. Холина альфосцерат улучшает кровообращение в сосудах головного мозга, стимулирует метаболические процессы в тканях мозга и способствует восстановлению сознания у пациентов с поражениями головного мозга.

Оказывает профилактическое и терапевтическое действие при изменении фосфолипидного состава нейронных мембран и снижении холинергической активности (патогенетические факторы психоорганического синдрома).

Глиатилин улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, положительно воздействует на пластичность нейронных мембран и функцию рецепторов.

При введении Глиатилина в среднем абсорбируется практически 88 % дозы. Препарат накапли-

вається переважно в головному мозгу (45 % від концентрації препарату в крові), легких і печині. Виведення препарату відбувається головним чином через легкі і тільки 15 % — через нирки і кишечник. При застосуванні Гліатиліну, за даними численних міжнародних досліджень, покращувалося настроєння, зникла емоційна нестійкість, подразливість і апатія. Препарат активізує умовну діяльність, покращує стан когнітивних функцій, а також ряд поведінкових і пізнавальних функцій у хворих з м'якою і помірною деменцією альцгеймеровського типу.

Ефективність препарату показана в багатьох мультицентрових міжнародних дослідженнях при лікуванні хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу, черепно-мозговою травмою і когнітивними порушеннями судинного і нейродегенеративного генезу.

Ціль роботи — оцінити ефективність і безпеку препарату «Гліатилін» при лікуванні пацієнтів з циррозом печини, гепатитом з переходом в цирроз і епізодическої ПЗ.

Матеріали і методи

Під наглядом перебували 58 пацієнтів в віці від 51 до 72 років (середній вік — $65,3 \pm 6,2$ років). Переважали особи чоловічої статі. Діагноз встановлено в гастроентерологічному відділенні денного стаціонару ЦРП Подільського району м. Київ після консультації невролога. Давність захворювання складала від 2 до 12 років. В дослідження включили дорослих пацієнтів з циррозом печини, з двома і більше документованими епізодами ПЗ 2-ї стадії за критеріями West Haven в період останніх 6 міс, з них не менше 1 в період останніх 3 міс. На момент включення в дослідження стан пацієнтів був стабільним, в стадії клінічної ремісії. Клінічний діагноз циррозу печини будь-якої етіології і гепатиту встановлювали на основі результатів біохімічного аналізу, еластографії, біопсії, методів візуалізації або по інших критеріям.

Критерієм виключення пацієнтів був регулярний прийом седативних засобів, зокрема бензодіазепінів, наркотиків або барбітуратів.

Препарат призначали в дозі 800 мг до їди вранці і ввечері. Курс лікування складав 1 міс.

Контрольну групу склали 20 хворих з аналогічними за тяжістю проявленнями ПЗ, отримавших стандартну терапію.

Всім пацієнтам проводили клінічні неврологічні дослідження, в час яких звертали увагу на скарги, анамнез, наявність органічної мікросимптоматики і помірно-неврологічних синдромів, свідчать про ознаки недостатності кровообігу.

Дослідження хворих передбачало використання клініко-неврологічних і інструментальних методів дослідження. Ефективність лікування оцінювали з урахуванням відновлення неврологічних і когнітивних функцій за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (МШОКФ). Для оцінки депресивних розладів використовували шкалу Бека, а для оцінки тривожності — шкалу Спілберґера — Ханіна.

Статистичну обробку матеріалу проводили з допомогою комп'ютерної програми Statistica.

Результати і обговорення

В неврологічному статусі у досліджуваних пацієнтів відзначали несвідомість, втрата мови, зниження концентрації уваги, субкортикальні рефлексії (у 30 (80 %) пацієнтів), очно-двигальні порушення (у 5 (13,2 %)), пірамідна недостатність в формі оживлення сухожильних рефлексів і анізорефлексії (у 15 (40 %)), легкі парези кінцівок (у 4 (10,5 %)), шаткості при ходьбі, інтенцію при виконанні координаційних проб, нестійкість в позі Ромберґа (у 19 (50 %)). Також зафіксовано порушення чутливості (у 15 (40 %) пацієнтів) в формі дистальної полінейропатії.

Динаміка об'єктивних неврологічних симптомів у пацієнтів основної групи (табл. 1) свідчувала про достовірне зменшення пірамідних, атактичних і чутливих порушень, однак симптоми орального автоматизму і екстрапірамідні порушення збереглися, що, ймовірно, можна пояснити стійкими морфологічними змінами речовини головного мозку під впливом нейротоксичних речовин.

Дослідження вираженості суб'єктивних симптомів на фоні прийому Гліатиліну виявило достовірне зменшення скарг на головний біль, головокружіння і втоми (p < 0,05). Оцінка неврологічного статусу хворих, отримавших Гліатилін, показала, що у всіх пацієнтів достовірно регресувала вираженість скарг на подразливість, погіршення пам'яті, зниження фону настроєння, порушення сну (p < 0,05) (табл. 2).

При порівнянні когнітивних порушень в обох групах до лікування не виявлено достовірних відмінностей.

Після терапії Гліатиліном встановлено достовірні відмінності між основною і контрольною групами за МШОКФ (p < 0,05). В основній групі відзначено покращення конструктивного праксису, мовної продукції, виконання тесту на об'єм вільного запам'ятовування, зменшення часу виконання тестів на пам'ять як в зоровій, так і слуховій рецепції, збільшення мовної активності хворих, а також значуще зменшення депресивних відчуттів, емоційної нестійкості, тривожності (табл. 3).

Таблиця 1

Динамика объективных неврологических симптомов у обследованных больных

| Неврологический симптом | Основная группа (n = 38) | | Контрольная группа (n = 20) | |
|--|--------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Нистагм | 5 | 4 | 1 | 1 |
| Центральный парез мимической мускулатуры | 3 | 2 | 2 | 2 |
| Рефлекс Маринеску — Радовичи | 17* | 10 | 10 | 10 |
| Парезы конечностей | 4 | 3 | 3 | 3 |
| Анизорефлексия | 12* | 5 | 7 | 5 |
| Патологические стопные знаки | 11 | 9 | 5 | 2 |
| Нарушение чувствительности | 10* | 8 | 6 | 5 |
| Атаксия | 25* | 7 | 12 | 11 |
| Экстрапирамидные нарушения | 5 | 4 | 1 | 1 |

* Различия относительно группы контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Динамика субъективных неврологических симптомов у обследованных больных

| Неврологический симптом | Основная группа (n = 38) | | Контрольная группа (n = 20) | |
|-------------------------|--------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Головная боль | 15* | 9 | 10 | 8 |
| Головокружение | 21* | 8 | 9 | 8 |
| Снижение памяти | 20* | 11 | 10 | 9 |
| Нарушение сна | 28* | 10 | 17 | 16 |
| Раздражительность | 30* | 13 | 13 | 11 |
| Угнетение настроения | 27* | 5 | 14 | 12 |

* Различия относительно группы контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Динамика когнитивных нарушений у обследованных больных

| Шкала | Основная группа (n = 38) | | Контрольная группа (n = 20) | |
|----------------------|--------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Бека | 7* | 5 | 4 | 3 |
| Спилбергера — Ханина | 17* | 11 | 9 | 8 |
| МШОКФ | 7* | 9 | 4 | 4 |

* Различия относительно группы контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

В результате исследования выявлена хорошая переносимость Глиатилина. Побочные явления в течение всего времени приема препарата не отмечены.

Общая оценка клинической эффективности применения Глиатилина по шкале общего клинического впечатления об изменениях (CGI-I) соответствовала умеренному улучшению.

Выводы

Таким образом, холина альфосцерат (Глиатилин):

- вызывает заметное снижение субъективных жалоб у пациентов с печеночной энцефалопатией, увеличивает двигательную активность, уменьшает

частоту и выраженность головных болей, головокружения, эмоциональных и депрессивных нарушений;

- нивелирует патологическую неврологическую симптоматику: вестибулярные, чувствительные, пирамидные нарушения;

- улучшает когнитивные функции: увеличивает речевую активность, улучшает праксис, слуховую, зрительную память;

- препарат имеет высокий профиль безопасности, хорошо переносится, не вызывая значительных нежелательных побочных эффектов.

Полученные данные позволяют рекомендовать препарат для комплексной терапии печеночной энцефалопатии.

Литература

1. Камкин А., Каменский А. Фундаментальная и клиническая физиология.— 2004.
2. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Возможности применения холина альфосцерата для лечения постгипоксической энцефалопатии // Оригинальные исследования.— 2011.— № 1—2.
3. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Шипулин В.П. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 3.— С. 81—83.
4. Полунина Т.Е. Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения // Здоров'я України.— 2010.— № 2.— С. 21.
5. Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Опанасюк Н.Д. та ін. Печінкова энцефалопатія: особливості медикаментозного та дієтичного лікування // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 6 (56).— С. 68—72.
6. Als-Nielsen B., Gluud L.L., Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials // Metabol. Brain Dis.— 2004.— Vol. 19.— P. 281—312.
7. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // Metabol Brain Dis.— 2008.— Vol. 17.— P. 221—227.
8. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. Treatment of vascular dementia-evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors // J. Neurol. Sci.— 2004.— Vol. 226.— P. 63—66.
9. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K. et al. Hepatic Encephalopathy-Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology // Hepatology.— 2002.— Vol. 35.— P. 716—721.
10. Hassanein T.I., Hilsabeck R.C., Perry W. Introduction to the hepatic encephalopathy scoring algorithm (HESA) // Dis. Dis. Sci.— 2008.— Vol. 53.— P. 529—538.
11. Hassanein T.I., Tofteng F., Brown R.S. Jr. et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis // Hepatology.— 2007.— Vol. 46.— P. 1853—1862.
12. Kramer L., Tribl B., Gebdo A. et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy // Hepatology.— 2000.— Vol. 31.— P. 30—34.
13. Mas A., Rodes J., Sunyer L., Rodrigo L. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. Spanish Association for the Study of the Liver Hepatic Encephalopathy Cooperative Group // J. Hepatol.— 2003.— Vol. 38 (1).— P. 51—58.
14. Randolph C., Hilsabeck R., Kato A. et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines // Liver Int.— International.— 2009.— Vol. 29.— P. 629—635.
15. Sanyal A.J., Mullen K.D., Bass N.M. The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient // Gastroenterol Hepatol.— 2010.— Vol. 64 (suppl. 8).— P. 1—12.

М.Г. ШКУРКО, Е.Г. МАНЖАЛІЙ

Ефективність і переносність Гліатиліну в лікуванні печінкової энцефалопатії

Вивчено ефективність препарату холину альфосцерату (Гліатилін) у 58 пацієнтів. Установлено вірогідне поліпшення об'єктивного неврологічного статусу пацієнтів, які отримували Гліатилін у дозі 800 мг/добу, а саме: нівелювання статико-локомоторної функції, регрес чутливих порушень, зниження пірамідної недостатності. Відзначено вірогідне зменшення суб'єктивних скарг хворих на головний біль, запаморочення, дратівливість, стомлюваність і достовірне поліпшення когнітивних функцій, про що свідчило поліпшення швидкості мови, праксису, слухової та зорової пам'яті, зниження тривожності і депресивних виявів. Отримані дані дають змогу рекомендувати холину альфосцерат (Гліатилін) для лікування печінкової энцефалопатії.

Ключові слова: печінкова энцефалопатія, энцефалопатія, когнітивні порушення, холину альфосцерат, Гліатилін.

M.G. SHKURKO, E.G. MANJALII

The effectiveness and tolerance of Gliatilin in the treatment of hepatic encephalopathy

We have studied the drug choline alfoscerate (*Gliatilin*) effectiveness in 58 patients. As a result of the research we have obtained a significant improvement of the objective neurological status of patients who received *Gliatilin* at a dose of 800 mg/day, in the form of leveling the static-locomotor functions, sensitive violations regress, the reduction of pyramidal failure. We also evidenced significant decrease of subjective complaints of patients for headache, dizziness, irritability, fatigue and significant improvement of cognitive functions, which was manifested by the better fluency of speech, praxis, auditory and visual memory, reduction of anxiety and depressive manifestations. Received data allow to recommend the choline alfoscerate (*Gliatilin*) for the treatment of hepatic encephalopathy.

Key words: hepatic encephalopathy, encephalopathy, cognitive impairments, choline alfoscerate, *Gliatilin*. □

28-й конгрес Європейського комітету з лікування і дослідження розсіяного склерозу (10—13 жовтня 2012 року, Ліон, Франція)

Упродовж чверті сторіччя Європейський комітет з лікування і дослідження розсіяного склерозу (ECTRIMS) є найбільшою організацією в Європі і світі, яка опікується цими проблемами. ECTRIMS — незалежна представницька організація, котра сприяє обміну інформацією та забезпечує взаємодію між лікарями і вченими для проведення досліджень та поліпшення клінічних результатів лікування розсіяного склерозу (РС).

Останній, 28-й, конгрес ECTRIMS відбувся 10—13 жовтня 2012 р. у Ліоні (Франція). У його роботі взяли участь понад 6800 учасників. Цей конгрес був ювілейним, адже 25 років тому саме у Ліоні пройшов перший конгрес ECTRIMS. Засідання конгресу відбувалися як паралельні сесії, на яких висвітлювалися актуальні теми.

Організаційний комітет очолив Christian Confavreux (Ліон, Франція), який звернувся зі вступним словом на першій пленарній сесії і доповів про організацію лікувальної допомоги хворим на РС у Франції (відкрито 63 центри, їх база даних нараховує 35 тис. пацієнтів).

Біотерапія при розсіяному склерозі

Н.Р. Hartung (Дюссельдорф, Німеччина) висвітлив історію застосування біотерапії при РС. Першим продуктом генної інженерії був інтерферон- β , ефективність якого доведено при рецидивно-ремітивному РС (RRMS) у 1990-х. Першими побічними явищами, які зареєстрували при застосуванні інтерферонів- β , були депресія і грипоподібний синдром. Згодом було виявлено нейтралізуючі антитіла, які можуть впливати на клінічну ефективність інтерферонів. В останні 10 років у терапії РС почали застосовувати моноклональні антитіла (MA), похідні імуноглобулінів людини. Перший представник MA — наталізумаб. Це селективний інгібітор адгезивних молекул, який зв'язується з $\alpha 4$ -субодиницею людського інтегрину, запобігає міграції мононуклеарних лейкоцитів крізь ендотелій у вогнища запалення паренхіми центральної нервової системи. Він має високу ефективність, за даними клінічної та МР-томографічної активності захворювання. Інше MA до CD52-рецепторів В- і Т-лімфоци-

тів — алемтузумаб — протягом кількох десятиріч застосовували в гематоонкології для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу і Т-клітинної лімфоми. Пізніше науковці із Кембриджа почали досліджувати алемтузумаб при РС у зв'язку з його здатністю вибірково руйнувати зрілі лімфоцити, які беруть участь в імунній відповіді при цьому захворюванні. У дослідженні CARE-MSII виявлено вищу ефективність алемтузумабу порівняно з препаратами першої лінії. Зареєстровано побічні явища — автоімунний тиреоїдит (у 93 % випадків — легкого ступеня) і тромбоцитопенічну пурпуру.

Також активно проводять дослідження антитіл до CD20-рецепторів В-клітин (ритуксимаб, окрелізумаб). Виявлено їх ефективність при первинно-прогресивному розсіяному склерозі (ППРС).

У доповіді велику увагу було приділено ризикам, пов'язаним з лікуванням MA, наголошено на необхідності постійно оцінювати ризики і переваги лікування. Незважаючи на виявлення у наталізумабу неочікуваного побічного ефекту — прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), переваги такого лікування були більшими, тому, починаючи з 2010 р., після тимчасової заборони препарат дозволено застосовувати при лікуванні хворих з активним РС.

Навколишнє середовище та розсіяний склероз

R. Du Pasquier (Лозанна, Швейцарія) доповів про роль інфекційних захворювань як тригера розвитку РС. Він зазначив, що такі мікроорганізми, як паличка Коха, вірус Епштейна—Барр (який спричиняє, зокрема, інфекційний мононуклеоз, ретровіруси) — це основні чинники, які можуть вплинути на імунну систему людини і зумовити розвиток демієлінізаційного процесу. Хоча ця проблема вже протягом багатьох років цікавить дослідників, вона залишається актуальною і потребує детальнішого вивчення.

I. Kochum та співавт. зі Швеції виявили, що серопозитивність до цитомегаловірусу має захисний ефект щодо розвитку РС. Це спростовує дані про те, що віруси є тригерами розвитку захворювання. Вони довели, що не всі віруси мають негативний

ефект і по-різному впливають на патогенез захворювання. Зокрема, вірус Епштейна — Барр підвищує ризик РС, а цитомегаловірус, навпаки, знижує. Точний механізм цього процесу досі залишається нез'ясованим.

Однією з тем, яка активно звучала на конгресі, був вплив вітаміну D на розвиток і перебіг РС. На думку S. Ramagopal, K. Bjornevik (Осло, Нідерланди), ризик розвитку РС у північних країнах з недостатньою інсоляцією вищий, ніж у південних. Це чітко виявляється у зимовий період, що підтверджує багатоцентрове дослідження типу випадок — контроль, в яке було залучено 733 пацієнтів із РС та 1438 осіб контрольної групи з Італії, а також 959 випадків і 1718 осіб контрольної групи з Норвегії. Установлено вірогідну різницю щодо характеристик хвороби у пацієнтів з цих двох країн, які розташовані на різній відстані від екватора. Також виявлено, що тривалість сонячного опромінення тісно пов'язана з РС як у Норвегії, так і в Італії. Вплив сезонних коливань більш значний у Норвегії. Використання тривалості сонячного опромінення як показника синтезу вітаміну D в організмі людини засвідчило, що цей вітамін має велике значення у розвитку та прогресуванні РС. На думку дитячих неврологів С. Hemigway і В. Vanwell, на початок РС у дітей впливає те, перебувала під час вагітності мати на сонці чи вживала екзогенний вітамін D. Виявлено знижений рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові дітей під час загострення захворювання. Таким чином, слід контролювати тривалість перебування на сонці, не використовувати сонцезахисні креми у необмеженій кількості (адже вони знижують синтез вітаміну D), за необхідності приймати вітамін D під час вагітності і обов'язково давати цей вітамін дітям.

Дані щодо куріння як чинника ризику, що потенційно піддається зміні, й аналіз усіх причин смертності у пацієнтів з РС навів А. Manouchehrinia (Ноттінгем, Велика Британія). Він доповів про результати дослідження 5000 пацієнтів із РС, серед яких 1100 були курцями. В останніх виявили швидше прогресування захворювання. Протягом дослідження 66 пацієнтів померли, 45 з них були курцями. Отже, ще раз доведено, що куріння є важливим чинником ризику, який зменшує тривалість життя і впливає на перебіг захворювання. Дитячі неврологи (С. Hemingway) виявили вплив куріння батьків на розвиток РС у дітей, а також негативні ефекти від куріння дітей.

Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія

ПМЛ залишається актуальною проблемою при лікуванні РС із застосуванням препарату наталізумаб (Тизабрі). V. Vermesh (Гамбург, Німеччина) доповів, що у світі зареєстровано 285 випадків ПМЛ, 22 % пацієнтів померли. Відомо, що ризик розвит-

ку ПМЛ протягом перших 2 років лікування — низький. Минулого року професор Soelberg Sorensen продемонстрував стратегію ведення пацієнтів, які приймають наталізумаб, з огляду на наявність антитіл до JC-вірусу. Для запобігання такому тяжкому ускладненню вчені виділили чинники ризику. Це серопозитивність до JC-вірусу, тривалість лікування наталізумабом понад 2 роки, попереднє лікування із застосуванням імуносупресантів. Сприятливими чинниками є молодий вік і низький ступінь інвалідизації за шкалою EDSS.

За підтримки компанії Biogen, виробника препарату Тизабрі, проведено дослідження MPT-особливостей у хворих з ПМЛ, які приймали препарат. Про результати доповіла N. Richert (Вестон, США). Середній вік пацієнтів становив 47 років, середня тривалість РС — 15 років, середня тривалість прийому наталізумабу — 35,8 міс. MPT-обстеження проводили в середньому через 7 днів після встановлення діагнозу ПМЛ. Вогнища ПМЛ локалізувалися в одній частці (38 %), у суміжних частках (12 %) або були поширені по всій ділянці у головному мозку (50 %). Більшість вогнищ локалізувалися у лобовій частці (48 %), меншою мірою — у потиличній (20 %) і тім'яній (12 %) частках. Вогнища у таламусі, скроневій частці та мозочку траплялися рідше (< 10 %). Вогнища у лобовій і тім'яній частках були великими (середня площа — 11,6 см²) і поширювалися від кори до білої речовини мозку. Таламічні вогнища були малими (1,5 см²) і нагадували вогнища демієлінізації при РС або лакунарні інфаркти. Всі вогнища були гіперінтенсивними при дифузійно-зваженому зображенні. У 68 % випадків вогнища не накопичували контраст. Найчутливішим режимом для виявлення вогнищ був режим FLAIR. Загальна виживаність у цій групі пацієнтів становила 68 % і була нижчою у пацієнтів з поширеною формою ПМЛ (54 %) порівняно з пацієнтами, в яких вогнища локалізувалися в одній або суміжних частках (80 %). Було наголошено на тому, що рання оцінка клінічних симптомів та проведення MPT-обстеження можуть поліпшити прогноз захворювання.

Спастичність при розсіяному склерозі

Темі спастичності було присвячено сателітний симпозиум компанії Almirall, яка розробила новий препарат Сатівекс із групи канабіноїдів, тобто речовин, отриманих з конопель, таких як δ -9-тетрагідрохлорканабінол (delta-9-THC) і канабідіол (CBD). Препарат випускається у формі перорального спрею і відрізняється від інших канабіноїдів тим, що містить THC і CBD натурального походження. За даними останніх 5 років, які охоплюють спостереження за понад 20 тис. пацієнтів, спастичність трапляється у 84 % хворих із РС.

Т.М. Bergner (Інсбрук, Австрія) доповів про результати вивчення спастичності у 2029 хворих на РС з Іспанії. Установлено, що при спастичності дос-

товірно збільшується частота спазмів м'язів протягом дня, порушення сечовипускання та порушення сну, зокрема просинання вночі через необхідність сечовипускання або спазми, порівняно з хворими, у яких немає спастичності. Також спастичність впливає на ступінь інвалідизації хворих. 80 % пацієнтів відчували, що їхнє життя обтяжене спастичністю. Актуальною залишається проблема резистентності до лікування спастичності стандартними міорелаксантами. Найчастіше таким хворим призначали баклофен — 80,4 % хворим в Іспанії, 55 % — у Німеччині. Але лише третина пацієнтів і чверть лікарів були задоволені ефектами від лікування.

J.A. Garcia Merino (Марид, Іспанія) доповів про позитивні ефекти від застосування Сатівексу, який має більшу ефективність при резистентній до стандартного лікування спастичності. З огляду на хімічний склад препарату лікарів цікавило питання щодо побічних дій та безпечності його застосування. Нині Сатівекс приймають 457 пацієнтів із Великої Британії. 70 % з них вважають, що лікування ефективно щодо спастичності. Серед негативних явищ зареєстровано розлади нервової системи у 9,1 % випадків (загострення РС — у 1,6 %), психічні розлади — у 6,7 % (депресію — у 2,8 %, поганий настрій — в 1,4 %, тривожність — в 1 %), спазми м'язів — у 4,3 %, розлади шлунково-кишкового тракту — у 3,9 % (нудоту — в 1 %), м'язову слабкість — в 1 %, інфекційні захворювання — у 3 % (сечової системи — в 1,4 %, дихальних шляхів — в 1 %). Серйозні негативні явища спостерігали у 39 (7,9 %) пацієнтів, з них 13 (2,6 %) померли. Вчені виявили цікавий факт, що Сатівекс поліпшує здатність до керування автомобілем. Незважаючи на скептичне ставлення до цього препарату, вчені довели, що під час його застосування не виявляються серйозні психічні порушення.

Завершив симпозіум виступ професора P. Flachenecker (Бад-Вільдбад, Німеччина), який продемонстрував результати фармакоекономічного дослідження застосування Сатівексу. Після 3-річного лікування пацієнтів зі спастичністю з'ясувалося, що застосування Сатівексу економічно вигідніше порівняно зі стандартними антиспастичними препаратами.

Терапія, яка змінює перебіг розсіяного склерозу

С.Н. Polman (Амстердам, Нідерланди) висвітлив минуле, теперішнє і майбутнє в лікуванні РС із застосуванням пероральних препаратів. На сьогодні

першим зареєстрованим таблетованим препаратом є фінголімод. Порівняно з інтерферонами доведено його більшу ефективність щодо зниження частоти рецидивів та прогресування інвалідності за шкалою EDSS. Виявлено також побічні ефекти — вплив на серцево-судинну систему і макулярний набряк. Порушення серцевого ритму при прийомі препарату стало приводом для рекомендацій щодо моніторингу ЕКГ. Препарат у дозі 0,5 мг зазвичай добре переноситься пацієнтами і спричиняє побічні дії найчастіше при перевищенні цієї дози. Дані III фази клінічних досліджень препаратів терифлуноміду, лаквінімоду та BG-12 свідчать про їх варіабельну ефективність при РППС та специфічність побічних дій. Так, при застосуванні терифлуноміду спостерігають такі побічні дії, як алопеція, головний біль, нудота. BG-12 має негативний вплив на шлунково-кишковий тракт, вегетативну нервову систему. На думку професора С.Н. Polman, головним для лікаря має бути оцінка ефективності препарату (клінічна та МР-томографічна), а не думка пацієнта щодо необхідності зміни препарату через його не дуже добру переносність.

X. Montalban (Барселона, Іспанія) розповів про основні терапевтичні стратегії лікування РС у 2012 р. Препаратами першої лінії, ефективність і безпечність яких давно доведено, залишаються інтерферон- β -1a для внутрішньом'язового та підшкірного введення, інтерферон- β -1b і глатирамеру ацетат. Ці лікарські засоби можна призначати при клінічно ізольованому синдромі згідно з критеріями Мак-Дональда (2010) та при ремітивному РС. Препаратами другої лінії, які вже зареєстровано, є фінголімод і наталізумаб. Їх призначають у разі неефективності препаратів першої лінії за клінічними (кількість рецидивів та прогресування за EDSS) і МР-томографічними критеріями ефективності та активності перебігу захворювання. Мітоксантрон як імуносупресант належить до лікарських засобів третьої лінії при лікуванні РС. На сьогодні його застосовують нечасто у зв'язку із серйозними негативними явищами (розвиток лейкемії, кардіотоксичність).

Конгрес виявився надзвичайно цікавим та інформативним. Діагностика і лікування РС — це актуальні проблеми сучасної неврології, тому оприлюднення результатів наукових досліджень сприяє вдосконаленню існуючих методів.

Наступний конгресECTRIMS відбудеться у Копенгагені (Данія) 2—5 жовтня 2013 р.

Підготувала Н.В. Домрес

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

Рівень сироваткового 25-гідроксिवітаміну D визначає тяжкість та прогноз пацієнтів з інсультом

Daubail B., Jacquin A., Guiland J.-C. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients // *Eur. J. Neurol.*— 2013.— Vol. 20.— P. 57—61.

У проведених останніми роками дослідженнях продемонстровано, що нейростероїд вітамін D, вільно проникаючи крізь гематоенцефалічний бар'єр головного мозку, зв'язується зі специфічними рецепторами в нейрональних та гліальних клітинах. Окрім регуляції обміну кальцію та фосфору в організмі, цей вітамін володіє також нейропротекторними властивостями, які реалізуються на різних етапах метаболізму: захищає нейрони від токсичного ушкодження на тлі зниження рівня кальцію в клітинах, посилює антиоксидантний захист головного мозку, стимулює нейрогенез, інгібує атерогенез, має імуномодулювальні властивості, знижує рівень артеріального тиску шляхом пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Попередньо було показано, що низький рівень 25-гідроксिवітаміну D пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку цереброваскулярних судинних подій, нейродегенеративних та судинних деменцій, однак детально цей зв'язок не досліджували.

Французькі вчені на чолі з B. Daubail за результатами обстеження 286 послідовних пацієнтів зіставили ступінь вираження неврологічного дефіциту за шкалою National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) та рівні 25 (ОН) D у сироватці крові хворих на момент госпіталізації. Під час багатофакторного аналізу та коригування даних щодо віку, статі, інших чинників ризику (артеріальна гіпертензія

(АГ), цукровий діабет, гіперхолестеринемія, куріння, фібриляція передсердь, інсульт/транзиторна ішемічна атака в анамнезі, інфаркт міокарда) виявлено, що найнижчий кuartиль рівня 25-гідроксिवітаміну D ($< 25,7$ нмоль/мл, або $10,3$ нг/мл) був пов'язаний з неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS ≥ 6 балів (відношення шансів (ВШ) — $1,67$; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — $1,05$ — $2,68$; $p = 0,03$). Середній рівень 25 (ОН) D був нижчим у пацієнтів з помірною та вираженою функціональною неспроможністю (3—6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР)) на момент виписки зі стаціонару порівняно з хворими з повним функціональним відновленням чи мінімальною неспроможністю (0—2 бали за мШР) — $35,0$ проти $47,5$ нмоль/мл ($p < 0,001$). Після проведення багатофакторного аналізу найнижчий кuartиль рівня 25-гідроксिवітаміну D був пов'язаний з найвищим ризиком розвитку помірної та вираженої функціональної неспроможності (ВШ — $2,06$; 95 % ДІ — $1,06$ — $3,94$; $p = 0,03$). Дефіцит вітаміну D легко виявити та скоригувати призначенням недорогих вітамін D-замісних препаратів чи рекомендаціями щодо адекватної інсоляції. Результати дослідження підтверджено на експериментальних і тваринних моделях, однак рандомізованих клінічних досліджень проведено недостатньо, їх організація — це завдання для майбутніх наукових пошуків.

Застосування статинів та ризик розвитку хвороби Паркінсона: метааналіз спостережних досліджень

Undela K., Gudala K., Malla S., Bansal D. Statin use and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis of observational studies // *J. Neurol.*— 2013.— Vol. 260.— P. 158—165.

Статини (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А-редуктази) — це основний клас препаратів, які використовують при лікуванні дисліпідемій з метою зниження рівня холестерину та ліпопротеїнів низької щільності. На сьогодні відомі плейотропні ефекти цих препаратів, які не пов'язані з гіполіпідемічною дією. Серед них, насамперед, виділяють протизапальні (знижують експресію інтерлейкіну-6, фак-

тора некрозу пухлин, С-реактивного білка), антиромботичні, протиішемічні, імуномодулювальні властивості, сприятливу дію на функцію ендотелію судин. Нещодавно в дослідгах на тваринах продемонстровано, що статини підвищують концентрацію дофаміну в стріарній системі. Попередні роботи досить суперечливі, у них немає узагальнених висновків, що стало приводом для проведення метааналізу.

Проведено пошук усіх англійських оглядових статей, опублікованих до квітня 2012 р., про зв'язок між хворобою Паркінсона (ХП) та прийомом статинів. Виявлено 43 статті щодо 8 основних досліджень (випадок — контроль (5) та когортні (3)). Отримані дані засвідчили, що лише у 23 % пацієнтів прийом статинів знижував ризик розвитку ХП (відносний ризик (ВР) — 0,77; 95 % ДІ — 0,64—0,92; $p = 0,005$), до того ж тривалий (у всіх дослідженнях різний) прийом ліпідознижувальних препаратів був несуттєвим серед груп випадок — контроль (ВР — 0,72; 95 % ДІ — 0,45—1,13; $p = 0,15$). Детальний

аналіз різних видів статинів показав, що аторвастатин, симввастатин та ловастатин знижували ризик розвитку ХП, тоді як прийом правастатину, навпаки, значно підвищував ризик розвитку нейродегенеративного захворювання. Результати метааналізу підтверджують гіпотезу про менший ризик розвитку ХП при прийомі статинів, однак невелика кількість досліджень, точно не визначена тривалість прийому ліпідознижувальних препаратів потребують проведення в майбутньому рандомізованих досліджень з вивчення біологічних механізмів, які лежать в основі виявлених зв'язків.

Структурні зміни головного мозку при мігрені

Palm-Meinders I.H., Koppen H., Terwindt G.M. et al. Structural brain changes in migraine // JAMA.— 2012.— Vol. 308 (18).— P. 1889—1897.
 Friedman D.I., Dodick D.W. Editorial: White matter hyperintensities in migraine: Reason for optimism // JAMA.— 2012.— Vol. 308 (18).— P. 1920—1921.
 Fitzgerald S. Brain lesions associated with Migraine may not be clinically relevant // Neurology today.— 2013.— Vol. 13 (2).— P. 18—19.

Мігрень уражує до 15 % загальної популяції населення, у третини пацієнтів гемікранії передують аура. У 2000 р. проведено масштабне дослідження серед жителів Нідерландів (CAMERA-1), до якого було залучено 295 пацієнтів з мігренню та 140 хворих з групи контролю. Його результати продемонстрували підвищену частоту виникнення гіперінтенсивних вогнищ у глибоких шарах білої речовини головного мозку, субтенторіально та появу інфарктоподібних вогнищ у задньоциркулярному басейні у пацієнтів з мігренню. У 2009 р. 203 (71 % жінок, середній вік — 57 років) пацієнтам з мігренню та 83 (69 % жінок, середній вік — 55 років) — з групи контролю повторно проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, оцінено в динаміці когнітивні здібності пацієнтів, частоту розвитку головного болю (CAMERA-2). Отримані результати дослідження були різними у чоловіків та жінок. Так, серед пацієнтів чоловічої статі не виявлено взаємозв'язку між мігренозними нападами та прогресуванням вогнищ на МРТ головного мозку; серед пацієнтів жіночої статі — прогресування гіперінтенсивних вогнищ у глибоких шарах білої речовини головного мозку на МРТ (збільшення загального об'єму вогнищ ураження більше ніж на 0,01 мл) у 77 % хворих на мігрень та у 60 % — з групи контролю (ВШ — 2,1; 95 % ДІ — 1,0—4,1; $p = 0,04$). Збільшення кількості зазначених вогнищ не асоціювалося зі зростанням частоти мігренозних болей, а також зі зниженням когнітивних здібностей пацієнтів. Не спостерігали в ди-

наміці статистично достовірного зростання частоти нових задньоциркулярних інфарктів чи кількості субтенторіальних гіперінтенсивних вогнищ. Як зазначають автори дослідження, у пацієнтів з мігренню кількість та розмір вогнищ надто малі, щоб зумовлювати зміни розумових здібностей. Однак залишається питання про природу вогнищ та збільшення їх частоти у пацієнтів після припинення мігренозних атак.

Опублікована стаття викликала значний інтерес. На сторінках січневого номера «Neurology Today» за 2013 р. були представлені точки зору відомих американських неврологів. На думку Е. Randolph, зміни в білій речовині головного мозку є гліозними вогнищами, а не лакунарними ішемічними, тому призначення таким пацієнтам ацетилсаліцилової кислоти з метою профілактики інсульту є сумнівним. J. Saper на підставі отриманих результатів робить висновок, що ці вогнища не є чинником ризику для пацієнтів, однак необхідно контролювати інші чинники ризику. Редколегія журналу JAMA також надала свій коментар щодо результатів дослідження. На їхню думку, гіперінтенсивні вогнища на МРТ головного мозку можна пояснити взаємозв'язком між мігренозними нападами і набутою/спадковою васкулопатією у цих хворих. Корекція чинників ризику (ожиріння, куріння, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія та гіподинамія) та уникання призначення комбінованих оральних контрацептивів жінкам віком понад 35 років — найбільш адекватний захід для хворих з мігренню.

Циркадна ритмічність запальних сироваткових параметрів: проігнороване питання під час пошуку біомаркерів при розсіяному склерозі

Wipfler P., Heikkinen A., Harrer A. et al. Circadian rhythmicity of inflammatory serum parameters: a neglected issue in the search of biomarkers in multiple sclerosis // *J. Neurol.*— 2013.— Vol. 260.— P. 221—227.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне демієлінізуювальне захворювання центральної нервової системи. Мета сучасного превентивного лікування загострень — уповільнення прогресування захворювання на ранніх його стадіях. Як один із методів визначення ефективності терапевтичних засобів (імуносупресорних чи імуномодуляторних препаратів), типу перебігу, стадії та активності РС застосовують дослідження біохімічних параметрів — цитокінів та їх рецепторів, хемокінів, молекул адгезії в сироватці крові. Кількість потенційних біомаркерів — велика, результати досліджень — суперечливі. Можливим поясненням цього, на думку авторів статті, є, зокрема, добові коливання зазначених біохімічних показників у сироватці крові та некоординовані терміни забору крові між досліджуваними групами. Ця гіпотеза ґрунтується на широковідомих даних про циркадні коливання рівня кортизолу в крові та окремих повідомленнях про регуляцію синтезу глюкокортикоїдами окремих цитокінів.

P. Wipfler та співавт. визначили рівні сироваткових маркерів запалення (sTNF- β , його рецепторів (sTNF-R1, sTNF-R2), судинної та внутрішньоклітин-

ної молекул адгезії (sVCAM-1, sICAM-1)) у 34 пацієнтів з ремітивним типом перебігу РС, у 12 з них виявлено загострення, та у 34 пацієнтів групи контролю, порівнянних за віком та співвідношенням статей. Забори крові здійснювали о 7:00, 11:00, 14:30, 18:30 та 21:30 год протягом дня. Вчені виявили достовірно вищі рівні рецепторів sVCAM-1 та sICAM-1 зранку ($p < 0,001$) з послідовним поступовим зниженням у другу половину дня, значуще зменшення кількості судинних та внутрішньоклітинних молекул адгезії (sVCAM-1, sICAM-1) удень серед пацієнтів обох груп. Концентрація sTNF- β залишалася незмінною протягом дня в обох групах, що знижує значення цього показника для встановлення активності захворювання. При порівнянні циркадних рівнів біохімічних параметрів виявлено, що в період загострення рівень sVCAM-1 був достовірно вищим об 11:00 та 14:30 ($p < 0,05$). Дослідження добових характеристик коливання біохімічних параметрів при РС дасть змогу уточнити та стандартизувати цей метод діагностики, оптимізувати час призначення терапії, щоб підвищити ефективність лікування та мінімізувати побічні ефекти.

Призначення галантаміну при хронічній постінсультній афазії

Hong J.M., Shin D.H., Lim T.S. et al. Galantamine administration in chronic post-stroke aphasia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 2012.— Vol. 83.— P. 675—680.

Інсульт — провідна причина серйозної і тривалої функціональної неспроможності. До 70 % пацієнтів у постінсультний період мають залишкову неврологічну симптоматику, яка найчастіше представлена руховими та мовними розладами. Нерідко афатичним розладам не приділяють належної уваги при розробці заходів реабілітації пацієнтів з інсультом, незважаючи на те, що можливість говорити та розуміти мову поліпшує якість життя хворих, робить їх функціонально незалежнішими в соціальному житті. Попередні дослідження продемонстрували позитивний вплив холінергічних препаратів на реабілітацію пацієнтів з інсультом, однак чітко не визначено дози препаратів, тривалість прийому, групи пацієнтів, які отримують найбільшу користь від призначення препаратів.

Група корейських науковців на чолі з J.M. Hong провела проспективне дослідження за типом випадок — контроль із залученням 45 пацієнтів віком менше як 75 років з хронічною афазією (≥ 1 рік після перенесеного первинного інсульту в лівій півкулі головного мозку). 23 хворим з основної групи було призначено зворотний інгібітор ацетилхолінергази — галантамін у дозі 8 мг/добу протягом 4 тиж, потім 16 мг/добу протягом 12 тиж. Нейропсихологічне оцінювання передбачало шкалювання за корейською версією шкали Mini Mental State Examination (MMSE) та Aphasia Quotient (AQ) із Західної батареї тестів на афазію (WAB). Лінгвістичну функцію оцінювали на початку терапії та через 16 тиж. Оцінка за шкалою AQ значно підвищилася в основній групі ($p = 0,007$) порівняно з групою

контролю ($p = 0,308$). У подальшому пацієнти, яким призначали галантамін, були розподілені на тих, у кого суттєво поліпшувалися лінгвістичні функції (оцінка за AQ через 16 тиж порівняно з вихідним рівнем ≥ 20 балів), і тих, у кого несуттєво (< 20 балів). Проведений статистичний аналіз засвідчив, що субкортикальна локалізація вогнища (територія кровопостачання глибокими гілками середньої мозкової артерії без ураження кори головного мозку), вищий бал за шкалою MMSE та вищий рівень освіти є значущими детермінантами поліпшення мовних функцій при призначенні галантамі-

ну. У пацієнтів із субкортикальними інфарктами пошкоджуються холінергічні зв'язки між базальними ядрами та корою великих півкуль, при цьому більшість ацетилхолінергічних рецепторів у корі залишається збереженою, тому призначення ацетилхолінергічного препарату сприяє підвищенню концентрації ацетилхоліну в холінергічних синапсах. Отримані результати дають підстави для проведення мультицентрових досліджень з детальним вивченням нейропсихологічних функцій та застосуванням функціональних нейровізуалізаційних методів діагностики.

Оглядове дослідження наслідків тромболітичного лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом після пробудження

Manawadu D., Bodla S., Keep J. et al. An observational study of thrombolysis outcomes in wake-up ischemic stroke patients // Stroke.— 2013.— Vol. 44.— P. 427—431.

Частка пацієнтів, у яких симптоми ішемічного інсульту виявляються відразу після сну (інсульти пробудження (ІП)), становить від 8 до 27 % від усіх інфарктів головного мозку. Оскільки час від початку розвитку симптомів невідомий, тромболізіс таким пацієнтам згідно з американськими та європейськими рекомендаціями не проводять. Попередні дослідження продемонстрували, що пацієнти з ІП мають клінічні та радіологічні показники, схожі з такими у пацієнтів, у яких точно відомий час від появи симптомів та яким проведено тромболізіс.

Англійські вчені з Лондонської клініки при Королівському коледжі (King's College Hospital) оцінили наслідки 122 пацієнтів з ІП, які відповідали критеріям залучення до дослідження: скільки минуло часу з того моменту, коли пацієнта останній раз бачили в задовільному стані (понад 4,5 год, але менше ніж 12 год); оцінка неврологічного статусу за шкалою NIHSS ≥ 5 балів; відсутність або ранні ішемічні зміни менше ніж третини басейну середньої мозкової артерії на комп'ютерній томограмі (КТ) головного

мозку; відсутність абсолютних протипоказань до тромболізісу. Останній проведено 68 пацієнтам; 54 — відмовилися від нього; вони становили групу контролю. При порівнянні базових характеристик обох груп оцінка за шкалою NIHSS була вищою у пацієнтів, яким проведено тромболізіс (9,0 порівняно з 11,5 бала; $p = 0,034$). На 90-ту добу спостереження не виявлено відмінностей щодо кількості пацієнтів з ІП, оцінених за мШР на 0—2 бали (25 (37 %) порівняно з 14 (26 %); $p = 0,346$), кількості летальних випадків (10 (15 %) порівняно з 14 (26 %); $p = 0,122$) та симптоматичних внутрішньомозкових крововиливів (2 порівняно з 0; $p = 0,204$) між пацієнтами, яким проведено тромболізіс, і тими, яким лікували лише симптоматично.

Звичайно, ці висновки є попередніми. Необхідно провести додаткові дослідження клінічних та візуалізаційних критеріїв із застосуванням МРТ-обстеження головного мозку до того, як змінювати загальні рекомендації лікування пацієнтів з ішемічним інсультом.

Підготувала К.В. Антоненко

ІНФОРМАЦІЯ ВІД АВТОРІВ

Автори статті «Особливості біохімічних змін при демієлінізувальних та судинних захворюваннях головного мозку в осіб, опромінених унаслідок Чорнобильської катастрофи», опублікованої у №4, 2012, с. 53—61, А.В. Кубашко, Л.М. Овсяннікова, С.М. Альохіна, С.А. Чумак, О.В. Носач, К.М. Логановський, А.А. Чумак повідомляють, що речення «Так, показано, що радіаційно-асоційовані ефекти у дорослих виявляються при дозах, більших за 0,15—0,25 мЗв, а дозозалежні нейрофізіологічні та нейропсихологічні відхилення — після опромінення у дозах понад 0,3 мЗв...» слід читати «Так, показано, що радіаційно-асоційовані ефекти у дорослих виявляються при дозах, більших за 0,15—0,25 Зв, а дозозалежні нейрофізіологічні та нейропсихологічні відхилення — після опромінення у дозах понад 0,3 Зв...».

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра неврології
ГО «Асоціація практикуючих неврологів»

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

10—11 жовтня 2013 року, Київ

Конференцію присвячено 110-річчю заснування кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Для участі в конференції запрошуються практичні лікарі-неврологи та нейрохірурги, наукові співробітники, лікарі інших спеціальностей та лікарі-інтерни.

Наукова програма конференції

- Цереброваскулярна патологія
- Демієлінізуювальні захворювання
- Захворювання периферичної нервової системи
- Когнітивні порушення
- Епілепсія
- Хвороба Паркінсона
- Нейроінфекції
- Актуальні питання лікування та реабілітації неврологічних хворих

Заявки на участь у науковій програмі, вимоги до тез можна отримати на сайті www.neurology.org.ua.

Матеріали конференції будуть опубліковані у фаховому виданні «Український неврологічний журнал».

Заявка на участь у науковій програмі — до 1 травня 2013 року. Подача тез — до 1 липня 2013 року.

Реєстрація: на місці.

Місце проведення: м. Київ, вул. Володимирська, 57 (Київський міський будинок учителя).

Адреса оргкомітету: 01601, бульв. Т. Шевченка, 17, кафедра неврології.

E-mail: apn.neuro@gmail.com

Відповідальний секретар конгресу

Довбонос Тетяна Анатоліївна

Тел. +38 (091) 902-61-08, факс +38 (044) 224-58-61

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 кілька і вони працюють у 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, зокрема дисертаційні, складаються з таких розділів: «Вступ, актуальність теми», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Згідно з Постановою Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України», публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження й перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

Інші статті (огляди, лекції, клінічні спостереження, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, необхідно зазначити відповідність методики їхнього проведення 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 надрядкові літери та цифри.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латинцею).

Бібліографічний опис літературних джерел до статті подають за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Посилання на статті з журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша й остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформляють аналогічно.

Перевагу слід надавати міжнародним назвам препаратів (INN).

Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Всі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку статті, вже опубліковані чи надіслані до інших видань.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

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

E-mail: vitapol@i.com.ua.