

ISSN 1998-4235

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

O. O. Bogomolets National Medical University

# Український неврологічний журнал

№ 1 (30)  
2014

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

Журнал зареєстровано в наукометричних  
системах РІНЦ та Google Scholar

Київ  
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»  
2014

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

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

# Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

---

## Редакційна рада

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Ю. І. Головченко (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

Г. М. Драннік (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 № 6-ВР від 11.03.2014 р.

### Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

### Дизайн та верстка

В. С. Мамчич  
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

### Відповідальний секретар

О. М. Берник

### Літературний редактор

О. Г. Молдованова

### 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:** journals@vitapol.com.ua,

vitapol@i.com.ua

### 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. 14,18

Замовлення № 0114N

Наклад – 1000 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований, друк офсетний

Підписано до друку 11.03.2014 р.

---

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, 2014    © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2014

Передплатний індекс 96474

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

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

## 5 Роль биомеханических нарушений в формировании болевого синдрома в области грудного отдела позвоночника (дорсалгия)

В. В. ГОНГАЛЬСКИЙ

*The role of biomechanics disorders in formation of pain syndrome in the thoracic spine region (dorsalgia)*  
V. V. GONGALSKY

## ОГЛЯДИ

## 11 Постинсультный болевой синдром

Т. М. ЧЕРЕНЬКО

*Post-stroke pain syndrome*  
T. M. CHERENKO

## 19 Актуальність проблеми розсіяного склерозу у вагітних

Л. Б. ОРИНЧАК

*Relevance of problem of multiple sclerosis in pregnant women*  
L. B. ORYNCHAK

## 25 Гематоенцефалічний бар'єр як частина нейро-імунно-ендокринної системи

В. О. МАЛАХОВ, В. С. ЛИЧКО, К. В. ГРЕЦЬКИХ

*The blood-brain barrier as a part of neuro-immune-endocrine network*  
V. O. MALAKHOV, V. S. LYCHKO, K. V. GRECKIKH

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 31 Клініко-діагностичні особливості дистальної симетричної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази

І. А. ЗОРІЙ, Н. В. ПАШКОВСЬКА, В. М. ПАШКОВСЬКИЙ

*Clinical-diagnostic peculiarities of distal symmetrical polyneuropathy in patients with diabetes mellitus type II depending on polymorphism of endothelial NO-synthase gene*  
I. A. ZORIY, N. V. PASHKOVSKA, V. M. PASHKOVSKY

## 36 Медикаментозне лікування хворих з ішемічним інсультом у судинах вертебробазиллярного басейну в гострий період

Л. І. СОКОЛОВА, К. В. АНТОНЕНКО, Г. М. ЛИТОВАЛЬЦЕВА, А. М. ВЛАЩУК

*Pharmacotherapy of patients with acute posterior circulation ischemic stroke in acute period*  
L. I. SOKOLOVA, K. V. ANTONENKO, G. M. LITOVALTSEVA, A. M. VLASHCHUK

## 45 Значення оцінки функціональної активності головного мозку у хворих з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом, ускладненим церебральним вазоспазмом, для діагностики та прогнозування відстроченої ішемії мозку

М. В. ГЛОБА, В. В. ВАЩЕНКО, Л. М. СУЛІЙ, А. С. СОЛОНОВИЧ

*Importance of brain functional activity assessment in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage, complicated with cerebral vasospasm, for diagnosis and prediction of delayed cerebral ischemia*  
M. V. GLOBA, V. V. VASHCHENKO, L. M. SULIY, A. S. SOLONOVYCH

## 53 Роль чинників ризику, які модифікуються, у розвитку помірних когнітивних порушень у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом

Н. Ю. БАЧИНСЬКА, О. О. КОПЧАК

*Role of modifiable risk factors in the development of mild cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency and metabolic syndrome*  
N. Yu. BACHINSKAYA, O. O. KOPCHAK

## 61 Добовий профіль артеріального тиску та особливості його вегетативної регуляції у пацієнтів з когнітивними розладами на тлі фібриляції передсердь

С. М. СТАДНИК

*Circadian profile of blood pressure and its vegetative regulation in patients with cognitive disorders in atrial fibrillation*  
S. N. STADNIK

- 68 Опыт применения и эффективность эндолюмбального введения глюкокортикоидов при прогрессирующих типах течения рассеянного склероза**  
В. В. ВАСИЛОВСКИЙ, Н. П. ВОЛОШИНА, Т. В. НЕГРЕБА, И. Л. ЛЕВЧЕНКО, М. Е. ЧЕРНЕНКО, Т. Н. ТКАЧЕВА  
*The experience of applying and efficiency of intrathecal introduction of glucocorticoids in progressive courses of multiple sclerosis*  
V. V. VASILOVSKY, N. P. VOLOSHINA, T. V. NEGREBA,  
I. L. LEVCHENKO, M. E. CHERNENKO, T. N. TKACHYOVA
- 75 Сексуальна дисфункція у хворих на розсіяний склероз різної тяжкості і тривалості**  
Н. С. РАДЗИХОВСЬКА, Л. І. СОКОЛОВА  
*Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis of different severity and duration*  
N. S. RADZIKHOVSKA, L. I. SOKOLOVA
- 81 Лактатдисক্রазія при боковом амиотрофическом склерозе**  
О. В. ЕГОРКИНА, В. В. РЯЗАНЦЕВ  
*Lactate dyscrasia in amyotrophic lateral sclerosis*  
O. V. EGORKINA, V. V. RYAZANTSEV

## ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- 89 Профилактика и лечение спастичности у пациентов после инсульта: современный междисциплинарный подход и опыт одного центра**  
Ю. В. ФЛОМИН, И. Р. ГАВРЬЛИВ, М. В. ГУЛЯЕВА, Н. И. ПИОНТКОВСКАЯ  
*Spasticity prophylaxis and treatment for post-stroke patients: modern interdisciplinary approach and experience of the center*  
Yu. V. FLOMIN, I. R. GAVRYLIV, M. V. GULIAEVA, N. I. PIONTKIVSKA
- 97 Профилактика и хирургическое лечение острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу**  
И. Д. АВАЗАШВИЛИ, В. В. МОРОЗ, Ю. А. ЗОЗУЛЯ  
*Prevention and surgical treatment of acute stroke ischemic type*  
I. D. AVAZASHVILI, V. V. MOROZ, Yu. A. ZOZULIA
- 101 Венозна енцефалопатія у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень**  
І. М. ПОЯСНИК  
*Venous encephalopathy in patients with chronic obstructive pulmonary disease*  
I. M. POYASNYK

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

- 107 Эффективность лечения донепезилу гидрохлоридом хворих похилого віку із синдромом деменції альцгеймерівського і судинного типу залежно від поліморфізму гена апоЕ**  
Н. Ю. БАЧИНСЬКА, І. Ф. РОЖЕЛІУК, В. О. ХОЛІН, І. М. ПІШЕЛЬ, Ю. І. ЛЕОНОВ  
*Effectiveness of donepezil hydrochloride therapy for elderly patients with Alzheimer's and vascular dementia types depending on the apoE gene polymorphism*  
N. Yu. BACHINSKAYA, I. F. ROZELIUK, V. A. KHOLIN, I. N. PISHEL, Yu. I. LEONOV

## НАУКОВА ПЕРІОДИКА

- 116 За матеріалами зарубіжних видань**  
Підготувала К. В. АНТОНЕНКО  
*By the foreign publications*  
Prepared by K. V. ANTONENKO
- 120 Оголошення**
- 121 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



В. В. ГОНГАЛЬСКИЙ

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

## Роль биомеханических нарушений в формировании болевого синдрома в области грудного отдела позвоночника (дорсалгия)

**Цель** — уточнить значение дегенеративных и биомеханических изменений в грудном сегменте позвоночника при дорсалгии.

**Материалы и методы.** По рентгенограммам грудного отдела позвоночника у 340 пациентов с дорсалгией оценено состояние 3960 позвоночных двигательных сегментов с учетом признаков дегенеративного и биомеханического характера. Проанализированы рентгенологические признаки биомеханических изменений в каждом грудном позвоночном двигательном сегменте на уровне боли. Выявленные биомеханические изменения смоделированы на анатомическом препарате грудного отдела позвоночника человека.

**Результаты.** Биомеханические отклонения в грудном отделе позвоночника встречаются чаще, чем дегенеративные (59,06 и 40,94% соответственно). Дегенеративные изменения для формирования боли менее значимы, поскольку их выявляют также в тех сегментах позвоночника, относительно которых пациенты жалоб не предъявляют. Ведущими рентгенологическими отклонениями на уровне сегмента позвоночника с признаками боли были асимметрия межпозвоночной щели и боковое смещение тела позвонка на фоне бокового отклонения остистого отростка. Моделирование на анатомическом препарате позвоночника человека показало, что данное смещение превышает объем физиологической ротации, является показателем патологии сегмента грудного отдела позвоночника и сопровождается болью.

**Выводы.** Одна из причин возникновения дорсалгии — нарушение биомеханики в грудном сегменте позвоночника в виде ротационного смещения грудного позвонка, объем которого превышает физиологическую ротацию. Наиболее вероятный механизм боли — травма мягких тканей сегмента позвоночника, прежде всего в его дугоотростчатых суставах. Описанная патология характерна для так называемого фасеточного синдрома.

**Ключевые слова:** дорсалгия, боль в грудном отделе позвоночника, биомеханика грудного отдела позвоночника, ротация позвонка, фасеточный синдром, дегенеративные изменения позвоночника.

**Б**оль в области грудного отдела позвоночника (дорсалгия) — явление достаточно распространенное [1, 8]. Больные с дорсалгией обращаются за помощью к неврологу из-за частого сочетания боли с неврологическими проявлениями рефлекторного или компрессионного характера. Для эффективного лечения таких болей в спине требуется уточнение их причины.

Клинические исследования возможных причин боли, как правило, выявляют наличие грыжи диска,

остеохондроза, остеоартроза, остеопороза, сколиоза, заболеваний позвоночника воспалительного характера, включая реактивные и инфекционные процессы, анкилозирующий спондилоартрит, спондилоартропатии, опухоль и прочие заболевания, которые ассоциируются с болью в спине. В наше исследование пациентов с такими заболеваниями, кроме наиболее часто упоминаемых в диагнозе рентгенологических признаков дегенеративного характера (остеохондроз и спондилоартроз), не включали. Также из исследования были исключены больные с МТР-признаками протрузий более 2 мм

© В. В. Гонгальский, 2014

и грыж дисков грудных сегментов позвоночника. Согласно данным литературы [8], корешковые проявления при протрузиях грудного отдела позвоночника — не частая патология, что обусловлено ограничением подвижности грудных позвонков вследствие стабилизирующей функции реберной дуги.

Большинство практически здоровых людей (по некоторым данным, до 80 % [1]), как правило, ощущают боль в грудном отделе позвоночника, грудной клетке, межлопаточной области, по ходу ребер после физических нагрузок, неловкого движения, подъема тяжести или пребывания в неудобной позе. Анализ анамнеза таких больных позволяет утверждать, что причиной подобных болей является травматический или биомеханический фактор. J. Murtagh [7] предположил, что наиболее вероятная причина болей в спине — поражение сочленений ребер и позвоночника: суставов головок ребер и особенно реберно-позвоночных суставов, повреждение мышц и связок при длительном пребывании в неудобной позе. Боль в этих случаях может быстро пройти, и больные редко обращаются к врачу. Если же боли не купируются в течение длительного срока даже при применении нестероидных противовоспалительных препаратов, то больной, как правило, обращается к массажисту, хиропракту, мануальному терапевту. Их манипуляции помогают [1, 7]. Возникает вопрос: «Почему?».

**Цель работы** — уточнить значение дегенеративных и биомеханических изменений в грудном сегменте позвоночника при дорсалгии.

### Материалы и методы

Исследования проведены с участием 340 пациентов в возрасте от 17 до 60 лет с длительными (от 1 мес до нескольких лет) болями в грудном отделе позвоночника. Боли усиливались при движениях позвоночника. Пациенты безрезультатно либо с временным эффектом принимали нестероидные противовоспалительные препараты и получали аппаратную физиотерапию.

В исследование не включали пациентов с клиническими признаками воспалительного процесса, в том числе в позвоночнике (спондилоартрит и спондилит), положительными ревматологическими пробами и признаками воспаления в анализах крови и мочи. Также из исследования были исключены больные с клинически значимыми МРТ- и КТ-признаками протрузий и грыж дисков грудных сегментов позвоночника (минимальные (2 мм) выпячивания грудных дисков, существенно не изменяющие резервные пространства позвоночного канала, расценивали как малозначимые), признаками спинального стеноза и других мальформаций, с остеопорозом, опухолевыми процессами, платиспондилией, клиновидной деформацией и компрессионными переломами позвонков.

Проведен анализ рентгенограмм грудного отдела позвоночника в двух стандартных проекциях —

фронтальной и боковой. Оценено состояние 3960 грудных позвоночных двигательных сегментов. При этом учитывали рентгенологические признаки дегенеративного характера (остеохондроз, спондилез, спондилоартроз, снижение высоты межпозвонкового диска) и биомеханических изменений (усиленный или сглаженный грудной кифоз, боковое отклонение остистого отростка, асимметрия суставной щели, боковое смещение тела позвонка, усиление или выпрямление кифоза). Констатировали факт наличия или отсутствия того или иного рентгенологического признака. Количество выявленных признаков суммировали и анализировали статистически.

У каждого пациента по рентгенограммам проанализированы нарушения биомеханики сегментов позвоночника на уровне боли. Подтверждением вовлечения сегмента позвоночника в болевой процесс служили боль в позвоночнике при движении или в состоянии покоя с конкретизацией пациентом уровня боли, болезненность остистого отростка при его пальпации, интенсивном надавливании и раскачивании позвонка, пальпаторная болезненность проекции суставного комплекса соответствующего сегмента позвоночника. Уровень выявленной болезненности сопоставляли с данными рентгенографии, что позволило уточнить возможные биомеханические изменения, которые могли быть причиной боли.

Выявленные на рентгенограммах биомеханические отклонения моделировали на анатомическом препарате позвоночника человека. Четыре смежных грудных позвонка фиксировали при помощи резиновой трубки, пропущенной через позвоночный канал. Для удобства визуализации суставные поверхности межпозвонковых суставов и верхушки остистых отростков были окрашены в черный цвет. Остистый отросток вместе с позвонком смещали, выше- и нижележащий сегменты фиксировали при помощи проволоки, имитируя выявленные при анализе рентгенограмм биомеханические изменения. Объем возможных движений в грудном сегменте позвоночника, установленный путем измерения смещения осей позвонков, выражали в градусах.

### Результаты и обсуждение

Анализ рентгенограмм грудного отдела позвоночника выявил определенные закономерности в отклонениях от нормы в позвоночных двигательных сегментах (ПДС): частота выявляемых рентгенологических признаков биомеханического характера превысила частоту дегенеративных (рис. 1). Из биомеханических изменений наиболее часто обнаруживали асимметрию межпозвонковой щели, боковое смещение позвонка, смещение верхушки остистого отростка, усиление либо выпрямление грудного кифоза. В целом из 11 915 учтенных признаков патологии ПДС выявлено



**Рис. 1.** Частота выявленных рентгенологических признаков биомеханического и дегенеративного характера в позвоночных двигательных сегментах

7037 (59,06 %) биомеханических признаков и 4878 (40,94 %) дегенеративных ( $p < 0,001$ ).

Анализ рентгенографических признаков биомеханических изменений на уровне клинически верифицированной боли показал, что асимметрия суставной щели в 95,9 % случаях совпадала с боковым смещением позвонка ( $p < 0,001$ ), в 93,4 % — со смещением остистого отростка ( $p < 0,001$ ).

На рис. 2 приведен пример отклонения остистого отростка от средней линии. На приведенной рентгенограмме определяются боковое смещение остистого отростка T2-позвонка вправо (ось позвоночника сохранена); боковой наклон со смещением вправо нижнего правого полюса второго грудного позвонка и асимметрия суставной щели. Больной предъявлял жалобы на боль в верхнегрудном отделе позвоночника, более выраженную слева. Смещенный остистый отросток или один из соседних отростков, а также проекция соответствующего сустава (или пары суставов) соответствующего позвоночного сегмента, как правило, болезненны при пальпации. Этот факт позволил заключить, что причиной формирования боли может быть биомеханический фактор.

Модель ротационного смещения позвонка на анатомическом препарате позвоночника человека представлена на рис. 3. Во фронтальной проекции определяются боковое смещение остистого отростка и некоторое боковое смещение тела позвонка в сочетании с умеренным боковым наклоном позвонка, что предполагает асимметрию суставной щели. Таким образом, боковое смещение остистого отростка предполагает не только ротацию позвонка, но и его боковой наклон с асимметрией суставной щели — три ведущих биомеханических признака, выявленные при анализе рентгенограмм.

При фиксированной ротации грудного позвонка со стороны смещения наблюдали смещение суставных поверхностей межпозвоночного сустава по вертикальной оси (рис. 4). При этом сечение меж-

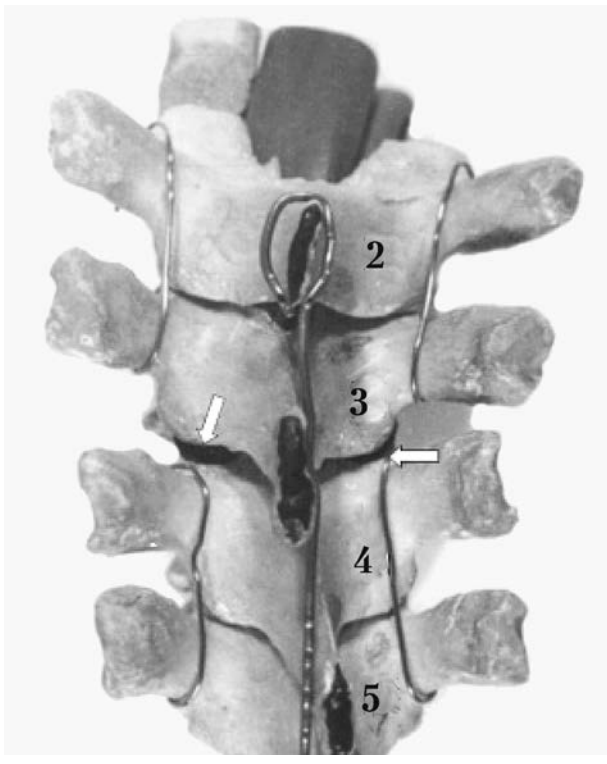
позвоночного отверстия увеличивалось. На препарате видна асимметрия межпозвоночной щели.

Со стороны, противоположной ротации остистого отростка, суставные отростки разошлись в сагиттальной плоскости с сопутствующим сужением межпозвоночного отверстия (обозначено стрелкой на рис. 5).

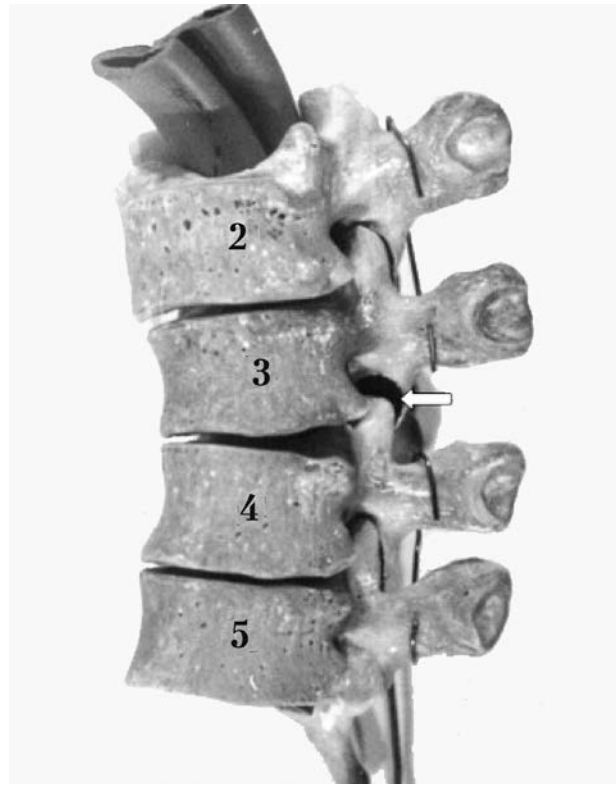
Как возникает такое сложное ротационное смещение?



**Рис. 2.** Рентгенограмма верхнегрудного отдела позвоночника в прямой проекции. Ротационный подвывих второго грудного позвонка. Смещенный вправо остистый отросток обозначен прямой стрелкой; направление ротации позвонка показано закругленной стрелкой



**Рис. 3.** Модель ротационного смещения третьего грудного позвонка, фронтальная проекция (позвонки пронумерованы цифрами). Выше- и ниже расположенные сегменты позвоночника зафиксированы проволокой. Боковой наклон третьего позвонка с боковым смещением заднего полюса вправо и с асимметричными смещениями в межпозвоночных суставах (смещения обозначены стрелками)



**Рис. 4.** Модель ротационного подвывиха третьего грудного позвонка. Вид со стороны, в направлении которой смещен (ротирован) остистый отросток. Стрелкой обозначено расхождение суставных отростков поверхностей вдоль вертикальной оси: видна окрашенная черным рабочая поверхность межпозвоночного сустава. Определяется асимметричная межпозвоночная щель

В норме позвоночный двигательный сегмент — это упруго-эластичная напряженная конструкция, которая в грудном отделе позвоночника усилена реберным каркасом. Упругость (напряженность) обеспечивается тургором межпозвоночного диска и относительно «натянuto-упругим» связочным аппаратом сегмента позвоночника. Стабильным сегмент можно считать при условии сохранности высоты и эластичности диска, поэтому у лиц молодого возраста редко возникают жалобы на боли в грудном отделе позвоночника. Боли появляются несколько позже, приблизительно в возрасте 30 лет и старше, когда упругость мягких тканей позвоночника снижается и проявляется гипермобильность в отдельных нагружаемых сегментах.

Физиологически смещение грудного позвонка по отношению к соседнему позвонку возможно в трех плоскостях: аксиальной, сагитальной и фронтальной. Объем движений в каждом сегменте позвоночника минимален и регламентируется ориентацией рабочих поверхностей межпозвоночных суставов. Суммарная, в пределах физиологического объема, подвижность каждого сегмента обеспечивает полноценное движение целого отдела позвоноч-

ника — сгибание, разгибание, ротацию. Это характерно для «здорового» упруго-эластичного позвоночника. При дегенеративных процессах (инволютивных, посттравматических в виде надрывов внутренней части фиброзного кольца, протрузий и др.) диск теряет несущую способность, его упруго-эластические свойства (тургор) снижаются, система перестает быть равномерно напряженной и стабильной. Возникшая повышенная подвижность («гипермобильность») сегмента приводит к появлению возможных избыточных нефизиологических движений.

Анализ рентгенограмм грудного отдела позвоночника показал, что выявленные смещения имеют преимущественно ротационный характер. Этот признак был описан и запатентован как признак патологии сегмента позвоночника [5]. По нашим данным, при моделировании ротационного смещения на анатомическом препарате позвоночника, лишенном мягких тканей, максимальный угол ротации грудного позвонка в горизонтальной плоскости составляет не более 5°. При сохраненных мягких тканях объем физиологической ротации существенно уменьшается и составляет всего несколько градусов. D. J. Maiman и F. A. Pintar [6] опи-



**Рис. 5.** Модель ротационного подвывиха третьего грудного позвонка. Вид со стороны, противоположной направлению ротации остистого отростка. Стрелкой обозначено расхождение суставных отростков по горизонтальной оси. Межпозвоночное отверстие сужено за счет смещения суставного отростка

сали максимальную ротацию грудного позвонка до  $9^\circ$ . Согласно результатам наших исследований, такая ротация действительно возможна, но при условии бокового наклона тела позвонка с сопутствующим боковым смещением его заднего полюса. Боковой наклон грудного позвонка описан, объем такого наклона составляет не более  $6^\circ$  [6]. Он возникает при условии легкого локального сгибания в сегменте. Именно этот легкий «кивок» позвонка вперед с сопутствующим минимальным боковым наклоном тела позвонка способен увеличить ротацию позвонка, что сопряжено с избыточным боковым смещением остистого отростка.

Описанные биомеханические изменения поясняют выявленную рентгенологическую картину: боковое смещение остистого отростка, асимметрия межпозвоночной щели, обусловленная боковым наклоном тела позвонка вместе с боковым смещением его заднего полюса (на рентгенограмме смещение заднего полюса представляется как боковое смещение тела позвонка). Эти движения возможны лишь при превышении объема физиологической подвижности в сегменте. Например, при дегенерации диска или его травме со смещением пульпозного ядра в сторону избыточной ротации остистого отростка.

Движения в сегменте позвоночника, превышающие физиологические, сопровождаются сопутствующими нейромышечными реакциями для стабилизации сегмента [3]. Также запускается каскад сложных патофизиологических реакций, в первую очередь, на соответствующем уровне спинного мозга [2], что можно объяснить обильной иннервацией тканей позвоночника [4], реагирующих на травму. Эти реакции обуславливают разнообразие вторичных вертеброгенных рефлекторных проявлений.

Подтверждением возникновения боли при описанных ротационных смещениях служит реакция желатинозной субстанции соответствующего сегмента спинного мозга при моделировании аналогичных биомеханических изменений на животных [2]. Исходя из изложенного выше, становится понятна эффективность применения в ряде случаев манипуляционных техник, направленных на восстановление топографии отдельных позвоночных сегментов для лечения болей в позвоночнике.

Таким образом, адекватная оценка причин боли в спине, включая сопутствующие неврологические расстройства, в сочетании с возможностью устранения их вертеброгенной причины существенно ускоряют и делают более эффективным процесс лечения.

### Выводы

Анализ рентгенограмм показал, что одним из пусковых механизмов боли в грудном отделе позвоночника являются биомеханические изменения в отдельных позвоночных двигательных сегментах. Дегенеративные изменения менее значимы из-за их выявления в тех сегментах позвоночника, относительно которых пациенты жалоб не предъявляют.

Дегенеративные изменения в позвоночном двигательном сегменте сопровождаются увеличением подвижности позвонков и возможностью их нефизиологических смещений при физических нагрузках. Характер смещения определяется ориентацией и строением суставных поверхностей.

Дорсалгия может возникать при избыточном ротационном смещении грудного позвонка за счет дополнительных движений в сегменте позвоночника: минимальный боковой наклон тела позвонка, боковое смещение его заднего полюса, локальное асимметричное сгибание в сегменте позвоночника. Суммация описанных движений увеличивает физиологическую ротацию позвонка, сопровождается травмой мягких тканей суставов и возникновением боли. Описанная патология сегмента характерна для так называемого фасеточного синдрома.

Характер биомеханических изменений в суставах позвоночного сегмента может определять развитие рефлекторной или корешковой неврологической патологии в зависимости от биомеханических изменений в межпозвоночных суставах сегмента и степени деформации межпозвоночного отверстия.

## Литература

1. Веселовский В. П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия. — Рига, 1991. — 344 с.
2. Гонгальский В. В. Ранние сегментарные неврологические проявления остеохондроза грудного отдела позвоночного столба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 1990. — 18 с.
3. Гонгальский В. В., Куфтырева Т. П. Сосудистые и вегетативные расстройства спинного мозга при дистопии позвоночного двигательного сегмента // Нейрофизиология. — 1992. — Т. 24, № 6. — С. 667—672.
4. Отелин А. А. Иннервация скелета человека. — М.: Медицина, 1965. — С. 39—59.
5. Сувак В. В. Способ диагностики уровня и вида протрузии межпозвоночного диска: А.с. 1055479 СССР: КМИЗ А 61 В 10/00 / Киев. мед. ин-т. — № 3469576/28-13; заявл. 09.07.82; опубл. 23.11.83., бюл. № 43. — 3 с.
6. Maiman D. J., Pintar F. A. Anatomy and clinic biomechanics of thoracic // Clin. Neurosurgery. — 1992. — Vol. 38. — P. 296—324.
7. Murtagh J. General Practice. — 4th ed. — Australia: McGraw-Hill Book Company, 2007. — 1560 p.
8. O'Connor R. C., Anday M. T., Russo R. B. et al. Thoracic radiculopathy // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. — 2002. — Vol. 13. — P. 623—644.

В. В. ГОНГАЛЬСЬКИЙ

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

## Роль біомеханічних порушень у формуванні больового синдрому в ділянці грудного відділу хребта (дорсалгія)

**Мета** — уточнити значення дегенеративних та біомеханічних змін у грудному сегменті хребта при дорсалгії.

**Матеріали і методи.** За рентгенограмами грудного відділу хребта у 340 хворих на дорсалгію оцінено стан 3960 хребтових рухових сегментів з урахуванням ознак дегенеративного та біомеханічного характеру. Проаналізовано рентгенологічні ознаки біомеханічних змін у кожному руховому сегменті хребта на рівні болю. Виявлені біомеханічні зміни відтворено на анатомічному препараті грудного відділу хребта людини.

**Результати.** Біомеханічні відхилення в грудному відділі хребта трапляються частіше, ніж дегенеративні (59,06 і 40,94% відповідно). Дегенеративні зміни для формування болю менш значущі, оскільки їх виявляють також у тих сегментах хребта, щодо яких хворі скарг не мають. Провідними рентгенологічними відхиленнями на рівні сегмента хребта з ознаками болю були асиметрія міжхребетної щілини та бічне зміщення тіла хребця на тлі бічного відхилення остистого відростка хребця. Моделювання на анатомічному препараті хребта людини показало, що таке зміщення перевищує фізіологічну ротацію, є показником патології сегмента грудного відділу хребта і супроводжується болем.

**Висновки.** Однією з причин виникнення дорсалгії є порушення біомеханіки в грудному сегменті хребта у вигляді ротаційного зміщення грудного хребця, обсяг якого перевищує фізіологічну ротацію. Найвірогідніший механізм болю — травмування м'яких тканин сегмента хребта, насамперед його міжхребцевих суглобів. Описана патологія характерна для так званого фасеточного синдрому.

**Ключові слова:** дорсалгія, біль у грудному відділі хребта, біомеханіка грудного відділу хребта, ротація хребця, фасеточний синдром, дегенеративні зміни хребта.

V. V. GONGALSKY

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## The role of biomechanics disorders in formation of pain syndrome in the thoracic spine region (dorsalgia)

**Objective** — to detect dominated significance of degenerative or biomechanics changes in functional thoracic spinal units with sign of dorsalgia.

**Methods and subjects.** 3960 functional thoracic spinal units were tested on X-ray images of the thoracic spine in 340 patients with dorsalgia taking account the degenerative and biomechanics disorders deviations. The X-ray signs of biomechanics changes in each functional spinal unit have been analyzed. Revealed biomechanics changes were reproduced on an anatomical preparation of the thoracic human spine.

**Results.** Biomechanical disorders were found much more frequently than degenerative ones (59.06 % and 40.94 % respectively). Degenerative changes were less significant in generating pain because they were found in vertebral segments which patients did not complained of. Leading radiological signs at the painful spinal level were: the asymmetry of the intervertebral gap, slight lateral displacement of the vertebra's body with a marked sign of lateral deviation of the spinous process. Modeling of the similar thoracic vertebra rotational deviation on anatomical preparation of the human spine revealed that such displacements exceeded the range of physiological vertebra rotation, there were signs of functional thoracic spinal pathology, and it is accompanied by the pain.

**Conclusions.** One of the dorsalgia cause is a biomechanics changes in a functional thoracic unit in the form of rotational thoracic vertebra displacement, the range of which exceeds physiological rotation. The most possible mechanism of pain arising is a trauma of spinal functional unit's soft tissues, mainly in zigapophysial joints. Such pathology suits to the term of «facet syndrome».

**Key words:** dorsalgia, pain in a thoracic spine, biomechanics of a thoracic spine, vertebra rotation, facet syndrome, spinal degenerative changes.



Т. М. ЧЕРЕНЬКО

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

## Постинсультный болевой синдром

Освещены современные представления о распространенности и патогенетической гетерогенности постинсультного болевого синдрома. Охарактеризованы его основные клинические варианты. Приведены принципы диагностики и дифференциальной диагностики постинсультной боли. Указано на отсутствие конвенционального соглашения относительно определения центральной постинсультной боли и специализированных оценочных шкал. Рассмотрены современные подходы к лечению постинсультной боли.

**Ключевые слова:** центральная постинсультная боль, ноцицептивная боль, габапентин, прегабалин.

**И**нсульт — третья по счету причина смертности и основная причина продолжительной инвалидизации в развивающемся мире вследствие нарушения движений, речи и когнитивного дефицита [2, 51]. Такой симптомокомплекс, как постинсультная нейропатическая боль, часто остается в тени основных «маркеров» инсульта (парез или парезия, спастичность, нарушения речи) вследствие доминирующей роли последних в формировании функциональной несостоятельности пациента.

Спектр проявлений болевого постинсультного синдрома широкий, и у большинства пациентов он может существенно затруднять процессы реабилитации, усугублять депрессию, ухудшать качество жизни не только больного, но и его ближайшего окружения.

Боль, ассоциирующаяся с инсультом, возникает в 11—55 % случаев [33]. Сообщают о ее наличии в течение первых двух лет после инсульта у 15—49 % пациентов [33, 39, 44, 60]. Большой разброс в частоте постинсультного болевого синдрома, по данным литературы, объясняется гетерогенностью поражения головного мозга у пациентов, разным дизайном исследований, а также неодинаковыми сроками начала исследования после инсульта [8, 21, 22, 28, 35].

Большинство исследований постинсультной боли — ретроспективны, охватывают разные пери-

оды наблюдения. В большинстве работ изучали различия в болевых проявлениях в зависимости от локализации очага поражения и лишь в нескольких попытках дифференцировать предшествующую боль и впервые возникшую после инсульта [25].

Появление болевого синдрома не всегда совпадает с возникновением острого сосудистого события, нередко ему предшествуют различные хронические болевые расстройства. Вариантами хронической постинсультной боли являются боль в плече при гемиплегии, головная боль, центральная постинсультная боль (ЦПИБ), боль при спастичности мышц, мышечно-скелетные боли [24, 37, 43]. В некоторых случаях пациенты после инсульта отмечают несколько вариантов болевого синдрома, чаще всего боль в плече, головную боль, ЦПИБ.

### Боль в плече

Боль в плече — это синдром, объединяющий разные по механизму возникновения патологические состояния: рефлекторную симпатическую дистрофию (так называемый синдром плечо-кисть); повреждение плечевого сплетения; ортопедическую патологию (адгезивный капсулит, перерастяжение капсулы сустава под тяжестью паретичной конечности, подвывих сустава, артрит акромиоклавикулярного сочленения, артроз плечевого сустава).

Частота боли в плече составляет от 9 до 40 % в зависимости от группы обследованных пациентов

© Т. М. Черенко, 2014

и дизайна исследования [20, 32, 36, 38, 41, 48]. От 15 до 40 % больных отмечают ее в течение 6 мес после инсульта [20, 36, 38, 48].

В исследованиях используют разные термины: боль в плече, боль в плече при гемиплегии [11, 31, 46, 56], постинсультная боль в плече [49]. Иногда неясно, что подразумевают авторы: боль в проксимальном отделе руки или (и) боль в дистальной части верхней конечности. Высказывают предположение, что исследование боли в плече после инсульта могло бы облегчить международное соглашение по поводу принятия термина PULP (Post-Stroke Upper Limb Pain, постинсультная боль в верхней конечности) [47].

Боль в плече — периферическая, ноцицептивная (то есть передающаяся по первичным ноцицептивным волокнам в задние рога спинного мозга), ассоциируется с парезом, вынужденным положением руки, неподвижностью в суставе, травматизацией плечевого сплетения [20, 38].

В более чем половине случаев боль в плече описывается пациентами с острым нарушением мозгового кровообращения как глубокая, с локализацией на паретичной стороне.

По данным I. Lindgren и соавт. [38], боль в плече в начале развития сосудистой катастрофы возникает у 22 %, аналогичное количество пациентов жалуются на боль в плече еще до развития острого сосудистого события. Другие авторы отмечали боль в плече в доинсультный период примерно у 7 % больных [25].

Плечевая боль негативно сказывается на функциональном восстановлении после инсульта: среди пациентов с болью в плече 63 % были зависимыми в повседневной жизни, а при отсутствии боли — только 25 %. Прослеживается связь между частотой боли в плече и нарушением двигательной функции: в 83 % случаев это были пациенты с центральными параличами, в половине случаев боль в плече сопровождалась парезом руки и только в 5 % случаев движения в руке не страдали [38].

С течением времени после инсульта частота возникновения боли в плече возрастает: почти в 3 раза через 3—6 мес [25]; от 1,5 % сразу после инсульта до 13 % через 3 мес и более 15 % через 6 мес [38].

В литературе не упоминается о гендерных и возрастных различиях в отношении развития постинсультной боли в плече [25, 29].

Боль в плече на стороне геми- или монопареза в большинстве случаев усиливается или индуцируется движениями [20, 48, 50].

Влияние исходной тяжести неврологических нарушений на возникновение боли в плече оценивают неоднозначно. По данным I. Lindgren и соавт. [38], выраженный неврологический дефицит по NIHSS и нарушение моторной функции руки — это предикторы боли в плече после инсульта. A. P. Hansen и соавт. [25] не выявили ассоциации

между тяжестью инсульта при госпитализации и развитием боли в плече на стороне пареза в период ранней реабилитации.

Показано, что на развитие боли в плече после инсульта влияют разные факторы: парез-паралич [20, 29, 48, 50], спастичность, левосторонняя локализация гемиплегии [46, 56], патология чувствительной сферы [20], сахарный диабет [46, 48]. Боль в плече усложняет реабилитацию, удлиняет стационарное лечение, ассоциируется с депрессией и снижает качество жизни, хотя не ясно, обусловлены ли эти факторы тяжестью боли, функциональной несостоятельностью или объясняются другими причинами. Ухудшает восстановление движений также постинсультная спастичность. Она способствует развитию контрактуры и деформации конечности, сопровождается болезненными мышечными спазмами. Спастичность у больных с инсультом чаще всего нарастает в паретичных конечностях в течение нескольких недель и месяцев, редко (при восстановлении двигательных функций) может наблюдаться спонтанное уменьшение спастичности [54]. Частота спастичности на фоне инсульта с болевым синдромом больше (41 % случаев) по сравнению с таковой у пациентов с безболевыми формами инсульта (5 %).

Большая доля пациентов с частой болью в плече свидетельствует о необходимости активизации противоболевой терапии. Безуспешность последней может тормозить реабилитацию функции конечности с развитием профессиональной несостоятельности и снижением уровня самообслуживания.

### Головная боль

Согласно результатам исследований в течение первых 2 лет после сосудистой катастрофы головная боль в острой фазе инсульта встречается у 27—31 % больных [53, 57, 58], в отдаленный период — значительно реже (у 3,5—11,0 %) [17, 30, 60].

В целом примерно 11 % пациентов вспоминают о наличии у них постоянной или повторяющейся головной боли за 3 мес до инсульта. Головную боль, непосредственно связанную с началом инсульта, отмечают более чем 30 % больных, у большинства она сохраняется через 3—6 мес после него.

Считают, что если головная боль предшествовала острому нарушению мозгового кровообращения, то вероятность ее появления как симптома, сопутствующего инсульту, составляет 20 %. Ее появление примерно в три раза менее вероятно, в случае отсутствия боли до инсульта [25].

Анализ возрастного аспекта и гендерных особенностей свидетельствует о том, что пациенты с жалобами на головную боль при инсульте моложе и что она более характерна для женщин. Чаще всего жалобы на головную боль при инсульте ассоциировались с мигренью в анамнезе.

По сравнению с инсультом на фоне заболеланий мелких сосудов значительно чаще головной

болью сопровождался атеротромботический и кардиоэмболический инсульт. Дипиридамолом замедленного высвобождения, используемый для вторичной профилактики инсульта, нередко вызывает головную боль, бороться с которой можно путем титрования дозы и комбинации с парацетамолом [53, 58].

Не выявлено ассоциации между головной болью при инсульте и геморрагическим его характером.

Как показали исследования, через 3 и 6 мес после инсульта в большинстве случаев движения не индуцировали и не усиливали головную боль (в 73,8 и 66,7 % соответственно) [25].

### Центральная постинсультная боль

Конвенционального соглашения об определении ЦПИБ до настоящего времени не достигнуто.

ЦПИБ относится к группе хронических болевых расстройств, которые объединены в понятие «центральная нейропатическая боль». Это персистирующая нейропатическая боль центральной природы, которая появляется после инсульта и не может быть привнесена источником периферической (ноцицептивной) природы.

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, центральная нейропатическая боль — это боль, связанная с заболеванием ЦНС [43]. Согласно другому определению, это боль, возникающая вследствие повреждения или заболевания, поражающего центральную соматосенсорную систему [15, 27].

N. V. Finnerar и соавт. [18], а также некоторые другие исследователи описали ЦПИБ как центральный нейропатический синдром, возникающий после инсульта в части тела, соответствующей очагу, характеризующийся болью и иными чувствительными расстройствами и подтверждающийся диагностическими тестами.

Концепция центральной боли впервые была предложена Edinger в 1891 г. [16]. Спустя 15 лет в своей знаменитой статье «Le syndrome thalamique», которую широко цитируют, J. Dejerine и G. Roussy описали ЦПИБ на примере 8 пациентов с инфарктом таламуса. Синдром включал тяжелые, упорные боли, с пароксизмами часто непереносимой боли на стороне гемиплегии, не чувствительные к лечению анальгетиками [15]. Патоморфологические исследования у 3 из этих пациентов выявили повреждение таламуса и части задней ножки внутренней капсулы.

В 1911 г. H. Head и G. Holmes подробно описали снижение чувствительности и боль в этой половине тела у пациентов с симптомами поражения оптической части зрительного бугра вследствие развившегося инсульта [26]. Отмечено, что повышенная чувствительность к раздражителям и боль часто развиваются в период восстановления функций. Позднее G. Riddoch в 1938 г. дал развернутое описание клинических проявлений централь-

ной боли таламического и внеталамического происхождения [49]. Ее характеризуют как интенсивную непереносимую жгучую боль в половине тела (гемиалгию), снижение всех видов чувствительности, гемигипестезию, гемигиперпатию, гемипарез (обычно легкий), легкую гемиатаксию, хореоатетоидный гиперкинез с элементами мышечной дистонии («рука акушера»).

Обнаружена взаимосвязь между болью, обусловленной инсультом, и моторным и сенсорным дефицитом, а также депрессией. Однако не выявлено связи между постинсультной болью и спастичностью [39, 45].

ЦПИБ возникает примерно у 8 % пациентов и классифицируется как умеренная и тяжелая у 5 %. Боль после инсульта появлялась примерно у 11 % лиц старше 80 лет [45]. ЦПИБ проявлялась в основном в течение 1—2 мес после инсульта, зафиксировано также ее появление в течение 1—6 лет после сосудистой катастрофы [19].

Долгое время развитие ЦПИБ связывали только с поражением таламуса. В настоящее время ЦПИБ — это более широкое понятие, употребляемое для характеристики центральной нейропатической боли после инсульта, которая возникает при поражении соматосенсорных путей головного мозга на любом уровне. «Таламические боли» и «центральный болевой синдром» — не синонимы, их объединяет общность поражения спино-таламического тракта.

При поражении таламуса ЦПИБ наблюдают в 33—60 % случаев. Однако возможен таламический синдром с сенсомоторным дефицитом, но без боли, так называемый безболевого таламический синдром, а также «чистый» болевой таламический синдром — наличие центральной боли без нарушений чувствительности.

При тотальном поражении таламуса или передних ядер таламический болевой синдром наблюдают в 25 % случаев, что свидетельствует об определенной связи между топикой, величиной очага и развитием синдрома [3]. После внедрения методов нейровизуализации удалось установить, что ЦПИБ развивается при поражении как таламуса, так и внеталамических структур. Болевой синдром при ЦПИБ имеет клинические особенности в зависимости от локализации инсульта.

ЦПИБ (преимущественно сосудистого генеза) возникает также при поражении других структур, в частности, стволовых, и теменной области коры. При поражении ствола головного мозга редко возникает боль. Чаще всего она связана с повреждением моста и латеральных отделов продолговатого мозга (синдром Валленберга).

Сообщают, что ЦПИБ может развиваться как осложнение латерального медуллярного инфаркта, известного как синдром Валленберга, вызванного тромбозом позвоночной или задней нижней мозжечковой артерии. Поскольку спино-таламический

тракт находится в латеральных отделах продолговатого мозга, синдром Валленберга ассоциируется с высоким риском ЦПИБ. В 1997 г. D. J. MacGowan и соавт. [40] одними из первых оценили частоту ЦПИБ (хронические, спонтанные, усиливающиеся, часто усугубляющиеся как легкими, так и травматическими раздражителями, и не объясняющиеся никакими периферическими ноцицептивными раздражителями) у большого количества больных с латеральным медуллярным инфарктом. Ее частота составила 25 % (16 больных) в течение 6 мес после инсульта.

В настоящее время не достигнуто консенсуса в отношении патогенеза ЦПИБ. Предполагают ее связь с гипервозбудимостью нейронов таламуса после перерыва восходящих волокон в спино-таламическом тракте, растормаживанием первичных афферентов из-за повреждения лемнискового пути или спино-таламического тракта или вследствие дегенерации кортико-таламических нейронов, которые, проецируясь на ретикулярную форму, активируют ГАМК-эргические тормозные нейроны, регулирующие нейрональную возбудимость в соматосенсорных релейных ядрах таламуса [12, 24, 33, 37].

Среди возможных механизмов возникновения ЦПИБ рассматривают реорганизацию связей в области афферентных структур, спонтанную активность в спинальных нейронах болевой чувствительности [32].

Согласно одной из концепций, ЦПИБ объясняют уменьшением количества опиатных рецепторов в таламусе и коре, что показано в визуализационных исследованиях, и дефицитом (возможно, генетически детерминированным) серотониновых метаболитов в ликворе [12, 61].

Диагноз ЦПИБ устанавливают методом исключения, поскольку нет патогномичных для нее симптомов. Дифференциально-диагностический подход должен основываться на выявлении симптомов чувствительных нарушений, локализации повреждения и специфических данных при клиническом обследовании (повышение мышечного тонуса, подвывих плеча и др.).

Для диагностики ЦПИБ и дифференциальной диагностики периферической ноцицептивной и центральной нейропатической боли используют классификацию центральной нейропатической боли R. D. Treede [55], учитывающую следующие критерии:

1. Исключение других потенциальных причин боли.

2. Четкая и анатомически обоснованная локализация боли соответственно очагу в ЦНС на теле и/или лице или соответственно очагу в ЦНС на теле с контралатеральным вовлечением лица.

3. Анамнез, свидетельствующий об инсульте (неврологическая симптоматика развилась внезапно, боль появилась одновременно с инсультом либо позднее).

4. Четкие и анатомически обоснованные нарушения при клиническом неврологическом осмотре (нарушение чувствительности с положительным или отрицательным знаком в болезненной области, боль локализуется в зоне чувствительных нарушений, а расположение зоны чувствительных нарушений соответствует локализации очага поражения в ЦНС).

5. Наличие очагового поражения мозга сосудистого генеза (по данным нейровизуализационных исследований), которое может объяснить локализацию нарушений чувствительности.

При наличии у больного первых трех критериев устанавливают диагноз «возможная ЦПИБ», комбинации этих критериев с критерием 4 или 5 — «вероятная ЦПИБ», всех критериев — «подтвержденная ЦПИБ».

Согласно классификации, предложенной H. Klit и соавт. [33], о «возможной ЦПИБ» следует говорить, если она отвечает следующим трем критериям: (1) развитие боли в момент инсульта или после; (2) боль локализована на стороне, обусловленной очагом инсульта; (3) никаких других причин боли нет, включая изолированную боль в плечевом суставе или боль в близлежащей области.

Исключение других потенциальных причин боли достаточно сложно. Например, при дифференциальной диагностике боли в плече используют структурированный опросник, который предусматривает установление времени возникновения боли (в сроки до 2 нед, от 2 нед до 2 мес, позднее 2 мес), частоты (постоянная, частая, периодическая), связи с движением, приемом анальгетиков и их эффективностью [38]. При объективном осмотре проводят оценку моторной функции обычно с использованием шкал Uppsala University Hospital of the Motor Assessment Scale (MAS) [14] и новой версии шкалы M-MAS UAS-95 [9]. Оценивают пальпаторно наличие сублюксации у пациента в положении сидя [10]. Обязательно учитывают наличие и степень двигательного неврологического дефицита, точек выраженной болезненности, состояние мышечного тонуса.

Диагностика постинсультной головной боли предусматривает исключение многочисленных причин сосудистого, ликворно-гипертензионного характера, вертеброгенной природы, депрессии, сопутствующей соматической патологии, которая может быть причиной как ноцицептивной, так и нейропатической боли и др. Из-за этого объем обследования может быть существенно увеличен и может включать не только методы нейровизуализации, но и ряд дополнительных специфических тестов в зависимости от направления дифференциальной диагностики.

Рутинный неврологический осмотр пациентов с нейропатической болью должен включать реакцию на прикосновение, укол, давление, вибрацию, оценку температурной чувствительности (холодное, горячее) и временной суммации.

Тактильную чувствительность (реакцию на прикосновение) оценивают с помощью легкого прикосновения к коже микрофиламентом или кусочком ваты, болевую — как реакцию на укол, ощущение холодного и горячего — в ответ на действие температурных раздражителей. Исследование вибрационной чувствительности проводят при помощи виброметра или камертона [4—6].

Для определения интенсивности болевого синдрома используют визуально-аналоговую и числовую оценочные шкалы [18, 27]. Объективизация выраженности этого синдрома представляется важной не только на диагностическом этапе, а и в процессе лечения для оценки эффективности терапевтических мероприятий. Однако специализированных шкал для оценки ЦПИБ нет.

С целью классификации ЦПИБ на основании вербального описания боли используют стандартизированные скрининговые опросники для оценки нейропатической боли (Pain Detect, ID-Pain и DN4). Большинство из них содержат вопросы о наличии жгучей боли, приступов боли, ощущении ползания мурашек или покалывания, механической и температурной гиперчувствительности и онемения [38]. При оценке по шкале от 0 до 10 баллов средняя интенсивность боли варьирует от 3 до 6 баллов. При подозрении на нейропатическую природу необходимо провести углубленное обследование, чтобы установить этиологию боли и определить лечебную тактику.

Для идентификации подтипов боли большое значение имеет определение чувствительности. Для ЦПИБ характерны «негативные» и «позитивные» чувствительные феномены. Патология температурной (особенно холодной) или болевой (например, при уколе булавкой) чувствительности отмечена более чем у 90 % пациентов, в то время как утрата других видов чувствительности (например, тактильной или вибрационной) встречается реже [25, 35, 60].

При ЦПИБ часто возникают такие сенсорные плюс-симптомы, как парестезии (например, ощущение «ползания мурашек» или покалывания), спонтанная боль (не зависящая от стимула или вызываемая действием раздражителей), а также гиперчувствительность. Распространена гипералгезия — повышение болевой чувствительности в ответ на действие ноцицептивных стимулов. Гипералгезию в ответ на укол выявляют примерно у 30 % больных с ЦПИБ [34, 44].

Характерный для нейропатической боли феномен аллодинии [24, 32] (болезненное восприятие неболевых раздражителей) отмечают примерно у 70 % больных. При механической аллодинии действие слабого движущегося раздражителя, например легкое сгибание волос, может спровоцировать сильную боль.

В проспективном исследовании у лиц с ЦПИБ выявлена аллодиния при воздействии холода (изу-

чали при температуре 20 °С с помощью термовалика, который являлся термическим и динамическим механическим раздражителем). Патологическая чувствительность к теплу и холоду наблюдается чаще всего, её считают надёжным диагностическим признаком центральной невропатической боли. Показано, что почти 70 % пациентов с ЦПИБ не способны ощутить разницу в температуре в диапазоне от 0 до 50 °С [7, 13].

Боль может ощущаться в пределах всей зоны чувствительных нарушений или в ее части и соответствует локализации сосудистого очага. Основным симптомом при большинстве нейропатических болевых синдромов является сочетание гипестезии и гиперестезии в зоне боли.

Такие плюс-симптомы, как следовая реакция, отраженная боль и суммация боли, встречаются реже и относятся к проявлениям вызванной боли. Под суммацией понимают нарастание боли вследствие медленно повторяющегося воздействия слабых болезненных раздражителей, например уколов иглой [1].

ЦПИБ часто возникает в половине тела, хотя у некоторых пациентов боли могут быть локальными (в одной руке, ноге или в области лица). Чаще всего боль распространяется на обширную зону с/без вовлечения туловища и лица. У пациентов с латеральным инфарктом продолговатого мозга боль может охватывать половину лица и противоположную половину тела или конечности. Сообщают о перiorбитальной боли. Среди больных с поражением таламуса распространена гемипалгия. Возникающую спонтанно постоянную боль пациенты описывают как «жгучую», «ноющую», «колющую», «леденящую» и «сдавливающую», а приступообразную — как «пронизывающую» или «стреляющую» [59]. Описания аффективной стороны боли включают такие характеристики, как «мучительная», «раздражающая» и «изнуряющая».

Постинсультную боль могут усиливать разные факторы: движение, холод, тепло, эмоции. У других пациентов эти же факторы могут ослаблять боль, особенно тепло, прикосновения и/или вибрация.

Отмечено, что паттерн чувствительных нарушений в кожной зоне поражения может различаться при разных патологиях или даже у разных пациентов при одном и том же заболевании [1]. У одних пациентов возникают спонтанная боль, парестезии и ощущение ударов электрическим током, у других — гиперчувствительность к прикосновению или действию температурных раздражителей в пораженной области тела. Наиболее вероятно, что индивидуальный спектр чувствительных нарушений отражает механизм генерации боли и может также объяснять разный эффект от лечения [9]. В связи с этим изучение механизмов формирования болевых ощущений при центральных болевых синдромах важно для понимания направлений терапии и правильного выбора метода лечения.

## Лечение

Лечение постинсультной боли и особенно ЦПИБ остается сложной задачей, несмотря на широкий диапазон лекарственных средств и методов нефармакологической реабилитации. Хотя в настоящее время получены доказательства (уровень 1a) того, что антидепрессанты не эффективны в отношении центральной боли [52], традиционно продолжают использовать трициклические антидепрессанты. Наиболее вероятно обезболивающий эффект amitриптилина связан с повышением настроения. Это объясняется общностью механизмов боли и депрессии, связанных с нарушениями в системах моноаминергической нейротрансмиссии в стволе мозга, проецирующимися на передний и спинной мозг. Однако такая анальгезия не обязательно сопровождается снижением депрессивных проявлений. Клиническая эффективность amitриптилина в лечении периферической невропатической боли отмечена у пациентов без депрессии [13]. Кроме того, дозы и уровень amitриптилина в крови, ассоциирующиеся со снижением боли, ниже необходимых для излечения от депрессии, что подтверждает наличие независимых механизмов действия amitриптилина. Его использование ограничено частыми побочными эффектами, такими как сухость во рту, сонливость и запор.

Габапентин и прегабалин (противосудорожные средства) остаются препаратами выбора. В случае их неэффективности можно использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, ламотриджин [19].

A. Gordon [23], резюмируя современное состояние фармакотерапии ЦПИБ, сообщает, что нестероидные противовоспалительные препараты, такие как ибупрофен, ацетилсалициловая кислота и ингибиторы циклооксигеназы-2, не оказывают эффекта и не рекомендуются в этом случае.

В канадских рекомендациях по лечению ЦПИБ [52] указывается, что внутривенные инъекции пропофола, лидокаина или морфина могут краткосрочно (до 45 мин) облегчить боль (уровень 1a). Существуют доказательства (уровень 1b) того, что  $\mu$ -агонист опиатных рецепторов леворфанол эффективен для снижения боли у постинсультных больных.

Применение тромболизиса (tPA) при лечении инсульта уменьшает риск ЦПИБ за счет предупреждения повреждения спино-таламо-кортикального тракта. Однако tPA в настоящее время не показан для большинства пациентов, у которых развился инсульт.

Из методов немедикаментозной терапии наиболее доказана роль rTMS, которая способна на короткое время уменьшить симптомы постинсультной боли (уровень 1a).

Такие немедикаментозные методы лечения ЦПИБ, как глубокая стимуляция центрального серого вещества мозга, хроническая эпидуральная

электрическая стимуляция моторной коры, используются редко, и польза их сомнительна.

Важно помнить, что пациент с ЦПИБ испытывает не только боль и сенсорные нарушения, но и значительный эмоциональный дистресс. Поэтому поведенческая терапия, массаж, физиотерапевтические методы, акупунктура рекомендуются для облегчения тревоги, депрессии и расстройств сна, часто сопровождающих хронические болевые синдромы, подобные ЦПИБ.

Относительно лечения боли в плече получены доказательства (уровень 1b), что кортикостероиды при приеме внутрь уменьшают проявления синдрома плечо-кость по крайней мере в первые 4 нед после инсульта. Подтверждается эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов.

Как полагают, у больных с постинсультной болью в плече поддерживающая повязка может предотвратить подвывих плеча при гемиплегии и связанную с ним боль (уровень 2b), а поддерживающие ортопедические устройства могут способствовать профилактике и лечению синдрома плечо-кость (уровень 1b) [52].

Остается недостаточно изученным вопрос о пользе для пациента с гемиплегией определенной позы, уменьшающей боль в плече. Бинтование эластичным бинтом гемиплегического плеча не улучшает функцию верхней конечности, но может уменьшить боль. Показано, что предпочтительней является программа, предусматривающая постепенное увеличение диапазона движений в плече. Функциональная электрическая стимуляция может уменьшить подвывих плеча (уровень 1a), но не уменьшает боль в плече на стороне гемиплегии. Применение массажа уменьшает боль и уровень тревоги после инсульта. В определенной степени снижает уровень боли в плече сегментарная нейромидотерапия (уровень 1b).

Таким образом, болевой синдром после инсульта — частое явление и может быть представлен сочетанием вариантов боли. Важно установить источник и тип боли и подобрать соответствующее лечение с учетом типа боли (ноцицептивная или ЦПИБ). Чтобы дифференцировать боль, возникающую в результате очагового, главным образом сосудистого, повреждения, и другие варианты боли (боль в плече, боль в результате спастичности, сложный региональный болевой синдром и др.), необходимы несложные диагностические тесты, стандартизированные диагностические критерии, понятные дефиниции.

Унификация терминов невропатической боли, разработка четких критериев диагностики наряду с выяснением анамнеза заболевания и болевого феномена, клиническим неврологическим обследованием (в том числе чувствительности), дополнительными нейровизуализационным исследованием и другими методами, поможет усовершенствовать дифференциальную диагностику болевых синдромов и лечение с учетом фенотипа боли.

## Литература

1. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Нейропатическая боль. — М.: Боргес, 2007.
2. Зозуля Ю. П., Міщенко Т. С. Проблеми судинно-церебральної патології та шляхи їх вирішення // Журн. НАМН України. — 2011. — Т. 17, № 1. — С. 19—25.
3. Королев А. А., Сулова Г. А. Центральная постинсультная боль // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. — 2011. — № 5. — С. 95—96.
4. Методические рекомендации по диагностике и лечению нейропатической боли / Под ред. акад. РАМН Н. Н. Яхно. — М.: Изд-во РАМН, 2008. — 32 с.
5. Неврология / Под ред. С. М. Виничука. — К.: Здоровье, 2008. — 664 с.
6. Полушкина Н. Р., Яхно Н. Н. Центральная постинсультная боль. Клинические, психологические и терапевтические аспекты // Неврол. журн. — 1998. — № 2. — С. 13—18.
7. Andersen G., Vestergaard K., Ingeman-Nielsen M., Jensen T. S. Incidence of central post-stroke pain // Pain. — 1995. — Vol. 61. — P. 187—193.
8. Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study // Int. J. Rehabil. Res. — 2006. — Vol. 29. — N. 4. — P. 329—333.
9. Barkelius K., Johansson A., Korm K., Lindmark B. Reliabilitets- och validitetsprovning av modifierad motor assessment scale enligt Uppsala Akademiska Sjukhus-95 // Nordisk fysioterapi. — 1997. — Vol. 1. — P. 121—126.
10. Bohannon R. W., Andrews A. W. Shoulder subluxation and pain in stroke patients // Am. J. Occup. Ther. — 1990. — Vol. 44. — P. 507—509.
11. Bohannon R. W., Larkin P. A., Smith M. B., Horton M. G. Shoulder pain in hemiplegia: statistical relationship with five variables // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1986. — Vol. 67. — P. 514—516.
12. Boivie J., Leijon G., Johansson I. Central post-stroke pain — a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities // Pain. — 1989. — Vol. 37. — P. 173—185.
13. Bowsher D. Stroke and central poststroke pain in an elderly population // Pain. — 2001. — Vol. 2. — P. 258—261.
14. Carr J. H., Shepherd R. B., Nordholm L., Lynne D. Investigation of a new motor assessment scale for stroke patients // Phys. Ther. — 1985. — Vol. 65. — P. 175—179.
15. Dejerine J., Roussy G. Le syndrome thalamique // Rev. Neurol. — 1906. — Vol. 14. — P. 521—532.
16. Edinger L. Gibt es central entstehende Schmerzen? // Dtsch Z. Nervenheilkd. — 1891. — N 1. — P. 262—282.
17. Ferro J. M., Melo T. P., Guerreiro M. Headaches in intracerebral hemorrhage survivors // Neurology. — 1998. — Vol. 50. — P. 203—207.
18. Finnerup N. B. A review of central neuropathic pain states // Curr. Opin. Anaesthesiol. — 2008. — Vol. 21, N 5. — P. 586—589.
19. Frese A., Husstedt I. W., Ringelstein E. B., Evers S. Pharmacologic treatment of central post-stroke pain // Clin. J. Pain. — 2006. — Vol. 22, N 3. — P. 252—260.
20. Gamble G. E., Barberan E., Laasch H. U. et al. Poststroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 152 patients from a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke // Eur. J. Pain. — 2002. — N 6. — P. 467—474.
21. Gonzales G. R. Central pain: diagnosis and treatment strategies // Neurology. — 1995. — Vol. 45, N 12 (suppl. 9). — P. 11—16.
22. Gonzales G. R. Suicide in central pain patients // Neurology. — 1994. — Vol. 44 (suppl. 2). — A.318.
23. Gordon A. Best practice guidelines for treatment of central pain after stroke // Ed. by Henry J. L., Panju A., Yashpal K. Central Neuropathic Pain. Focus on Poststroke Pain. — Seattle: IASP Press, 2007.
24. Greenspan J. D., Ohara S., Sarlani E., Lenz F. A. Allodynia in patients with post-stroke central pain (CSPS) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals // Pain. — 2004. — Vol. 109. — P. 357—366.
25. Hansen A. P., Marcussen N. S., Klit H. et al. Pain following stroke: a prospective study // Eur. J. Pain. — 2012. — Vol. 16, N 8. — P. 1128—1136.
26. Head H., Holmes G. Sensory disturbances from cerebral lesions // Brain. — 1911. — Vol. 34. — P. 102—254.
27. Henry J. L., Laloo C., Yashpal K. Central poststroke pain: An abstruse outcome // Pain Res. Manage. — 2008. — Vol. 13, N 1. — P. 41—49.
28. Jensen M. P., Chodroff M. J., Dworkin R. H. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications // Neurology. — 2007. — Vol. 68, N 15. — P. 1178—1182.
29. Jespersen H. F., Jorgensen H. S., Nakayama H., Olsen T. S. Shoulder pain after a stroke // Int. J. Rehabil. Res. — 1995. — Vol. 18. — P. 273—276.
30. Jonsson A. C., Lindgren I., Hallstrom B. et al. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2006. — Vol. 77. — P. 590—595.
31. Joynt R. L. The source of shoulder pain in hemiplegia // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1992. — Vol. 73. — P. 409—413.
32. Kim J. S. Post-stroke pain // Exp. Rev. Neurother. — 2009. — N 9. — P. 711—721.
33. Klit H., Finnerup N. B., Andersen G., Jensen T. S. Central poststroke pain: A population-based study // Pain. — 2011. — Vol. 152. — P. 818—824.
34. Kong K. H., Woon V. C., Yang S. Y. Prevalence of chronic pain and its impact on health-related quality of life in stroke survivors // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2004. — Vol. 85. — P. 35—40.
35. Kumar G., Soni C. R. Central post-stroke pain: current evidence // J. Neurol. Sci. — 2009. — Vol. 284 (1—2). — P. 10—17.
36. Langhorne P., Stott D. J., Robertson L. et al. Medical complications after stroke: a multicenter study // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 1223—1229.
37. Leijon G., Boivie J., Johansson I. Central post-stroke pain — neurological symptoms and pain characteristics // Pain. — 1989. — Vol. 36, N 1. — P. 13—25.
38. Lindgren I., Jonsson A. C., Norrving B., Lindgren A. Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 343—348.
39. Lundström E., Smits A., Terént A., Borg J. Risk factors for stroke-related pain 1 year after first-ever stroke // Eur. J. Neurol. — 2009. — Vol. 16, N 2. — P. 188—193.
40. MacGowan D. J., Janal M. N., Clark W. C. et al. Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character, and determinants in 63 patients // Neurology. — 1997. — Vol. 49, N 1. — P. 120—125.
41. McLean D. E. Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2004. — Vol. 85. — P. 466—469.
42. Merskey H. M., Bogduk N. Classification of chronic pain. — 2nd ed. — Seattle: IASP Press; 1994.
43. Mitchell S. W. Clinical lessons on nervous diseases. — Philadelphia: Lea Brothers, 1897.
44. Naess H., Lunde L., Brogger J., Waje-Andreassen U. Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study // J. Neurol. — 2010. — Vol. 257. — P. 1446—1452.
45. Nicholson B. D. Evaluation and treatment of central pain syndromes // Neurology. — 2004. — Vol. 62, N 5 (suppl. 2). — P. 30—36.
46. Poulin de Courval L., Barsauskas A., Berenbaum B. et al. Painful shoulder in the hemiplegic and unilateral neglect // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1990. — Vol. 71. — P. 673—676.
47. Price C. I. M. Treatment of shoulder and upper limb pain after stroke: an obstacle course for evidence-based practice // Rev. Cii. Gerontol. — 2003. — N 13. — P. 321—333.
48. Ratnasabapathy Y., Broad J., Baskett J. et al. Shoulder pain in people with a stroke: a population-based study // Clin. Rehabil. — 2003. — Vol. 17. — P. 304—311.
49. Riddoch G. The clinical features of central pain // Lancet. — 1938. — N 1. — P. 1093—1098.
50. Roy C. W., Sands M. R., Hill L. D. Shoulder pain in acutely admitted hemiplegics // Clin. Rehabil. — 1994. — N 8. — P. 334—340.
51. Strong K., Mathers C., Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world // Lancet. Neurol. — 2007. — N 6. — P. 182—187.
52. Teasell R., Foley N., Bhogal S. K., Salter K. Management of post stroke pain. — 2012. — Режим доступу: www.ebrsr.com.
53. Tentschert S., Wimmer R., Greisenegger S. et al. Headache at stroke onset in 2196 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // Stroke. — 2005. — Vol. 36. — P. e1—e3.
54. Thompson A. J., Jarrett L., Lockley L. et al. Clinical management of spasticity // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2005. — Vol. 76. — P. 459—463.
55. Treede R. D. Assay sensitivity in clinical trials with chronic pain patients // Pain. — 2012. — Vol. 153, N 6. — P. 1136—1137.
56. Van Ouwenaar C., Laplace P. M., Chantraine A. Painful shoulder in hemiplegia // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1986. — Vol. 67. — P. 23—26.
57. Verdelho A., Ferro J. M., Melo T. et al. Headache in acute stroke. A prospective study in the first 8 days // Cephalalgia. — 2008. — Vol. 28. — P. 346—354.

58. Vestergaard K., Andersen G., Nielsen M. I., Jensen T. S. Headache in stroke // *Stroke*. — 1993. — Vol. 24. — P. 1621—1624.
59. Weimar C., Kloke M., Schlott M. et al. Central poststroke pain in a consecutive cohort of stroke patients // *Cerebrovasc. Dis.* — 2002. — Vol. 14. — P. 261—263.
60. Widar M., Ek A. C., Ahlstrom G. Coping with long-term pain after a stroke // *J. Pain Symptom Manage.* — 2004. — Vol. 27. — P. 215—225.
61. Willoch F., Schindler F., Wester H. J. et al. Central poststroke pain and reduced opioid receptor binding within pain processing circuitries: A [<sup>11</sup>C] diprenorphine PET study // *Pain.* — 2004. — Vol. 108. — P. 213—220.

Т. М. ЧЕРЕНЬКО

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

## Післяінсультний больовий синдром

Висвітлено сучасні уявлення щодо поширення та патогенетичної гетерогенності післяінсультного больового синдрому. Охарактеризовано його основні клінічні варіанти. Наведено принципи діагностики та диференційної діагностики післяінсультного болю. Вказано на відсутність конвенційної згоди щодо визначення центрального післяінсультного болю та спеціалізованих оцінних шкал. Розглянуто сучасні підходи до лікування післяінсультного болю.

**Ключові слова:** центральний післяінсультний біль, ноцицептивний біль, габапентин, прегабалін.

T. M. CHERENKO

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Post-stroke pain syndrome

The modern understanding of the prevalence, pathogenetic heterogeneity of post-stroke pain syndrome have been shown. Its main clinical variants were described. Principles of diagnostics and differential diagnostics of post-stroke pain were presented. The absence of conventional agreement on the definition of central post-stroke pain and specialized assessment scale was indicated. We presented the modern approaches to the treatment of post-stroke pain.

**Key words:** central post-stroke pain, nociceptive pain, gabapentin, pregabalin.



Л. Б. ОРИНЧАК

Івано-Франківська обласна клінічна лікарня  
Івано-Франківський національний медичний університет

## Актуальність проблеми розсіяного склерозу у вагітних

Розсіяний склероз — це хронічне прогресивне інвалідизувальне аутоімунне захворювання центральної нервової системи, яке виникає переважно на другому або третьому десятилітті життя та уражає жінок удвічі частіше, ніж чоловіків. У цілому вагітність має протективну дію на перебіг розсіяного склерозу, особливо у III триместрі. При цьому вплив вагітності на частоту загострень перевищує ефект усіх відомих на сьогодні імуномодулювальних препаратів.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, вагітність, патогенетичне лікування.

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне прогресивне інвалідизувальне аутоімунне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке виникає переважно на другому або третьому десятилітті життя й удвічі частіше порівняно з чоловіками уражає жінок [1, 2, 21]. На рішення жінок, хворих на РС, щодо того, народжувати чи ні, впливає багато чинників [23, 24]. Найчастіше це побоювання з приводу майбутнього стану здоров'я та можливості піклування про дитину. Парези чи порушення координації, а також інвалідність у цілому можуть підвищити ризик травмування дитини. Існують також побоювання, пов'язані з можливістю успадкування захворювання [7]. Часто у жінок викликає страх те, що потрібно буде призупинити імуномодулювальну терапію в період зачаття, вагітності й годування грудьми, а це може призвести до прогресування захворювання. Пацієнтки можуть відчувати тиск з боку членів сім'ї або медичних працівників, щоб вони утрималися від вагітності через різні проблеми або народили дітей якомога раніше, на ранній стадії захворювання. При плануванні вагітності вони інколи бояться попросити про допомогу, а також стикаються із серйозними фінансовими проблемами [7].

З огляду на актуальність зазначеної проблеми, нашим завданням було знайти у літературі

об'єктивні дані щодо перебігу і прогнозу перебігу РС у період вагітності, а також визначити тактику ведення хворих у період виношування плода з погляду доказової медицини [1].

Думка про те, що вагітність чинить негативний вплив на перебіг РС, виникла ще в XIX ст. У 1893 р. англійський невролог W. R. Gowers висловив припущення, що РС виникає під час вагітності, після пологів настає ремісія, а під час наступної вагітності — прогресування захворювання. Публікації, які підтверджували цю тезу, переважали у літературі до кінця 1970-х. У 1950-х роках були розпочаті наукові дослідження, присвячені короткочасному і віддаленому впливу вагітності на перебіг РС, результати яких повністю змінили уяву про негативні наслідки вагітності [1].

Хворі на РС часто страждають від сексуальної дисфункції. Пацієнти навіть з м'яким неврологічним дефіцитом у 73 % випадків скаржаться на сексуальні порушення [7, 10]. У жінок здебільшого знижене лібідо, виникають труднощі з досягненням оргазму [7]. Незалежно від сімейного стану зафіксовано значно нижчу частоту статевих стосунків у пацієнтів з РС порівняно зі здоровими особами. Фізичні вади, пов'язані із захворюванням, також можуть вплинути на сексуальну активність. Насамперед це втома, м'язова слабкість, біль, спастичність м'язів і порушення чутливості. Крім того, пре-

© Л. Б. Оринчак, 2014

парати, які використовують для лікування супутніх симптомів, таких як депресія, тривога або порушення сечовипускання, також можуть вплинути на сексуальне життя [7].

Важливого значення набувають психологічні чинники. Розлади функції сечового міхура, кишківника, вставлений катетер можуть викликати побоювання щодо несхвалення з боку партнера, що може призвести до розірвання сексуальних стосунків. Якою мірою ці чинники призводять до підвищення рівня безпліддя в жінок з РС, остаточно ще не вивчено [7].

В одному з найбільших досліджень PRIMS (Pregnancy in multiple sclerosis — вагітність і розсіяний склероз), яке досі триває, проаналізовано дані 227 вагітних жінок, хворих на РС [12, 27]. Показано, що в період виношування плода частота загострень не лише не підвищується, а навпаки, знижується, а самі загострення перебігають легше [1, 27]. За даними PRIMS, середня кількість загострень становила до вагітності ( $0,7 \pm 0,9$ ) бала на рік, а у III триместрі вагітності знижувалася до ( $0,2 \pm 1,0$ ) бала [1, 27]. У двох клінічних дослідженнях хворим на РС було проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку в період виношування плода та в післяпологовий період. У половини жінок у другій половині вагітності кількість вогнищ в T2-режимі зменшилася, а в післяпологовий період відновилися до рівня до вагітності [1]. Слід урахувати, що отримані результати можуть мати похибки, зумовлені низкою чинників: ретроспективний характер багатьох робіт, мала вибірка, відсутність єдиних критеріїв залучення у дослідження і вилучення, неможливість диференціювати вплив самої вагітності від дії супутніх чинників (стрес, перевтома), труднощі з організацією тривалого спостереження в післяпологовий період [1].

Дебют РС під час вагітності, який описав W. R. Gowers, спостерігається рідко. Згідно з результатами одного з досліджень, ризик розвитку РС у жінок, які не народжували, достовірно вищий, ніж у жінок, які народили принаймні двох дітей [1]. Такий ефект не можна вважати універсальним через індивідуальні особливості перебігу періоду вагітності. Більше ніж у половини жінок протягом вагітності триває посилення неврологічного дефіциту [1, 20]. У цілому вагітність має протективну дію на перебіг РС, особливо у III триместрі. При цьому вплив вагітності на частоту загострень перевищує ефект усіх відомих на сьогодні імуномодулювальних препаратів [1, 13].

При вагітності може спостерігатися стан імуносупресії внаслідок впливу плода на материнський організм, імовірно, що високий рівень естрогену, пов'язаний з вагітністю, сприяє цьому [1]. Одне з найкращих досліджень впливу вагітності на перебіг РС було виконане С. Confavreux і співавт. (1998), які показали, що кількість загострень значно знижується в III триместрі вагітності, збільшу-

ється у післяпологовий період, а пізніше зазвичай повертається до початкового рівня. Причиною цього вони також вважають гормональну перебудову, яка супроводжується імуносупресією. Механізм імуносупресії при вагітності пов'язаний з плацентарними, фетальними і материнськими чинниками. В цей період у крові жінки зростають рівні естріолу, 17- $\beta$ -естрадіолу, прогестерону і пролактину, що призводить до зниження активності імунної відповіді. Рівень естріолу поступово підвищується під час вагітності, досягаючи максимуму в III триместрі, що збігається з клінічним поліпшенням, і знижується після пологів. Можливо, саме цей гормональний чинник має найбільше значення. Доведено, що естрогени впливають на імунну систему через стромальні клітини, фібробласти і макрофаги. Відомо, що естрогени і прогестерон інгібують окис азоту і гальмують продукцію фактора некрозу пухлин  $\alpha$  клітинами мікроглії. Після пологів рівень цих гормонів швидко повертається до норми, а імунна активність знову зростає. Крім того, існує зв'язок між частотою загострень під час вагітності і рівнем кальцитріолу — білка, асоційованого з вагітністю [4].

Локальна Th1-імуносупресія під час вагітності з фізіологічної позиції — абсолютно необхідна прістосувальна реакція, яка запобігає відторгненню плода організмом матері [1]. По суті, плід для материнського організму стає алогенним трансплантатом, який несе в собі її антигени. Тимчасова супресія цитотоксичних імунних клітинних реакцій відбувається за Th1-типом і дає змогу зберегти плід. Не всі імунні реакції при вагітності мають бути пригнічені, зокрема, гуморальні імунні реакції Th2-типу необхідні для пасивного транспорту антитіл з організму матері до плода. Таким чином, виживання плода потребує зниження активності Th1-відповіді й посилення Th2-реакцій. Порушення такого «переключення» імунної відповіді призводить до спонтанних абортів [1]. Зміни співвідношень T-імунних реакцій при вагітності мають не лише локальний характер (в ділянці матки), а й системний. Унаслідок зміни активності імунної системи при вагітності змінюється клінічний перебіг багатьох аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, склеродермія, міастенія, системний червоний вовчак, тиреоїдит [1]. Оскільки РС — аутоімунне захворювання, патогенез якого тісно пов'язаний з патологічною лімфоцитарною агресією, зміни характеру його перебігу при вагітності стають повністю зрозумілими. Виявлення факту впливу статевих гормонів на перебіг РС призвело до спроб використати естрогени як засіб лікування цього захворювання [1]. Клінічне дослідження естрогенвмісних середників як препаратів, котрі змінюють перебіг РС, не виявило позитивних результатів. Можливо, для пригнічення активності РС необхідно використовувати інші дози і типи естрогенів, аналогічні до тих, які характерні для періоду вагітності [1].

Актуальним для жінок лишається питання щодо можливості використання оральних контрацептивів. Даних про те, що ці препарати мають негативний вплив на перебіг РС, немає, тому в разі необхідності їх можна приймати, але слід урахувати два важливі моменти. По-перше, деякі препарати, які використовують для лікування РС як симптоматичну терапію, можуть знижувати ефективність оральних контрацептивів. По-друге, як сама вагітність, так і оральні контрацептиви, підвищують ризик тромбозу глибоких вен унаслідок втрати еластичності судин, зниження венозного тонуусу і гіперплазії судинної стінки. Особливо великий цей ризик у жінок з обмеженою руховою активністю [4, 21].

Перші три місяці після вагітності найважчі для матері й дитини, оскільки підвищується ризик виникнення рецидиву РС [3]. Тому питання ефективної профілактики післяпологових рецидивів є актуальним. Гіпотезу про прогестин-опосередкований перехід імунологічної відповіді від Th1 до Th2, який вважають однією з основних причин зниження частоти рецидивів під час вагітності, вивчають у дослідженні POPART-MUS. Це проспективне плацебоконтрольоване подвійне сліпе дослідження, в якому заплановано набрати 300 пацієнтів, досі триває [7, 28].

Деякі дослідники вважають, що на прогнозування частоти рецидивів у післяпологовий період можуть впливати такі чинники, як кількість рецидивів на рік до вагітності, кількість рецидивів під час вагітності, тривалість захворювання [23], хоча в інших дослідженнях ці дані не були підтверджені. Також існує думка, що у жінок з пізнім початком менструацій повільніше прогресує захворювання [7].

Вагітність, згідно з даними багатьох досліджень, не впливає на тривалий перебіг захворювання [18], хоча слід урахувати можливі похибки результатів. За результатами дослідження PRIMS, середній приріст показників за шкалою інвалідизації EDSS упродовж 45-місячного періоду спостереження за жінками, які народжували, становив 0,9 бала і наблизвся до такого у жінок, які не народжували [1].

Багато дослідників вважають, що вагітність позитивно впливає на перебіг РС (збільшується період переходу у фазу вторинного прогресування) і сприяє відтермінуванню дебюту. У жінок, які народжували, перехід у вторинно-прогресивну фазу відбувається в 3,2 рази повільніше порівняно з тими, які не народжували [1, 6, 22]. Крім того, більша кількість дітей, народжених до встановлення діагнозу, асоціюється з пізнішим віком дебюту РС у матерів [7, 17].

Існує думка, що вагітність або народження не менше ніж 3 дітей сприяють зниженню ймовірності досягнення 6 балів за шкалою EDSS. Зокрема ці дані підтверджуються у пацієнтів з ремітивно-рецидивним перебігом РС [7]. Е. Dwosh та Н. Guimond у своїх публікаціях дотримуються такої самої думки, а ще вважають, що повторні вагітності можуть запобігти виникненню РС. На їх переконання, екзацербациї, які виникають у перші три місяці після

пологів, можуть бути спровоковані не лише гормональною перебудовою, а і стресогенним впливом самих пологів, а ще фізичним навантаженням, яке значно зростає після них. Більш значну активізацію захворювання, ніж пологи, спричиняє переривання вагітності (як штучне, так і мимовільне), а також гістеректомія [4].

За результатами одного з досліджень [1], у жінок, які завагітніли після дебюту РС, період до настання тяжкої інвалідизації (пересування лише в інвалідному візку) збільшився на 50% порівняно з жінками, які не народжували після початку захворювання [22]. Якщо перша дитина народилася після появи РС, то ризик переходу РС з ремітивно-рецидивної фази у вторинно-прогресивну нижчий порівняно з жінками, які народили до початку захворювання [7].

У бельгійському дослідженні (2010) тривалий час спостерігали за 330 жінками і дійшли висновку, що середній вік, при якому оцінка за EDSS досягнула 6 балів, становив 43 роки у групі жінок, які народжували дітей, і 37 років у групі жінок, які ніколи не народжували (середній вік початку захворювання — 30 років). Також вважають, що жінки, які народжували дітей, мають сприятливіший перебіг захворювання [11].

Можливо, наведені дані відображують не прямий зв'язок між вагітністю і прогнозом РС, а існування іншого незалежного чинника, асоційованого з бажанням мати дитину і з доброякісним перебігом захворювання. Не виключено, що наявність вагітності у хворої на РС може бути маркером доброякісного перебігу захворювання, але це питання потребує подальшого вивчення [1, 23]. У перші три місяці після пологів частота загострень зазвичай зростає (за даними дослідження PRIMS, показник середнього приросту в цей період —  $1,2 \pm 2,0$ ) і знижується в наступні 6—9 міс [1, 7, 22, 27]. Ці результати були підтверджені висновками попередніх ретроспективних невеликих досліджень [7] і перевірені наступними науковими пошуками [13, 14].

В Оксфордському журналі (Oxford Journals) опубліковано дані багатоцентрового 2-річного дослідження, де показано, що починаючи з II триместру вагітності і протягом наступних 21 міс річна частота загострень дещо знизилася, але істотно не відрізнялася від зареєстрованої за рік до вагітності. У цьому дослідженні відзначено, що при збільшенні кількості рецидивів у рік до вагітності, збільшується кількість рецидивів під час вагітності, це корелює з виникненням післяпологового рецидиву. На другий рік після пологів кількість рецидивів залишається такою самою, як у рік до вагітності. Пацієнти, які мали вищий бал за EDSS на початку вагітності, були більш схильні до рецидивів. Поява післяпологового рецидиву не була пов'язаною з грудним вигодовуванням, епідуральною анестезією, віком початку РС, віком на момент вагітності, тривалістю захворювання, загальною кількістю рецидивів до вагітності, кількістю попередніх вагітностей

тей або статтю дитини. Тим не менше, з 33 жінок, які мали принаймні один рецидив у кожний період (рік до вагітності, під час вагітності), 20 (61%) не мали рецидивів у перші три місяці після пологів. 14 (16%) з 87 жінок без рецидивів у зазначені періоди мали принаймні один рецидив після пологів. У цьому дослідженні визначили, що ризик післяпологового рецидиву становить 28% [27].

К. Hellwing і співавт. (2008) опублікували статтю, де зазначили, що близько 25% жінок страждають від рецидивів протягом 40 тижнів вагітності, а 30% мають рецидив у перші три місяці після пологів [16]. У цілому рік, який включає вагітність і три місяці після народження дитини, за кількістю загострень схожий на інші роки захворювання [1].

Нині вважають, що під час вагітності у хворих на РС жінок поліпшується не лише перебіг захворювання, а і якість життя, загальний стан здоров'я, рухова активність, сексуальне життя, зменшується відчуття втоми. Таке поліпшення стану здоров'я більше виражене у III триместрі вагітності [2]. У жінок, які вже мали порушення рухової активності, зменшується обсяг рухів і підвищується спастичність. Можливо, це пов'язано зі збільшенням маси тіла [21].

У вагітних жінок, хворих на РС, які є лежачими, підвищується ризик тромбоемболії. У них застосовують тромбопрофілактику (еластичні панчохи, низькі дози гепарину або ацетилсаліцилової кислоти) [21]. Інфекції сечовивідних шляхів та пієлонефрит часто можуть виникати під час вагітності, особливо, якщо є нейрогенний сечовий міхур, що передбачає збільшення частоти катетеризацій [1, 21]. У зв'язку з цим, за наявності в анамнезі інфекції сечостатевого шляхів пацієнтці потрібно провести профілактичний курс лікування антибіотиками, які не мають тератогенного ефекту. Найбезпечніші щодо цього — ампіцилін та нітрофурані [1]. Часті гострі або хронічні інфекції сечовивідних шляхів можуть підвищити ризик передчасних пологів [21].

Рекомендується припинити будь-яку превентивну терапію за три місяці до зачаття або відразу після того, як жінка дізналася про вагітність [1, 18, 21]. Зазначені дані не мають досі жодного наукового підґрунтя. Цій проблемі присвячено багато досліджень, зокрема, одне дослідження показало, що у жінок, які приймали інтерферон- $\beta$ , значно збільшилася кількість спонтанних абортів, діти народжувалися з меншою масою тіла [7, 9]. Зменшення маси тіла дитини встановлено також у деяких дослідженнях [5, 7, 15, 29], тоді як інші дослідники не виявили зниження маси тіла при народженні дитини чи збільшення кількості спонтанних абортів, мертвонароджень чи вроджених аномалій розвитку [7, 25, 26]. У The EPMA Journal за 2012 р. було опубліковані результати невеликого дослідження, в якому спостерігали 10 жінок з РС, котрі продовжували терапію інтерфероном- $\beta$  або Копаксоном протягом усієї вагітності і після пологів. Не виявлено збільшення кількості спонтанних абортів і передчасних пологів

чи зменшення маси тіла дитини при народженні [7, 15]. Що стосується безпечності імуномодулювальної терапії у пацієнтів чоловічої статі, то у проспективному дослідженні не встановлено зменшення маси тіла чи довжини тіла дітей при народженні порівняно з немовлятами здорових батьків.

Німецькі вчені провели дослідження, в якому обстежували жінок, котрі завагітніли під час прийому інтерферону- $\beta$  і Копаксону, та вагітних, які не отримували превентивної терапії. За жінками спостерігали протягом вагітності і трьох місяців після пологів. У всіх групах виявлено однаково знижений ризик рецидиву. Цікаво, що частота рецидивів більше знижувалася у перші три місяці після пологів у жінок, які отримували інтерферон- $\beta$  і Копаксон, порівняно з тими, хто не отримував превентивної терапії. При обстеженні новонароджених не виявлено жодних відмінностей у масі тіла (у матерів, які отримували інтерферон- $\beta$ , маса новонароджених немовлят дорівнювала у середньому  $(3260 \pm 606)$  г, у тих, хто отримував Копаксон, —  $(3295 \pm 688)$  г, у жінок контрольної групи —  $(3383 \pm 544)$  г), довжині тіла немовлят (відповідно  $(51,0 \pm 2,3)$ ,  $(51,5 \pm 2,7)$  і  $(51,4 \pm 2,6)$  см), у гестаційному віці ( $(38,9 \pm 2,4)$ ,  $(39,2 \pm 1,7)$  і  $(39,1 \pm 2,3)$  тиж). Передчасні пологи спостерігали в усіх трьох групах з однаковою частотою. Аномалії розвитку в дітей, чії матері отримували інтерферон- $\beta$ , виникли у 3 із 78 немовлят (дефект міжшлуночкової перегородки, стеноз клапана легеневої артерії, дисплазія тазостегнового суглоба), у 2 із 41 немовляти (патологія сечового міхура, дисплазія тазостегнового суглоба), чії матері отримували Копаксон, у 7 з 261 немовляти контрольної групи (синдром Дауна, невуси, афтозний стоматит, шийний аденіт, порушення метаболізму глікогену, періодична лихоманка). Більшість жінок, залучених у це дослідження, припинили превентивну терапію протягом першого триместру вагітності, тому висновки робити завчасно. Більшість німецьких лікарів радять пацієнткам припинити лікування на час вагітності [16].

Лікування загострень і симптоматичну терапію у період загострень проводять з урахуванням користі конкретного препарату і його впливу на плід. Призначення глюкокортикостероїдів жінкам під час вагітності потребує індивідуального підходу. У першому триместрі вагітності прийом їх вважають небезпечним, оскільки є дані щодо підвищеної кількості викиднів, передчасних пологів, а також низької маси тіла немовлят при народженні. У разі тяжких загострень вирішення питання щодо призначення глюкокортикостероїдів потребує індивідуального підходу [1, 3]. Вчені Великої Британії відзначили, що у дітей жінок з іншими захворюваннями, які потребували гормональної терапії, спостерігали пригнічення функції наднирникових залоз, гіпоглікемію (зазвичай короткотривалу), заячу губу, а у матерів — передчасні пологи, мертвонародження. Водночас кількість досліджень з цієї тематики обмежена [22].

Вважають, що внутрішньовенне введення імуноглобуліну може бути безпечним під час вагітності і не чинити негативного впливу на плід [7].

Особливу увагу потрібно приділяти профілактиці падінь, ризик яких у вагітних жінок, хворих на РС, вищий, ніж у решти вагітних у зв'язку з наявними координаторними порушеннями та руховими дефектами. Крім того, можуть посилюватися такі симптоми, як астенія [1].

Що стосується проведення МРТ під час вагітності, то даних щодо її впливу на дитину на сьогодні недостатньо, хоча немає даних про асоціацію аномалій плоду з використанням МРТ. Цей вид обстеження використовують лише у тому разі, коли результати дослідження можуть змінити тактику ведення хворої [1].

Норвезькі дослідники провели аналіз даних медичного реєстру за 1967—2002 рр., проаналізувавши 649 пологів у жінок з РС та порівнявши їх з пологами у здорових жінок (близько 2 млн). У жінок з РС пологи частіше закінчувалися кесаревим розтином як плановим, так і позаплановим [21]. Потрібно враховувати, що частка кесаревих розтинів у здорових жінок відрізняється у різних країнах залежно від соціальних, релігійних і культурних чинників — від 10 до 40 %.

Перший період пологів у хворих на РС відбувається як зазвичай, а у другому періоді двічі частіше, ніж у здорових жінок, фіксують слабкість пологової діяльності і, як наслідок, частіше застосовують методи її стимуляції. Коли дитина опускається в ділянку таза, у частини пацієнок потрібне використання щипців або вакуумного екстрактора (приблизно у 3,4—7,0%) [9, 21]. Не було відмінностей за шкалою Апгар, частотою природжених вад чи перинатальної патології між немовлятами жінок з РС і здорових жінок. Інші дослідники дотримуються цієї ж думки [7].

У журналі *The EPMA Journal* за 2012 р. опубліковано результати одного з досліджень, у якому взяли участь 2000 жінок з РС. Установлено значно вищий рівень материнської анемії, а отже, і внутрішньоутробну гіпоксію плода. Незважаючи на ці ускладнення, жодних відмінностей щодо тривалості пологів чи оцінки за шкалою Апгар відразу після народження не виявлено [7]. У цілому не було зафіксовано жодних серйозних побічних ефектів РС під час перебігу пологів [10, 19, 23].

Фахівці лікарні *Middlesex* (Велика Британія) за результатами 3-річного проспективного дослідження повідомили, що немовлята, народжені від жінок з РС, при народженні мають нормальну масу тіла та обвід голови [22]. Жодних даних про народження дітей з розумовою чи фізичною відсталістю не було.

Вчені з Великої Британії у ретроспективному дослідженні виявили збільшення частоти післяпологового рецидиву на 0,25 % у пацієнок, які отримували розчин бупівікаїну під час пологів [22]. Нині ці дані не підтверджено. Між пацієнтками, які отримали

місцеве знеболювання або епідуральну анестезію, не виявлено різниці у післяпологовий період [21]. С. Confavreux та М. Hutchinson у своїх статтях також висловили думку, що епідуральна анестезія не впливає на кількість післяпологових рецидивів [7].

Що стосується спадковості, то сприйнятливості до РС ґрунтується на взаємодії окремих генів та зовнішнього середовища. Ризик для нащадків невеликий. Батьки можуть бути впевнені, що ризик захворіти в їхніх дітей становить усього 4 %, якщо один із батьків хворий на РС, і 30 %, якщо на РС хворіють обидва батьки. Загальний показник ризику в популяції — 0,2 % [21].

Грудне вигодовування зазвичай не впливає на пацієнтів з РС і на ризик рецидиву після пологів [21]. Німецькі вчені у своєму дослідженні дійшли висновку, що жінки, які годують грудьми, мали значно меншу активність захворювання у перші три місяці післяпологового періоду порівняно з жінками, які не годували грудьми. Ці дані були підтвержені HELLWIG (2009), A. Langer-Gould (2009). Можливо, це можна пояснити тим, що грудне вигодовування пригнічує функцію яєчників, спричиняє аменорею, збільшує кількість пролактину і лютеїнізувального гормону, а високий рівень пролактину, як показано в експериментальних умовах (С. Gregg і співавт. 2007) сприяє ремієлінізації. Німецькі лікарі радять пацієнткам, які бажають годувати грудьми, робити це виключно 4—6 міс [16]. Досі не відомо, чи проникають медикаментозні засоби, які модифікують хвороби, у грудне молоко, але не рекомендується приймати ці препарати у період грудного вигодовування. Це потрібно враховувати при бажанні жінки якомога швидше відновити превентивну терапію після пологів. Короткі курси метилпреднізолону не протипоказані у період грудного вигодовування. Він лише у малих концентраціях виділяється з грудним молоком і має короткий період напіврозпаду [21, 27]. Якщо жінка вирішила не годувати грудьми, то рекомендовано розпочати превентивну терапію якомога швидше після пологів, оскільки є достатньо доказів того, що патогенетична терапія знижує рівень післяпологових рецидивів [16]. Вчені з Великої Британії наводять дані про те, що частота післяпологових рецидивів не залежить від грудного вигодовування [7, 22]. 50 % жінок з РС годують дітей грудьми в середньому 6,3 міс, середня тривалість рецидиву в цій групі — 3,0—3,1 міс. 69 % жінок з рецидивами припиняли грудне вигодовування [22].

Таким чином, на підставі аналізу наявних даних можна дійти висновку, що вагітність справляє позитивний вплив на перебіг РС. Хворобомодифікативна терапія категорично протипоказана в період вагітності та грудного вигодовування. Питання планування вагітності та вигодовування грудьми у хворих на РС потребує індивідуального підходу і спільної узгодженої тактики ведення як лікарем-неврологом, так і акушером-гінекологом.

## Література

- Белова А. Н., Качалина Т. С., Крупин В. Н. Рассеянный склероз и беременность // Неврол. журн. — 2010. — № 6. — С. 4—10.
- Кичерова О. А., Рейхарт Л. И., Быченко С. М. Рассеянный склероз. — Тюмень: Сити-пресс, 2007. — С. 152.
- Леманн-Хорн Ф., Лудольф А. Лечение заболеваний нервной системы. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 231—232.
- Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — С. 234—237.
- Amato M.P., Portaccio E., Ghezzi A., MS Study Group of the Italian Neurological Society. et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- $\beta$  exposure in multiple sclerosis // *Neurology*. — 2010. — Vol. 75. — P. 1794—1802.
- Andersen O. Natural history of multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis* / Ed. by C. Raine et al. — Saunders-Elsevier, 2008.
- Borisow N., Döring A., Pfueller C. et al. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy // *EPMA J.* — 2012. — Vol. 3, N 9. — P. 1—10.
- Boskovic R., Wide R., Wolpin J. et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort // *Neurology*. — 2005. — Vol. 65. — P. 807—811.
- Dahl J., Daltveit A. K., Myhr K. M. et al. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis // *Neurology*. — 2005. — Vol. 65. — P. 1961—1962.
- Demirkiran M., Sarica Y., Uguz S. et al. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? // *Mult. Scler.* — 2006. — N 12. — P. 209—214.
- D'hooghe M. B., Nagels G., Uitdehaag B. M. J. Long-term effects of childbirth in MS // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 81. — P. 38—41.
- Fernandez Liguori N., Klajn D., Acion L. et al. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study) // *Mult. Scler.* — 2009. — Vol. 15, N 5. — P. 555—562.
- Finkelsztejn A., Brooks J. B., Paschoal F. M. et al. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature // *BJOG*. — 2011. — Vol. 118. — P. 790—797.
- Finkelsztejn A., Fragoso Y. D., Ferreira M. L. et al. The Brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 113. — P. 277—280.
- Hellwig K., Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis // *J. Neurol.* — 2011. — Vol. 258. — P. 502—503.
- Hellwig K., Haghikia A., Rockhoff M. et al. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders — Original Research*. — 2012. — N 5 (5). — P. 247—253.
- Holmqvist P., Hammar M., Landtblom A.-M. et al. Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 94. — P. 2835—2837.
- Houtchens M. K. Pregnancy and multiple sclerosis // *Semin. Neurol.* — 2007. — Vol. 27, N 5. — P. 434—441.
- Kelly V. M., Nelson L. M., Chakravarty E. F. Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy // *Neurology*. — 2009. — Vol. 73. — P. 1831—1836.
- Koliba P., Zapletalova O., Petzel M. Pregnancy and multiple sclerosis // *Ceska Gynekol.* — 2005. — Vol. 70, N 6. — P. 426—430.
- Lee M., O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. BMJ. Journals*. — 2008. — Vol. 79. — P. 1308—1311.
- Lorenzi A. R., Ford H. L. Multiple sclerosis and pregnancy // *Postgrad. Med. J.* — 2002. — Vol. 78. — P. 460—464.
- Neuteboom R. F., Janssens A. C. J. W., Siepmann T. A. M. et al. Pregnancy in multiple sclerosis: clinical and self-report scales // *J. Neurol.* — 2012. — Vol. 259. — P. 311—317.
- Prunty M., Sharpe L., Butow P., Fulcher G. The motherhood choice: themes arising in the decision-making process for women with multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2008. — Vol. 14. — P. 701—704.
- Salminen H. J., Leggett H., Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes // *J. Neurol.* — 2010. — Vol. 257. — P. 2020—2023.
- Sandberg-Wollheim M., Alteri E., Moraga M. S., Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy // *Mult. Scler.* — 2011. — Vol. 17. — P. 423—430.
- Vukusic S., Hutchinson M., Hours M. et al. The Pregnancy in Multiple Sclerosis Group; Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse // *Brain*. — 2004. — Vol. 127. — P. 1353—1360.
- Vukusic S., Ionescu I., El-Etr M., Multiple Sclerosis Study Group et al. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progesterin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPARTMUS) trial: rationale, objectives and state of advancement // *J. Neurol. Sci.* — 2009. — Vol. 286. — P. 114—118.
- Weber-Schoendorfer C., Scharfer C. Multiple sclerosis, immunomodulators and pregnancy outcomes: a prospective observation study // *Mult. Scler.* — 2009. — Vol. 15, N 9. — P. 1037—1042.

Л. Б. ОРИНЧАК

Ивано-Франковская областная клиническая больница

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

**Актуальность проблемы рассеянного склероза у беременных**

Рассеянный склероз — это хроническое прогрессирующее инвалидизирующее аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, возникающее преимущественно на втором или третьем десятилетии жизни и поражающее женщин в два раза чаще, чем мужчин. В целом беременность имеет протективное действие на течение рассеянного склероза, особенно в III триместре. При этом влияние беременности на частоту обострений превышает эффект всех известных на сегодня иммуномодулирующих препаратов.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, беременность, патогенетическое лечение.

L. B. ORYNCHAK

Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital

Ivano-Frankivsk National Medical University

**Relevance of problem of multiple sclerosis in pregnant women**

Multiple sclerosis is a chronic progressive autoimmune disease of the nervous system that occurs more frequently in the second and third decade of life, 2 times more often affects women than men. Thus, the problems associated with family planning and childbirth are particularly relevant to women. Most of them concern issues of pregnancy, childbirth and the postpartum period. In general, pregnancy has a protective effect during the course of multiple sclerosis, especially in the third trimester. The influence of pregnancy at the frequency of relapses exceeds the effect of all presently known immunomodulating drugs.

**Key words:** multiple sclerosis, pregnancy, pathogenetic treatment.



В. О. МАЛАХОВ<sup>1</sup>, В. С. ЛИЧКО<sup>2</sup>, К. В. ГРЕЦЬКИХ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

<sup>2</sup>Медичний інститут Сумського державного університету

<sup>3</sup>КУ «Харківська міська клінічна лікарня № 7»

## Гематоенцефалічний бар'єр як частина нейро-імуно-ендокринної системи

Наведено відомості про сучасний стан проблеми гематоенцефалічного бар'єра як частини нейро-імуно-ендокринної системи у світовій неврологічній практиці. Описано основні зв'язки між провідними адаптивними системами організму — нервовою, імуною та ендокринною. На підставі даних літератури і власних досліджень висвітлено можливості управління нейро-імуно-ендокринною системою через вплив на гематоенцефалічний бар'єр.

**Ключові слова:** цереброспінальна рідина, гомеостаз, макрофаги, цитокіни, нейропептиди.

Останніми десятиріччями нові напрями науки на стику неврології, психіатрії, імунології та ендокринології — нейроімунологія та психонейроімунологія — зумовили появу концепції про існування в організмі єдиної нейро-імуно-ендокринної системи (НІЕС). Нервова та імуна системи демонструють численні аналогії: схожість функціональної організації, наявність центральних і периферичних структур регуляції, можливості пам'яті, наявність на клітинах обох систем однакових антигенних маркерів, наявність низки імуних ефектів у медіаторів нервової системи і навпаки, загальна провідна роль гіпоталамуса [1, 7, 10, 31].

Виявлення багатьох шляхів гіпоталамо-гіпофізарної імуномодуляції, поява думки про те, що тимус є частиною гіпоталамо-гіпофізарно-тимусної осі, вивчення ролі опіоїдів, нейротрансмітерів, поліпептидів, на рівні яких замикається зворотний зв'язок від імуноцитів на регуляторні центри гіпоталамуса, зумовило розуміння того, що існує суворо детермінована циркуляція інформації між імуною, нервовою та ендокринною системами, що ці системи не можна розділити морфологічно, біохімічно та функціонально [6, 8, 9, 15, 18].

В. В. Абрамов (1991) на підставі власних досліджень і з посиланням на роботи J. E. Merrill та спів-

авт. (1987), H. Wekerle та співавт. (1987), С. Hughes та співавт. (1988), H. Reiber та співавт. (1988), S. Gordon та співавт. (1993) вперше повідомив про можливість проникнення в центральну нервову систему (ЦНС) крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) імунокомпетентних клітин з наступною модуляцією функціонального стану низки нервових структур [2, 10, 12, 32].

На ранніх етапах онтогенезу клітини нейроектодерми потрапляють у різні органи і тканини, а клітини крові — в паренхіму мозку, що розвивається. У здійсненні та регуляції цього процесу відіграють провідну роль цереброспінальна рідина (ЦСР) і структури ГЕБ [6, 9, 12, 32].

Етіопатогенез неопластичного процесу в ЦНС і на периферії нині також пов'язують з дезінтеграцією нервової, імуної та ендокринної складових єдиної регуляторної системи. Про значення ЦСР і особливого імуного статусу мозку в протипухлинному захисті організму свідчить той факт, що пухлини у відносно імунологічно привілейованому місці організму рідко виникають, рідко метастазують, не спричиняють ракової кахексії, тобто їх розвиток стримується [2, 4, 11, 13, 39].

Імунобіохімічні зміни ліквору при пухлинах мозку становлять великий інтерес. Їх об'єднують терміном «імунобіохімічний неопластичний синдром». На розвиток потужної імуної реакції в ЦСР вказу-

© В. О. Малахов, В. С. Личко, К. В. Грецьких, 2014

ють багато авторів, які встановили наявність клітинно-гуморальної протипухлинної кооперації при розвитку новоутворень головного мозку, в цьому вбачають перспективу вирішення проблеми терапії [7, 8, 12].

Розвиток внутрішньочерепного інфекційного процесу також пов'язаний із виснаженням захисних чинників ЦСР. У міру розвитку реакції саногенезу, яка полягає у збільшенні інтратекального синтезу Ig G, досягається санація інфекційного вогнища [5, 9, 19].

Отже, інтегровані в єдиний блок нервова, ендокринна та імунна системи визначають найважливіші структурно-функціональні параметри життєдіяльності організму. Це «стовбур», основа існування організму, його адаптаційних можливостей [1, 4, 10, 25].

Великий інтерес становить функціональна асиметрія НІЕС, яка зумовлює структурну і функціональну асиметрію лікворної системи. В контралатеральних ділянках ЦНС виявлено різний кількісний вміст медіаторів, нейрогормонів, нейропептидів, а також рецепторів до них [5, 9, 19, 39].

Оскільки нервова, імунна та ендокринна системи функціонують як єдиний блок, було висловлено і доведено припущення про асиметрію імунної та ендокринної систем. Так, клітини червоного кісткового мозку з лівої стегнової кістки і клітини лівої частки тимуса проліферативно більш активні, ніж аналогічні елементи на протилежному боці. При введенні клітин частин тимуса з різною активністю у регуляції гуморальної імунної відповіді ця активність залежить від домінантної півкулі головного мозку донорів, від яких були отримані клітини, а також від того, в організм яких реципієнтів вони потрапили — ліво- чи правопівкульних [6, 5, 11, 31].

Нейроанатомічні та нейрофізіологічні особливості асиметрії півкуль головного мозку мають важливе значення в умовах патології, що пояснює поліморфізм і гетерогенність синдромів при латералізованому церебральному ураженні, а також появу в ЦСР чинника позиційної асиметрії. При введенні ліквору хворого з руховими порушеннями у здорового реципієнта виникають порушення, аналогічні таким у тварини-донора, і навіть на тому самому боці [2, 9, 15].

Нейропептиди є носіями інформації і мають високу специфічність: одні повідомляють про ураження правого боку, інші — про ураження лівого. Більшість авторів згодні з фізичною теорією індукування асиметрії організмів усіх рівнів розвитку, пояснюючи філогенетичний розвиток асиметрії взаємодією біологічних об'єктів з електромагнітним випромінюванням. Першопричиною цього є поляризація молекул води, формування третинної структури регуляторних білків у складі рідких середовищ організму, зокрема ліквору [7, 9, 11, 17].

При підвищенні рівня організації живих організмів більше значення у формуванні асиметрії мають внутрішні чинники, але у взаємодії з чинниками на-

вколишнього середовища. Механізм виникнення асиметрії полягає в нерівномірному прямому нейрогенному впливі на структуру органів або їх частин, що призводить до неоднакової їх чутливості до гормонів та медіаторів і неоднакової утилізації ними поживних речовин, а також до асиметричних змін судинного тону залоз та їх кровопостачання [4, 10, 24].

Таким чином, нервова, ендокринна та імунна системи асиметричні внаслідок низки морфологічних і функціональних чинників, причому асиметричні як «окремо», так і у складі єдиного блоку. Явище функціональної асиметрії виявлено в нормі, за патології та при експериментальних впливах. Урахування морфофункціональної асиметрії — класичний підхід до вивчення регуляторних систем, який нині отримав потужний розвиток [7, 9, 25].

У мозку немає лімфоїдної системи, а ГЕБ перешкоджає проникненню високомолекулярних білків та імунокомпетентних клітин з крові, тобто цей орган у нормі ізолюваний від імунної системи організму. Тому тривалий час залишалося невідомим, чи існує і якщо так, то як здійснюється імунний захист мозку (поза механізмами розвитку аутоімунних реакцій) [2, 9, 19, 25, 32]. Протягом останніх десятиліть з'явилися дані, які дають змогу частково відповісти на це питання. Виявилось, що мозок має власну відносно автономну імунну систему. Це робить актуальною проблему вивчення взаємозв'язків нервової та імунної систем як в теоретичному, так і в клінічному аспекті.

#### **Лімфоїдні клітини цереброспінальної рідини і білки мозкової тканини**

У класичній неврології та імунології тривалий час імунні функції нервових клітин заперечували. Однак дослідження, проведені із застосуванням новітніх методів, продемонстрували несподівані результати. Виявилось, що в ЦСР містяться Т- і В-лімфоцити, які виконують специфічні імунні функції та здатні до розвитку локальної імунної відповіді [5, 6, 11, 20, 22].

З виявлених у лікворі лімфоцитів найбільше значення в імунних реакціях мають Т-хелпери, Т-супресори, Т-ампліфікатори, Т-клітини — носії імунної пам'яті, цитотоксичні Т-клітини і Т-лімфоцити тривалого існування, а також В-клітини — попередники плазмочитів, які реагують на тимуснезалежні антигени, В-клітини імунної пам'яті, В-супресори, В-клітини (клітини, котрі мають цитотоксичність *in vitro* щодо оброблених антитілами клітин-мішеней), НК-клітини (натуральні, тобто природні кілери) [1, 6, 8, 22, 23].

Показано неможливість у нормі проникнення лімфоїдних клітин крові в ЦСР і толерантність лімфоцитів останньої до антигенів нервової тканини, тоді як лімфоцити крові толерантні до антигенів нервової тканини не володіють і при контакті з цими антигенами вступають у відповідні імунні реакції [5, 7, 6, 13, 27].

У ЦСР як у нормі, так і при захворюваннях мозку, виявлено імуноглобуліни всіх основних класів — М, А, G, D і Е. Отримано також дані про локальний синтез Ig G у мозковій тканині. В осіб, у яких немає імуноглобулінів у крові, виявлено високий рівень Ig G у ЦСР, тобто генетичний дефект на рівні В-клітин крові та кісткового мозку не зачіпає імунної системи мозку, а наявні в лікворі попередники В-лімфоцитів проходять весь шлях диференціювання в імуносекретувальні клітини [2, 4, 8, 11].

Синтез Ig G на рівні ЦНС зафіксовано більш ніж у 90% хворих на розсіяний склероз (РС) і підгострий склерозивний паненцефаліт. Виявлено також високу концентрацію деяких білків у нормальній ЦСР порівняно з іншими біологічними рідинами, що дало підставу припустити існування їх локального синтезу в мозковій тканині і лікворі, а також синтез безпосередньо клітинами його нейротрансмітерів [6, 9, 13, 27, 37].

Таким чином, наявні в ЦСР клітинні популяції і білки беруть участь в імунних реакціях, здійснюючи імунний нагляд у мозку та субарахноїдальному просторі, тобто утворюють імунний бар'єр мозку.

#### Імунна функція гліальних клітин мозку

В імунних реакціях на рівні мозку беруть участь не лише лімфоцити, які містяться в ЦСР, а й нейрогліальні елементи самого мозку — астроцити, олігодендроцити і мікроглія. Змінилися уявлення про астроцити, які тривалий час вважали лише опорою для нейронів. Вивчення цих клітин у культурі тканини показало, що вони виконують численні функції, зокрема імунні. Будучи похідними нейроектодерми, вони експресують антиген Thy-1 подібно до макрофагів, здатні синтезувати і секретувати інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та інші цитокіни, необхідні для індукції імунної відповіді на антиген і синтезу імуноглобулінів [1, 7, 10, 37].

Установлено, зокрема, що при РС астроцити можуть «представляти» антигени для Т-клітин, стимулювати їх сенсibiлізацію, проліферацію і перетворення на цитотоксичні лімфоцити. Астроцити також продукують простагландини (ПГ). Найважливішими сполуками цієї групи є ПГ Е1, ПГ Е2, ПГ Е2а [6, 8, 13].

У зв'язку з особливим імунним статусом мозку становлять інтерес шляхи надходження імуноглобулінів (джерела лікворних антитіл). Поява антитіл у лікворі можлива двома шляхами: інтратекальний синтез клітинами місцевої імунної системи мозку або проникнення із сироватки крові при дисфункції ГЕБ. За відсутності імуноглобулінів у крові виявлено високий рівень їх у ЦСР, тобто дефект В-клітин крові та кісткового мозку не зачіпає імунну систему ЦНС [2, 4, 11, 22].

У регуляції функцій організму за участі ЦСР важливу роль відіграють ПГ як центрального, так і периферичного походження. Вони є модуляторами гормональної активності, а також можуть відтворювати ефекти аденгогіпофізарних гормонів. При

появі ПГ Е2 у шлуночках мозку вміст пролактину в крові зростає в 15 разів. Цей ефект опосередкований через гіпоталамо-гіпофізарну систему тому, що при внутрішньовенному введенні ПГ не збільшують секрецію пролактину [5, 6].

Показано також, що  $\gamma$ -інтерферон, який продукується Т-лімфоцитами у дослідях *in vivo* та *in vitro* індукує підвищення експресії антигенів на гліальних клітинах мозку, зокрема деяких антигенів системи HLA II класу. В цьому випадку гліальні клітини, індуюючи імунні реакції, одночасно можуть набувати чутливості до лізису цитотоксичними Т-лімфоцитами і, за деякими даними, самі здатні синтезувати інтерферони [7, 9, 13, 38].

У регуляції імунних реакцій також бере участь фактор дозрівання глії, який ініціює розвиток гліальних елементів. За здатністю представлення антигенів астроцити подібні до моноцитів, макрофагів і клітин Лангерганса та шкіри. Як відомо, в астроцитах трапляються обидва класи молекул головного комплексу гістосумісності, що забезпечує повний діапазон функціонування їх як клітин, які представляють антиген Т-лімфоцитам. Зв'язування фракції CD4 Т-лімфоцитів з астроцитами — перша стадія імунної відповіді. Наступні стадії ще остаточно не визначено, але припускають, що активовані CD4-клітини продукують  $\gamma$ -інтерферон, який стимулює астроцити до експресії антигенів HLA II класу, виділення ІЛ-1, а останній активує нові Т-клітини, що сприяє посиленню імунних реакцій нервової тканини [4, 8, 11, 33].

Мікрогліальні клітини, які мають мезодермальне походження, відносять до клітин системи мононуклеарних фагоцитів і вважають попередниками макрофагів. Вони експресують на своїй поверхні рецептори до імуноглобулінів (Fc-рецептори). В умовах *in vitro* мікрогліальні клітини здатні трансформуватися в макрофагоподібні клітини з вираженою фагоцитарною активністю. Ці дані підтверджують гіпотезу про походження мікроглії від активованих макрофагів, які проникли в мозок [7, 9].

Для реалізації багатьох імунних і біологічних функцій необхідний прямий взаємний контакт клітин. Зазвичай він забезпечується молекулами адгезії.

При різних захворюваннях ЦНС на лімфоцитах, макрофагах та ендотеліальних клітинах виявлено різні типи молекул (антигенів) адгезії, які сприяють надходженню лімфоцитів і гранулоцитів у вогнища запалення мозкової тканини. Найбільш вивчені антигени адгезії на мембранах лімфоцитів та ендотеліальних клітинах. При патології нервової системи (РС, нейропатії) їх експресія різко збільшується, що сприяє надходженню імунокомпетентних клітин до вогнища запалення. Потужними індукторами експресії антигенів адгезії при імунній відповіді та запаленні є деякі цитокіни [4, 9, 36].

Особливість міграції лейкоцитів у ЦНС і нейромережу — вкрай мала кількість лейкоцитів у здоровій тканині мозку, що є аргументом на користь

припущення про імунологічну привілейованість ЦНС. Причиною цього може бути низька стартова активність молекул ендотеліальної адгезії на поверхні ендотеліоцитів мозку. Характер задіяння лейкоцитів у ЦНС відрізняється від такого в інші тканини, що генетично зумовлене і виявляється рідкістю нейтрофільної інфільтрації. У дорослих здатність залучати нейтрофіли в ЦНС практично втрачається, що пояснюється змінами в здатності мозку синтезувати певні цитокіни та хемокіни [6, 8, 10, 26].

Існує багато припущень щодо ролі селективнів у захопленні лейкоцитів у судинну систему ЦНС. Установлено, що початкова фаза Т-клітинної міграції крізь ГЕБ не містить селектин-опосередкованого проникнення, але при цьому спостерігається інтегрин-опосередкована виражена адгезія [5, 9, 17, 24].

За аналогією із судинним ендотелієм в інших тканинах кількість молекул суперсімейства імуноглобулінів, таких як ICAM-1 (міжклітинна молекула адгезії 1) та VCAM-1 (молекула адгезії судинних клітин), розташованих на поверхні ендотеліоцитів мозку, має провідне значення у підтримці адгезії і міграції лейкоцитів [5, 6, 11, 21, 30].

Єдина молекула адгезії, виявлена на цей момент, яка також потрібна для полегшення процесу лімфоцитарної міграції, — це ICAM-2 (молекула міжклітинної адгезії 2). Антитіла, які нейтралізують LFA-1 (Lymphocyte Function-Associated Antigen — мембранний селектин) / Mac-1 (Macrophage-1 antigen — мембранний селектин), взаємодіють з ICAM-1, також значною мірою знижуючи адгезію та міграцію лейкоцитів *in vivo* та *in vitro* крізь ГЕБ. Наведені дані демонструють важливість ICAM-1 для лімфоцитарної міграції крізь цей бар'єр [1, 4, 9, 13, 20, 23].

На відміну від ICAM-1, яка досить активна при низьких рівнях, VCAM-1 стимулює ендотеліоцити мозку лише після активації такими цитокінами, як фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та  $\gamma$ -інтерферон, і не відіграє важливої ролі в підтримці лімфоцитарної міграції, хоча може бути корисною на ранніх стадіях адгезії [7, 8, 15, 34].

Відкриття імуномодулювальних властивостей нейропептидів істотно змінило уявлення про механізми передачі сигналів від нервової системи до імунної. На клітинах імунної системи виявлено рецептори для нейропептидів, що доводить їх участь у реалізації ефекторних ланок нейроімунної взаємодії. Проте довго залишалося нез'ясованим питання про механізми зворотного зв'язку між імунною та нервовою системами [5, 9, 18, 35].

В останні десятиріччя відкрито медіатори, за допомогою яких здійснюється взаємозв'язок між лімфоїдними і нервовими клітинами. На клітинах нервової системи виявлено рецептори до імунопептидів та цитокінів, синтезованих клітинами імунної системи [10, 16].

Цитокіни регулюють активацію, диференціювання і проліферацію як імунокомпетентних, так і інших клітин. Такі цитокіни, як інтерферон, інтерлейкін, ФНП тощо, беруть участь у регуляції функцій ендокринної, нервової та імунної систем. Будучи низькомолекулярними білками (молекулярна маса — 15 кДа), вони вільно проходять крізь ГЕБ в обох напрямках, тому порушення регуляторних процесів, в яких цитокіни відіграють провідну роль, може призводити до виникнення низки найтяжчих захворювань нервової системи (демієлінізуювальних та інфекційних) [6, 9, 15, 17, 29].

ІЛ-1 та ІЛ-2 — багатофункціональні неспецифічні цитокіни, які впливають на функцію нервової системи. При травмі мозку та інсульті спостерігається посилений синтез ІЛ-1 макрофагами, астроцитами та мікроглією мозку. ІЛ-1 індукуює секрецію гіпоталамічного кортиколіберину, що впливає на функціональну активність гіпофізу. ІЛ-1 має нейротропні властивості. Він бере участь у презентації антигенів, стимулює метаболізм норадреналіну в мозковій тканині, впливає на рівень ендорфінів та адренотропічного гормону в крові, індукуює продукцію астроцитами арахідонової кислоти [7, 9, 11, 16, 21, 28, 35].

Рецептори для ІЛ-2 вперше виявлено в екстрактах клітин головного мозку при вірусних та аутоімунних захворюваннях. ІЛ-2 індукуює проліферацію і диференціювання олігодендроцитів, підвищує реактивність нейронів гіпоталамусу, впливає на функціональну активність гіпофізу [9, 13, 16, 29, 30].

ІЛ-6 продукується клітинами різних типів, зокрема мозку і передньої частки гіпофізу. Він сприяє диференціюванню В-клітин, які мігрують у вогнища вірусного та бактеріального ураження, і секреції ними противірусних антитіл. Підвищення концентрації ІЛ-6 у ЦСР виявлено у 80 % хворих з БАС [5, 9, 14, 16, 28, 38].

При вивченні функції мозку в імунологічному аспекті важливим є питання про взаємозв'язки нервової та імунної пам'яті і про участь імунної системи в патогенезі деменції. В механізмах нормального функціонування обох форм пам'яті відіграють певну роль кодування, зберігання, вилучення та передача інформації. Обидві системи пам'яті сприймають сигнали, які надходять як ззовні, так і від внутрішніх органів та тканин, адекватно реагують і забезпечують зворотний зв'язок. Для обох видів пам'яті характерні специфічність та пластичність. Вони формуються в онтогенезі і не успадковуються. В імунній системі пам'ять забезпечується дозріванням та поділом імунокомпетентних клітин, а в нервовій — синаптичними перебудовами і зміною метаболізму білків у нейронах. Порушення будь-якого з цих процесів призводить до порушення нервової або імунної пам'яті. При порушеннях функції клітин імунної пам'яті розвиваються інфекційні або аутоімунні захворювання, або злякисні новоутворення [1, 6, 8, 17].

## Висновки

Таким чином, отримані за останні два десятиріччя дані підтверджують висунуте у 1970-х припущення про те, що мозок не лише бере участь у регуляції імунних відповідей, а й сам є органом імуні-

тету. В зв'язку з цим поняття «нейроімуннологія» набуває нового змісту. У цій новій галузі важливе значення має вивчення біологічно активних сполук, які опосередковують розвиток імунних реакцій мозку, зокрема медіаторів і цитокінів.

## Література

- Акмаев И. Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиол. наук. — 2008. — № 2. — С. 18—25.
- Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера: Пер. с англ. В. И. Кандрора. — М., 1983. — 480 с.
- Кветной И. М., Ярилин А. А., Полякова В. О. Нейроиммуноэндокринология тимуса. — СПб.: ДЕАН, 2011. — 160 с.
- Майзелис М. Я. Современные представления о гематоэнцефалическом барьере: нейрофизиологические и нейрохимические аспекты // Журн. высшей нервной деятельности. — 2009. — Т. 36 (4). — С. 611—618.
- Малахов В. О., Монастирський В. О., Личко В. С. Реакція імунно-нейро-ендокринної системи на ішемічне ушкодження головного мозку // Укр. мед. альманах. — 2012. — Т. 14, № 4. — С. 58—61.
- Малахов В. О., Потапов О. О., Личко В. С. Клінічна лікворологія: навчальний посібник. — Суми: Вид-во СумДУ, 2011 р. — 166 с.
- Марченко В. С. Функціональна архітектура ГЭБ в центральних механізмах терморегуляції та гіпотермії // Наук. вісн. НАУ. — 2008. — Т. 126. — С. 88—97.
- Мацко М. А. Соотношение некоторых медиаторов стрессреализующих и стресслимитирующих систем в остром периоде ишемического инсульта // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2010. — № 6. — С. 24—36.
- Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. — М.: Медицина, 2010. — 384 с.
- Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. — М.: Мир, 2006. — 315 с.
- Скворцова В. И., Платонова И. А., Островцев И. В. и др. Влияние гормонов стрессреализующей системы на течение острого периода ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Коракова. — 2009. — Т. 100, № 4. — С. 22—27.
- Adam P., Taborsky L., Sobek O. et al. Cerebrospinal fluid // Adv. Clin. Chem. — 2007. — Vol. 36. — P. 1—62.
- Auernhammer C., Melmed S. Leukemia-inhibitory factor-neuroimmune modulator of endocrine function // Endocr. Rev. — 2012. — Vol. 21. — P. 313—345.
- Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview. Structure, regulation, and clinical implications // Neurobiol. Dis. — 2009. — Vol. 16. — P. 1—13.
- Basedovsky H. O., Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions // Clin. Exp. Immunol. — 2009. — Vol. 27. — P. 104—122.
- Bethin K., Vogt S., Muglia L. Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation // Proc Natl Acad Sci USA. — 2012. — Vol. 97. — P. 9317—9322.
- Bousquet C., Chesnokova V., Kariagina A. et al. cAMP neuropeptide agonists induce pituitary suppressor of cytokine signaling-novel negative feedback mechanism for corticotroph cytokine action // Mol Endocrinol. — 2011. — Vol. 3. — P. 1880—1890.
- Chrousos G. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 332. — P. 1351—1362.
- Dermietzel R., Krause D. Molecular anatomy of the blood-brain barrier as defined by immunocytochemistry // Int. Rev. Physiol. — 2006. — Vol. 127. — P. 57—109.
- Elenkov I. J. The sympathetic nerve — an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system // Pharm. Rev. — 2011. — Vol. 52, N 4. — P. 203—210.
- Farrell C., Risau W. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier // Microsc. Res. Tech. — 2006. — Vol. 27 (6). — P. 495—506.
- Fishman R. A. Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System. — Philadelphia, PA: W. B. Saunders, 2008. — 487 p.
- Hallenbeck J. M., Dutka A. J., Tanishima T. Polymorphonuclear leukocyte accumulation in brain regions with low blood flow during the early postischemic period // Stroke. — 2013. — Vol. 17. — P. 246—253.
- Harbuz M. Evidence for altered control of hypothalamic CRF in immune-mediated diseases // Ann. NY Acad. Sci. — 2012. — Vol. 771. — P. 449—458.
- Janzer R. C. The blood-brain barrier: cellular basis // J. Inher. Metab. Dis. — 1993. — Vol. 16 (4). — P. 639—647.
- Karalis K., Muglia L., Bae D. CRH and the immune system // J. Neuroimmunol. — 2009. — Vol. 72. — P. 131—136.
- Lamers K., Wevers R. A. Cerebrospinal fluid diagnostics: biochemical and clinical aspects // Klinicka Biochemie et Metabolismus. — 2008. — Vol. 3. — P. 63—75.
- Lebel E., Vallieres L., Rivest S. Selective involvement of interleukin-6 in the transcriptional activation of the suppressor of cytokine signaling-3 in the brain during systemic immune challenges // Endocrinology. — 2010. — Vol. 141. — P. 3749—3763.
- Li S., Lu A., Li B. Circadian rhythms on HPA axis hormones and cytokines of collagen induced arthritis in rats // J. Autoimmun. — 2009. — Vol. 21. — P. 224—240.
- McEwen B. Protective and damaging effects of stress mediators // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 338. — P. 171—179.
- O'Sullivan R. L., Lipper G., Lerner E. A. The neuro-immuno-endocrine network: relationship of mind // Arch Dermatol. — 2007. — Vol. 134. — P. 1431—1435.
- Pachter J. S., Vries E., Fabry Z. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system // J. Neuro-pathol. Exp. Neurol. — 2011. — Vol. 62. — P. 593—604.
- Sage M. R., Wilson A. J. The blood-brain barrier: an important concept in neuroimaging // Am. J. Neuroradiol. — 2009. — Vol. 15 (4). — P. 601—622.
- Sternberg E. Neural-immune interactions in health and disease // J. Clin. Invest. — 2012. — Vol. 100. — P. 2641—2647.
- Turnbull A., Rivier C. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action // Physiol Rev. — 2008. — Vol. 79. — P. 1—71.
- Verbeek M. M., Willemsen M. A., Bloem B. R. Diagnosis in cerebrospinal fluid possible applications in neurological practice // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2007. — Vol. 149. — P. 1833—1838.
- Vries E., Prat A. The blood-brain barrier and its microenvironment. basic physiology to neurological disease. — Taylor & Francis Group New York, 2008. — 519 p.
- Watson M. A., Scott M. G. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid // Clin. Chem. — 2011. — Vol. 41. — P. 343—360.
- Zhang Z. G., Zhang L., Jiang Q. et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain // J. Clin. Invest. — 2012. — Vol. 106. — P. 829—838.

В. А. МАЛАХОВ<sup>1</sup>, В. С. ЛЫЧКО<sup>2</sup>, К. В. ГРЕЦКИХ<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Медицинский институт Сумского государственного университета

<sup>3</sup> КУ «Харьковская городская клиническая больница № 7»

## Гематоэнцефалический барьер как часть нейро-иммунно-эндокринной системы

Приведены сведения о современном состоянии проблемы гематоэнцефалического барьера как части нейро-иммунно-эндокринной системы в мировой неврологической практике. Описаны основные связи между основными адаптивными системами организма — нервной, иммунной и эндокринной. На основании данных литературы и собственных исследований освещены возможности управления нейро-иммунно-эндокринной системой посредством влияния на гематоэнцефалический барьер.

**Ключевые слова:** цереброспинальная жидкость, гомеостаз, макрофаги, цитокины, нейропептиды.

V. O. MALAKHOV<sup>1</sup>, V. S. LYCHKO<sup>2</sup>, K. V. GRECKIKH<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup> Medical Institute of Sumy State University

<sup>3</sup> MI «Kharkiv Clinical Hospital N 7»

## The blood-brain barrier as a part of neuro-immune-endocrine network

The notifications about modern state of blood-brain barrier as a part of neuro-immune-endocrine network in the world neurological practice are given and discussed at the article. The basic relationships between major adaptive systems of the body — the nervous, immune and endocrine have been described. Based on literature data and own research authors highlight the important issues management capabilities of neuro-immune-endocrine system affecting the blood-brain barrier.

**Key words:** cerebrospinal fluid, homeostasis, macrophages, cytokines, neuropeptides.



І. А. ЗОРІЙ, Н. В. ПАШКОВСЬКА, В. М. ПАШКОВСЬКИЙ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

## Клініко-діагностичні особливості дистальної симетричної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази

**Мета** — оцінити функціональний стан периферичних нервів та клініко-лабораторні показники у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу залежно від поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

**Матеріали і методи.** Проведено генотипування 110 хворих на ЦД 2 типу, ускладнений дистальною симетричною полінейропатією, та 80 практично здорових осіб для визначення алельного поліморфізму G894T гена eNOS. Усім пацієнтам проведено неврологічне обстеження за шкалами невропатичного симптоматичного підрахунку (NSS), модифікованого невропатичного дисфункціонального підрахунку (NDS), електронейроміографічне тестування периферичних нервів нижніх кінцівок та визначення показників вуглеводного обміну.

**Результати.** Встановлено асоціацію гомозиготного генотипу TT поліморфізму G894T гена eNOS з вищою оцінкою за шкалою NSS, з вищим рівнем глікозильованого гемоглобіну ( $p < 0,05$ ) та достовірним зниженням амплітуди моторної відповіді при електронейроміографічному тестуванні периферичних нервів.

**Висновки.** Гомозиготність за мінорним алелем підвищує ймовірність розвитку дистальної симетричної полінейропатії на тлі ЦД 2 типу, тоді як гетерозиготність, за даними нашого дослідження, асоціюється з найнижчим ризиком розвитку тяжких ускладнень діабетичної полінейропатії.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, дистальна симетрична полінейропатія, електронейроміографічні показники, вуглеводний обмін, поліморфізм G894T гена ендотеліальної NO-синтази.

Незважаючи на значні досягнення в профілактиці, діагностиці та лікуванні цукрового діабету (ЦД), у всіх економічно розвинених країнах ця патологія залишається однією з головних причин смертності населення. За прогнозами експертів Міжнародної діабетичної федерації і ВООЗ, до 2030 р. кількість хворих на ЦД зросте до 552 млн. ЦД спричинив 4,6 млн випадків смертей у 2011 р., а витрати, пов'язані з цим захворюванням, становили 465 млрд дол. США [4, 7]. В Україні зареєстровано понад 1,3 млн хворих, з них 212 134 потребують щоденних ін'єкцій інсуліну [5].

Нині ЦД 2 типу відносять до багатофакторних полігенних захворювань, яке належить до основних причин ранньої інвалідизації та смертності хворих, що зумовлено розвитком судинних ускладнень. Діабетична полінейропатія — одне з найпоширеніших ускладнень ЦД, яке діагностують у більшості пацієнтів [1, 6]. Діабетичну полінейропатію при ЦД 2 типу лише умовно можна вважати його ускладненням, оскільки функціональні порушення периферичної нервової системи спостерігаються вже в дебюті захворювання, що пов'язано з високою чутливістю нервових клітин до підвищеної концентрації глюкози [11].

Значення генетичних чинників у розвитку ЦД та його ускладнень нині загальноновизнано. Актуаль-

© І. А. Зорій, Н. В. Пашковська, В. М. Пашковський, 2014

ність досліджень генетики ЦД 2 типу зумовлена тим, що їх результати дають змогу наблизитися до ідентифікації генів, які спричиняють розвиток ускладнень при ЦД 2 типу. У зв'язку з цим важливо вивчати генетичну схильність до розвитку діабетичної полінейропатії з використанням прогнозу перебігу захворювання [8, 9, 10]. Дані літератури щодо генетики ускладнень ЦД 2 типу, а саме поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS), який може бути як потенційним модифікатором діабетичних ангіопатій, так і чинником ішемізації нервової тканини, нечисленні та суперечливі.

**Мета роботи** — оцінити функціональний стан периферичних нервів та клініко-лабораторні показники у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази.

### Матеріали і методи

Обстежено 110 хворих на ЦД 2 типу з дистальною симетричною полінейропатією (ДСПН) (середній вік —  $(57,60 \pm 2,79)$  року), які перебували на лікуванні в Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі, і 20 практично здорових осіб, які становили контрольну групу.

У 34 (31%) хворих діагностовано ДСПН легкого ступеня, у 58 (52,7%) — середнього, у 18 (16,3%) — тяжкого. Тривалість ЦД: до 5 років — у 41 (37,3%) хворого, від 5 до 10 років — у 32 (29,1%), понад 10 років — у 37 (33,6%) хворих.

Для встановлення ступеня тяжкості ДСПН усім пацієнтам здійснювали неврологічне обстеження за шкалами невропатичного симптоматичного підрахунку (NSS), модифікованого невропатичного дисфункціонального підрахунку (NDS) [6].

Електронейроміографічне (ЕНМГ) тестування периферичних нервів нижніх кінцівок (малогомілкового та великогомілкового) проводили на комп'ютеризованому програмному комплексі M-Test (DX-системи, Україна). При дослідженні моторних нервів вивчали амплітуду потенціалів максимальної рухової відповіді (М-відповіді) на стимуляцію нерва в дистальній та проксимальній точках, термінальну латентність, резидуальну латентність, швидкість проведення збудження (ШПЗ). Виконували внутрішньом'язову голкову ЕНМГ прямого м'яза стегна з вивченням амплітуди потенціалів рухових одиниць (ПРО), тривалість ПРО, поліфаз-

ності та політурності потенціалів у відсотковому співвідношенні, а також наявності спонтанної активності у вигляді потенціалів фібриляції та позитивних гострих хвиль [2].

Рівень глікемії досліджували глюкозооксидазним методом з використанням стандартних наборів реактивів виробництва НВП «Філісіт діагностика» (Україна). Вміст глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) визначали методом рідинної іонообмінної хроматографії високого тиску на автоматичному аналізаторі глікозильованого гемоглобіну D10 виробництва Bio-Rad Laboratories Inc. (Франція) з використанням реактивів «Біомедінвест» (Україна). Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) і С-пептиду встановлювали імунферментним методом на аналізаторі Stat-Fax Plus-303 (США) з використанням реактивів виробництва DRG International Inc. (США).

Ступінь інсулінорезистентності встановлювали за індексом HOMA-IR з використанням програми HOMA Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія). Критичним вважали значення вище за 2,0.

ДНК виділяли з клітин крові за допомогою набору «ДНК-сорб-В» («Амплиценс», Росія). Детекцію поліморфізму G894T у гені eNOS проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Алейний поліморфізм визначали ампліфікацією гена з наступною рестрикцією рестриктазою Eco24I. Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу. Візуалізацію ДНК проводили за допомогою УФ-випромінювача.

Статистичну обробку здійснювали з використанням прикладних програм MS Excel 2003, Biostat, Statistica 6. Достовірність отриманих даних визначали методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента. Вірогідну відмінність у розподілі вибірок визначали за критерієм  $\chi^2$ . Значення  $p < 0,05$  вважали вірогідним.

### Результати та обговорення

Аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів дав змогу у зразках геномної ДНК визначити три генотипи поліморфного локуса G894T гена eNOS. Установлено, що при розподілі алейних варіантів гена eNOS (поліморфізм G894T) частота алелів G і T в обох групах достовірно не відрізнялася ( $\chi^2 = 1,32$ ;  $p = 0,25$ ) (табл. 1). Мажорним алелем у досліджуваній групі був G: його частота

Т а б л и ц я 1

Розподіл частот генотипів залежно від поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази (поліморфізм G894T) у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений дистальною симетричною полінейропатією

Генотип	Хворі (n = 110)	Контроль (n = 20)	$\chi^2$ ; p	Відношення шансів	95 % довірчий інтервал
GG	0,364	0,350	$\chi^2 = 6,89$ ; $p = 0,03$	1,06	0,58—1,94
GT	0,418	0,563		0,56	0,31—1,00
TT	0,218	0,088		2,91	1,19—7,14

становила в контрольній групі 0,631, у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДСПН, — 0,573. В основній групі спостерігали підвищення частоти мінорного алеля T (0,427 проти 0,369).

Розподіл генотипів відповідав закону Гарді—Вайнберга [3]: контрольна група —  $\chi^2 = 0,94$ , група хворих —  $\chi^2 = 0,82$ . У групі хворих спостерігали велику частку гомозигот TT. Частота гомозиготних генотипів GG в обох групах була майже однаковою, гетерозиготних генотипів GT — більшою у групі хворих.

Гомозиготність за мінорним алелем T підвищує ймовірність розвитку ДСПН на тлі ЦД 2 типу ( $p < 0,05$ ), гомозиготність за мажорним алелем GG не має достовірного впливу на розвиток діабетичних неврологічних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу, гетерозиготність, за даними нашого дослідження, асоціюється з найвищим ризиком розвитку синдрому діабетичної стопи.

Клінічні, біохімічні та функціональні показники у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДСПН, стратифіковані за поліморфізмом G894T гена eNOS (табл. 2).

Вік хворих на ЦД 2 типу, носіїв трьох досліджених генотипів (GG, GT та TT), не відрізнявся. Не спо-

стерігали також значущих відмінностей за тривалістю ЦД.

При аналізі показників за шкалами NSS та NDS встановлено достовірно вищу на 26 % оцінку за шкалою NSS у хворих з гомозиготним генотипом TT порівняно з носіями гетерозиготного генотипу. Оцінки за шкалою NDS у всіх носіїв досліджених генотипів достовірно не відрізнялися, однак найвищий показник спостерігали у хворих з генотипом TT.

Загальновідомо, що діабетична полінейропатія є наслідком насамперед метаболічних порушень у периферичних нервах, зокрема, спричинених гіперглікемією, активацією поліолового шляху обміну глюкози з накопиченням у нервових клітинах осмотично активних речовин; оксидантного стресу зі збільшенням утворення вільнорадикальних сполук; підвищення неферментативного глікозильовання білків нервів, ішемії нерва й іншими чинниками [6].

При вивченні особливостей вуглеводного обміну в основній групі хворих залежно від розподілу генотипів (див. табл. 2) встановлено, що в усіх обстежених показники глікемії натще були вірогідно вищими порівняно з контрольною групою, проте не

Таблиця 2

**Клініко-лабораторні та функціональні характеристики хворих на цукровий діабет 2 типу з дистальною симетричною полінейропатією залежно від розподілу алельних варіантів гена ендотеліальної NO-синтази (поліморфізм G894T)**

Показник	Генотип			Контроль (n = 20)
	GT (n = 46)	GG (n = 40)	TT (n = 24)	
Вік на час обстеження, роки	58,4 ± 1,5	57,2 ± 1,7	58,1 ± 2,0	55,8 ± 2,2
Тривалість ЦД, роки	6,9 ± 1,4	8,7 ± 1,0	8,1 ± 1,2	—
Шкала NSS, бали	5,1 ± 0,4	6,0 ± 0,6	6,9 ± 0,6 <sup>#</sup>	—
Шкала NDS, бали	5,0 ± 0,4	5,1 ± 0,4	5,3 ± 0,6	—
Глюкоза натще, ммоль/л	10,53 ± 1,87*	11,06 ± 1,07*	10,86 ± 1,07*	5,14 ± 0,36
Глікозильований гемоглобін, HbA <sub>1c</sub> , %	8,35 ± 0,24*	9,65 ± 1,00*	9,98 ± 0,85**	5,72 ± 0,79
НОМА-IR	8,05 ± 0,32*	8,84 ± 0,69*	9,35 ± 0,76*	1,31 ± 0,18
Імунореактивний інсулін, мкОд/мл	24,78 ± 2,00*	27,00 ± 2,19*	27,58 ± 1,90*	12,92 ± 1,08
C-пептид, нг/мл	2,79 ± 0,06*	2,90 ± 0,028*	3,15 ± 0,26*	1,34 ± 0,14
Стимуляційна ЕНМГ				
Амплітуда моторної M-відповіді, мВ	6,50 ± 1,86*	5,80 ± 1,91*	4,80 ± 0,56**	9,50 ± 0,52
ШПЗ моторним волокном, м/с	41,20 ± 5,16*	37,20 ± 3,15*	37,10 ± 6,45*	53,50 ± 1,08
Голкова ЕНМГ				
Амплітуда ПРО, мкВ	587,1 ± 11,7*	571,3 ± 12,6*	589,6 ± 10,4*	432,0 ± 8,2
Тривалість ПРО, мс	13,7 ± 0,6*	14,1 ± 0,6*	13,8 ± 0,2*	11,6 ± 0,7
Поліфазність ПРО, %	53,8 ± 1,9*	48,5 ± 2,4*	52,6 ± 1,9*	18,2 ± 1,5

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

# Різниця щодо носіїв гетерозиготного генотипу статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

мали суттєвих відмінностей залежно від генотипу. Рівні ІРІ і С-пептиду у хворих з генотипом GT підвищувалися на 47,6 і 51,8% порівняно з контрольною групою, у хворих з генотипом GG — відповідно на 52,5 та 55,1%, у хворих з генотипом TT зазначені показники були найвищими і перевищували на 53,1 і на 62,8% відповідно контрольні значення. Індекс HOMA-IR у хворих з генотипом TT був найвищим порівняно з хворими з генотипами GT і GG, однак різниця була статистично недостовірною. При аналізі показників HbA<sub>1c</sub> достовірно підвищення на 10,5% рівня HbA<sub>1c</sub> відзначено у хворих з генотипом TT порівняно з групою пацієнтів з генотипом GT.

Аналіз функціонального стану периферичних нервів у хворих на ЦД 2 типу з ДСПН залежно від розподілу алельних варіантів гена ендотеліальної NO-синтази (G894T поліморфізму) (див. табл. 2) показав, що у пацієнтів з гомозиготним генотипом TT були найвираженішими ознаки аксонопатії, про що свідчило вірогідне зниження амплітуди моторної відповіді при ЕНМГ-тестуванні малоомілкового та великоомілкового нервів на 26,1% порівняно з носіями гетерозиготного генотипу ( $p \leq 0,05$ ) та швидкості проведення збудження на 9,85% ( $p > 0,05$ ).

При голковій ЕНМГ у 54,2% хворих на ЦД 2 типу з ДСПН зареєстровано аксонально-дем'єлінізуювальний тип ураження нервових волокон, про що свідчило достовірне збільшення амплітуди і тривалості ПРО, а також поява великих поліфазних та

псевдополіфазних потенціалів порівняно із контрольною групою. При аналізі з урахуванням варіанта поліморфізму G894T гена eNOS достовірних відмінностей між носіями трьох генотипів в основній групі хворих не виявлено.

Таким чином, у результаті вивчення поліморфних варіантів G894T гена ендотеліальної NO-синтази у комплексі з клініко-лабораторними та функціональними показниками у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДСПН, виявлено ймовірний вплив поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази на формування фенотипу, схильного до розвитку діабетичної полінейропатії.

### Висновки

У хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДСПН, встановлено асоціацію гомозиготного генотипу TT поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази з вищою оцінкою за шкалою NSS ( $p < 0,05$ ), а також з показниками вуглеводного обміну (зростання рівня глікозильованого гемоглобіну) ( $p < 0,05$ ).

Генетично зумовлений ризик появи виражених ознак діабетичної полінейропатії у хворих на ЦД 2 типу ( $p \leq 0,05$ ) асоційований з наявністю гомозиготного генотипу TT, про що свідчать найвираженіші ЕНМГ-ознаки аксонопатії.

Гомозиготність за мінорним алелем підвищує ймовірність розвитку ДСПН на тлі ЦД 2 типу, тоді як гетерозиготність, за даними нашого дослідження, асоціюється з найнижчим ризиком розвитку тяжких ускладнень діабетичної полінейропатії.

### Література

1. Власенко М. В. Ускладнення цукрового діабету — діабетична дистальна полінейропатія: патофізіологія і варіант патогенетичного лікування // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2011. — № 7 (39). — С. 44—49.
2. Гриб В. А., Левицький В. А., Перцович В. М. та ін. Електронейроміографічні показники у хворих на цукровий діабет 2-го типу, ускладнений полінейропатією, та їх морфологічні паралелі // Арх. клін. мед. — 2011. — № 1. — С. 20—25.
3. Лепендіна І. Н., Балановська Е. В., Чурносів М. І. Генетична структура населення Белгородської області. Розподіл імунобіохімічних маркерів генів // Генетика. — 2008. — Т. 44, № 3. — С. 1—15.
4. Майоров А. Ю. Конгрес IDf-2011: представлений новий алгоритм лікування хворих з СД 2 типу // Ефективна фармакотерапія. — 2012. — № 1. — С. 2—4.
5. Офіційні дані МЗ України (<http://www.moz.gov.ua>).
6. Скрипник Н. В. Особливості патогенезу та лікування діабетичної невропатії (огляд літератури) // Ендокринолог. — 2013. — Т. 18, № 1. — С. 64—68.
7. Abbott C. A., Malik R. A., Ross E. R. E. et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. // Diabetes Care. — 2011. — N 34 (10). — P. 2220—2224.
8. Jira M., Zavadná E., Honzíkova N. et al. Association of eNOS gene polymorphisms T-786C and G894T with blood pressure variability in man // Physiol. Res. — 2011. — Vol. 60. — P. 193—197.
9. Monti L. D., Barlassina C., Citterio L. et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms are associated with type 2 diabetes and the insulin resistance syndrome // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 1270—1275.
10. Ritt M., Ott C., Delles C. et al. Impact of the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on renal endothelial function in patients with type 2 diabetes // Pharmacogen. and Genom. — 2008. — Vol. 18, N 8. — P. 699—707.
11. Tesfaye S. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33. — P. 2285—2293.

И. А. ЗОРИЙ, Н. В. ПАШКОВСКАЯ, В. М. ПАШКОВСКИЙ  
 Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

## Клинико-диагностические особенности дистальной симметричной полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы

**Цель** — оценить функциональное состояние периферических нервов и клинико-лабораторные показатели у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в зависимости от полиморфизма G894T гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

**Материалы и методы.** Проведено генотипирование 110 больных СД 2 типа, осложненным дистальной симметричной полинейропатией, и 80 практически здоровых лиц для определения аллельного полиморфизма G894T гена eNOS. Всем пациентам проводили неврологическое обследование по шкалам невропатического симптоматического подсчета (NSS), модифицированного невропатического дисфункционального подсчета (NDS), электронейромиографическое тестирование периферических нервов нижних конечностей и определяли показатели углеводного обмена.

**Результаты.** Установлена ассоциация гомозиготного генотипа TT полиморфизма G894T гена eNOS с более высокой оценкой по шкале NSS, с высоким уровнем гликозилированного гемоглобина ( $p < 0,05$ ) и достоверным снижением амплитуды моторного ответа при электронейромиографическом тестировании периферических нервов.

**Выводы.** Гомозиготность по минорному аллелю повышает вероятность развития дистальной симметричной полинейропатии на фоне сахарного диабета 2 типа, тогда как гетерозиготность, по данным нашего исследования, ассоциируется с более низким риском развития тяжелых осложнений диабетической полинейропатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, дистальная симметричная полинейропатия, электронейромиографические показатели, углеводный обмен, полиморфизм G894T гена эндотелиальной NO-синтазы.

I. A. ZORIY, N. V. PASHKOVSKA, V. M. PASHKOVSKY  
 Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

## Clinical-diagnostic peculiarities of distal symmetrical polyneuropathy in patients with diabetes mellitus type II depending on polymorphism of endothelial NO-synthase gene

**Objective** — to study the peripheral nerves functional state and clinical-laboratory findings in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (DM), type II, depending on polymorphism of endothelial NO-synthase (eNOS) G894T gene.

**Methods and subjects.** Genetic typing of 110 patients with DM type II, complicated with distal symmetrical polyneuropathy, and 80 practically healthy individuals has been performed to detect allelic polymorphism of eNOS G894T gene. All the patients were examined by means of Neuropathy Symptomatic Scale (NSS) score, modified Neuropathy Dysfunctional Scale (NDS) score, electroneuromyographic testing of the peripheral nerves of the lower limbs, and the values of carbohydrate metabolism were detected.

**Results.** Association of homozygotic TT genotype by the unique polymorphism allele of eNOS G 894T gene with higher values of NSS-score, increasing of glycated hemoglobin level ( $p < 0.05$ ) and a reliable decrease of motor response amplitudes detected by electroneuromyographic testing of the peripheral nerves has been found.

**Conclusions.** Homozygosis by a minor allele increases a probable development of distal symmetrical polyneuropathy against the ground of DM type II. At the same time, according to the findings of our research heterozygosis possesses the lowest risk of development of severe complications due to diabetic polyneuropathy.

**Key words:** non-insulin-dependent diabetes mellitus, type II, distal symmetrical polyneuropathy, electroneuromyographic values, carbohydrate metabolism, G894T gene polymorphism, endothelial NO-synthase.



Л. І. СОКОЛОВА<sup>1</sup>, К. В. АНТОНЕНКО<sup>1</sup>,  
Г. М. ЛІТОВАЛЬЦЕВА<sup>2</sup>, А. М. ВЛАЩУК<sup>2</sup>

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

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

## Медикаментозне лікування хворих з ішемічним інсультом у судинах вертебробазиллярного басейну в гострий період

**Мета** — вивчити вплив нейропротекторних препаратів на перебіг ішемічного інсульту в судинах вертебробазиллярного басейну (ВББ) порівняно з інсультом у судинах каротидного басейну (КБ).

**Матеріали і методи.** Проведено клініко-неврологічне обстеження 104 пацієнтів з гострим інфарктом у судинах ВББ віком від 32 до 82 років (середній вік —  $(58,5 \pm 11,3)$  року) та 50 пацієнтів з гострим інфарктом у судинах КБ віком від 48 до 84 років (середній вік —  $(64,4 \pm 10,4)$  року), яких залежно від застосованої терапії розподілили на 6 груп. Оцінювали динаміку суб'єктивних даних хворих та їх неврологічного статусу впродовж 90 днів захворювання за допомогою шкал Національного інституту здоров'я США (NIHSS), B. Hoffenberth та співавт. (1990), модифікованої шкали Ренкіна, індекса Бартел та Глобального тесту.

**Результати.** Динаміка неврологічного статусу, ступеня інвалідизації та функціональної незалежності пацієнтів засвідчила ефективність нейропротекторної терапії у хворих на ішемічний інсульт у судинах ВББ та КБ. Для пацієнтів з ішемічним інсультом у судинах ВББ, яким призначали терапію антиоксидантними та антигіпоксантами препаратами, було характерно швидше відновлення неврологічного дефіциту та поліпшення функціонального наслідку. Через 3 міс спостереження повне одужання відзначено у 41,4% хворих, які отримували лікування препаратами з антиоксидантними властивостями, у 30%, яких лікували засобами переважно нейромедіаторної або нейротрофічної дії, і у 23,3%, які отримували стандартну терапію.

**Висновки.** Антиоксидантні та антигіпоксантні препарати ефективніші при нелакунарних мозочкових та стовбурових інсультах. Призначення засобів із нейротрофічними та нейромедіаторними властивостями доцільніше при ішемічних інсультах у КБ. Локалізацію ішемічного вогнища слід обов'язково враховувати при проведенні масштабних досліджень ефективності нейропротекторної терапії при гострих порушеннях мозкового кровообігу.

**Ключові слова:** гострий ішемічний інсульт, вертебробазиллярний басейн, нейропротекторна терапія.

Згідно з вітчизняним уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги специфічна диференційована терапія ішемічного інсульту (II) передбачає системний тромболізіс, антитромбоцитарну терапію, лікування набряку головного мозку та корекцію внутрішньочерепного тиску. При гострій тромботичній оклюзії сегмента V4 хребтової артерії та основної артерії (ОА) у спеціалізованих судинних нейрохірургічних центрах можуть бути виконані ендovasкулярні операції (селективний ін-

траартеріальний тромболізіс, тромбектомія, ангіопластика і стентування) протягом перших 6 год від початку захворювання [2]. Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, клінічну ефективність призначення антиоксидантів, антигіпоксантів, ноотропних засобів не доведено [24]. Кількість препаратів, які досліджували, перевищує одну тисячу; кількість опублікованих статей у PubMed — близько 180 тис. Проведено понад 20 масштабних контрольованих досліджень ефективності нейропротекторних препаратів III фази [12]. Морфологічні і функціональні особливості нервової системи,

© Л. І. Соколова, К. В. Антоненко, Г. М. Літовальцева, А. М. Влащук, 2014

багатофакторність патогенезу цереброваскулярних захворювань, зональність та етапність ішемічного пошкодження пояснюють неоднозначність отриманих результатів.

Лікування інсультів у судинах вертебробазиллярного басейну (ВББ) ґрунтується на мультидисциплінарному підході за умови узгодженої співпраці неврологів та нейрохірургів. Питання про терміни проведення реканалізації при оклюзії судин ВББ залишається відкритим [15, 18]. Це пояснюється незначною кількістю праць, присвячених вивченню ефективності та безпечності застосування тромболітичної терапії саме при II у ВББ, малою вибіркою пацієнтів із задньоциркулярними інсультами. У масштабні європейські дослідження, такі як ECASS та ECASS II [9, 10], взагалі не залучали хворих з II в судинах ВББ або не повідомляли про кількість пацієнтів та наслідки інсультів у задньоциркулярному судинному басейні [11].

Застосування внутрішньоартеріального тромболізу можна лише в спеціалізованих центрах, потребує значних витрат, наявності спеціального обладнання та підготовлених кваліфікованих кадрів. Не до кінця зрозуміло залишається тактика лікування пацієнтів з оклюзією ОА [18]. Аналіз джерел літератури засвідчив, що більшість пацієнтів з оклюзією ОА в європейських інсультних центрах отримують лікування у вигляді внутрішньоартеріального тромболізу [15], хоча проведені дослідження не виявили переваги цього методу порівняно з внутрішньовенним [13, 19]. До того ж, у пацієнтів з неврологічним дефіцитом легкого та середнього ступеня тяжкості ефект від застосування системного тромболізу вищий [19]. Однак вже точно відомо — що раніше розпочато лікування, то кращими є результати лікування хворих.

Аналіз результатів дослідження BASICS [25], в яке було залучено 619 пацієнтів з радіологічно підтвердженою оклюзією ОА, виявив, що у разі проведення реканалізаційної терапії у терміни до 3 год від початку інсульту частка пацієнтів з несприятливим функціональним клінічним наслідком (3—6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР)) становила 62 %, у строки від 3 до 6 год — 67 % (скориговане відношення ризиків (СВР) — 1,06; 0,91—1,25), від 6 до 9 год — 77 % (СВР — 1,26; 1,06—1,51), понад 9 год — 85 % (СВР — 1,47; 1,26—1,72). Підвищити ефективність реканалізації ОА можна у разі застосування додатково до тромболітичної терапії внутрішньовенних інфузій абциксимабу (антиагреганта тривалої дії), однак дані щодо безпечності його застосування суперечливі [5, 8]. Попередні результати нерандомізованих досліджень поєднання внутрішньовенного та внутрішньоартеріального тромболізу [17] або поєднання тромболітичної терапії з механічною тромбекстракцією [6] є обнадійливими.

Хірургічна ревазуляризація артерій ВББ не вважається загальноприйнятим підходом. На від-

міну від сонних артерій безпечність та ефективність ендартеректомії, стентування артерій ВББ та реконструктивних судинних операцій досі недостатньо досліджено [14]. Немає рандомізованих клінічних досліджень. Малий діаметр більшості судин, їх звивистість, високий ризик ускладнень при оперативному втручанні на ОА обмежують широке застосування цих хірургічних процедур. На сьогодні проведено лише неконтрольовані малочисельні дослідження, в яких отримано суперечливі результати хірургічних операцій на судинах ВББ [7, 21].

Таким чином, розробка стратегії консервативного лікування задньоциркулярних інфарктів, визначення ефективності різних терапевтичних стратегій для II у ВББ залишаються важливими завданнями. Актуальним є проведення когортних досліджень. У вітчизняній літературі знаходимо лише окремі повідомлення про ефективність церебралізину [4], комбінації церебралізину з Цераксоном [3] та Цераксону з Актовегіном [1] при II у ВББ.

**Мета роботи** — вивчити вплив нейропротекторних препаратів на перебіг ішемічного інсульту в судинах ВББ порівняно з інсультом у судинах каротидного басейну (КБ).

#### Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне та невровізуалізаційне обстеження 104 пацієнтів з гострим інфарктом у судинах ВББ (63 чоловіки та 41 жінка) віком від 32 до 82 років (середній вік —  $58,5 \pm 11,3$  року) та 50 хворих з гострим інфарктом у судинах КБ (26 чоловіків та 24 жінки) віком від 48 до 84 років (середній вік —  $64,4 \pm 10,4$  року).

Усі хворі були госпіталізовані в перші 6—24 год від появи первинних симптомів інсульту.

Клініко-неврологічне обстеження передбачало вивчення анамнезу і темпу розвитку інсульту. Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали на момен госпіталізації, через 7, 14 та 18—21 добу, а також на 90-ту добу (для інсультів у ВББ) за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS) і В. Hoffenberth та співавт. (1990) (для інсультів у ВББ). При використанні шкали NIHSS легкому інсульту відповідала оцінка 0—8 балів, інсульту середньої тяжкості — 9—12 балів, тяжкому — 13—15 балів, у край тяжкому  $\geq 15$  балів. Оцінка клінічних виявів за шкалою В. Hoffenberth та співавт. від 1 до 11 балів свідчила про неврологічні порушення легкого ступеня, від 12 до 22 балів — про порушення середнього ступеня, від 22 до 33 балів — про порушення тяжкого ступеня.

Для оцінки ступеня відновлення неврологічних функцій використовували МШР. Сприятливий функціональний вихід за МШР відповідав 0—2 балам, несприятливий — 3—6 балам.

Ступінь функціональної незалежності пацієнтів визначили з використанням індексу Бартел (ІБ). За цією шкалою вираженій функціональній недостатності відповідала оцінка до 60 балів включно, за-

лежності середнього ступеня — 65—90 балів, функціонально незалежні хворі мали оцінку 95—100 балів.

Ішемічне вогнище в усіх хворих було верифіковане під час проведення спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та/або магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку в T1, T2 та дифузійно-зваженому (ДЗ) режимі. Функціональний стан магістральних артерій голови в екстракраніальному відділі та інтракраніальних артерій досліджували за допомогою транскраніальної доплерографії (100 % пацієнтів) і триплексного доплерівського сканування (64 % пацієнтів) (Multigon 500M; Ultima PA «Радмір» (L = 5—10/40 E; p = 2—3/20 E; Logic 400 Pro series). 34 пацієнтам проведено церебральну ангиографію в умовах нейрохірургічного стаціонару.

Патогенетичні підтипи II визначали за критеріями TOAST [23].

Для визначення показника повного відновлення неврологічних функцій через 3 міс використовували Глобальний тест з урахуванням комбінації показників шкал NIHSS  $\leq 1$  бала, МШР  $\leq 1$  бала, ІБ  $\geq 95$  балів [22].

Статистичний аналіз даних проводили з використанням пакета SPSS 17.0. З метою перевірки гіпотези про різницю між групами хворих застосовували  $\chi^2$ -тест Пірсона, критерій Вілкоксона, U-критерій Манна—Уїтні, t-критерій, однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) та критерій Краскела—Уолліса. Статистично значущою вважали різницю при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Залежно від застосованої терапії всіх хворих на II ретроспективно розподілили на 6 груп.

До 1-ї групи потрапили 40 пацієнтів з II у ВББ віком від 32 до 82 років (середній вік —  $59,1 \pm 12,4$ ) року), яким призначали препарати переважно нейромедіаторної, нейротрофічної та нейромодуляторної дії — цитиколін по 1000 мг у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 діб (26 пацієнтів) або церебролізін по 10 мл у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 діб (14 хворих) з переходом на таблетовану форму цитиколіну. В цій групі окремо виділили дві підгрупи пацієнтів: 1А — 19 пацієнтів з нелакунарним ураженням стовбура головного мозку або мозочку, 1Б — 8 пацієнтів з лакунарним ураженням структур ВББ.

До 2-ї групи потрапили 34 хворих з ішемічним інсультом у ВББ віком від 38 до 77 років (середній вік —  $58,6 \pm 10,3$ ) року), які отримували препарати переважно антиоксидантної та антигіпоксантаї дії: Актовегін по 10 мл у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 діб (14 хворих), Цито-

флавін по 10 мл у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 діб (6 хворих), препарати  $\alpha$ -ліпоевої кислоти по 600 ОД у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу (14 хворих) з переходом на таблетовану форму зазначених препаратів. У цій групі також виділили дві підгрупи пацієнтів: 2А — 18 пацієнтів з нелакунарним ураженням стовбура головного мозку або мозочку, 2Б — 6 пацієнтів з лакунарним ураженням структур ВББ.

До 3-ї (контрольної) групи потрапили 30 пацієнтів з II у ВББ віком від 32 до 76 років (середній вік —  $57,8 \pm 11,2$ ) року), які отримували стандартну терапію (антиагреганти або антикоагулянти (залежно від підтипу інсульту), регідраційну терапію) без застосування нейропротекторних засобів.

До 4-ї групи потрапили 20 пацієнтів з II у КБ віком від 49 до 84 років (середній вік —  $64,9 \pm 10,1$ ) року), які отримували препарати переважно нейромедіаторної, нейротрофічної та нейромодуляторної дії — Цитиколін по 1000 мг у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 діб (15 пацієнтів) або церебролізін по 10 мл у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 діб (5 хворих) з переходом на таблетовану форму цитиколіну.

До 5-ї групи потрапили 15 хворих з II у КБ віком від 48 до 76 років (середній вік —  $62,1 \pm 9,16$ ) року), які отримували препарати переважно антиоксидантної та антигіпоксантаї дії: Актовегін по 10 мл у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 діб (10 хворих), Цитофлавін по 10 мл у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом 10 діб (3 хворих), препарати  $\alpha$ -ліпоевої кислоти по 600 ОД у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу (2 хворих) з переходом на таблетовану форму препаратів.

До 6-ї (контрольної) групи потрапили 15 пацієнтів з II у КБ віком від 48 до 83 років (середній вік —  $66,3 \pm 12,0$ ) року), яким призначали стандартну терапію (антиагреганти або антикоагулянти (залежно від підтипу інсульту), регідраційну терапію) без застосування нейропротекторних засобів.

Хворі не отримували тромболітичну терапію. Застосовували ранню реабілітацію пацієнтів після стабілізації гемодинамічних показників за відсутності ознак набряку головного мозку, з обов'язковою корекцією дисфагічних, вестибуло-атактичних, окорухових розладів.

### Аналіз ефективності препаратів різних груп у пацієнтів з II у ВББ

За основними демографічними параметрами, періодом від перших виявів інсульту до початку терапії та рівнем фонового неврологічного дефі-

Таблиця 1

Характеристика хворих з II у ВББ за основними демографічними показниками та рівнем фонового неврологічного дефіциту

Показник	1-ша група	2-га група	3-тя група
Кількість чоловіків	29 (72,5 %)	19 (55,9 %)	15 (50,0 %)
Вік хворих, роки	59,1 ± 12,4	58,6 ± 10,3	57,8 ± 11,2
Васкулярні чинники ризику			
Артеріальна гіпертензія	33 (82,5 %)	28 (82,4 %)	28 (93,3 %)
Фібриляція передсердь	9 (22,5 %)	9 (26,5 %)	7 (23,3 %)
Цукровий діабет	11 (27,5 %)	14 (41,2 %)	12 (40,0 %)
Транзиторна ішемічна атака в анамнезі	5 (12,5 %)	3 (8,82 %)	2 (6,67 %)
Ішемічна хвороба серця	14 (35,5 %)	11 (32,4 %)	8 (26,7 %)
Терапевтичне вікно, год	11,0 ± 5,3	11,9 ± 5,8	11,7 ± 4,4
Патогенетичний підтип інсульту			
Атеротромботичний	21 (52,5 %)	17 (50,0 %)	16 (53,3 %)
Кардіоемболічний	11 (27,5 %)	11 (32,4 %)	8 (26,7 %)
Лакунарний	8 (20,0 %)	6 (17,6 %)	6 (20,0 %)
Ураження судинних територій			
Проксимальна	5 (12,5 %)	8 (23,5 %)	6 (20,0 %)
Серединна	11 (27,5 %)	9 (26,5 %)	9 (30,0 %)
Дистальна	24 (60,0 %)	17 (50,0 %)	15 (50,0 %)
Ізольований інсульт	29 (72,5 %)	28 (82,4 %)	25 (83,3 %)
Поєднаний інсульт	11 (27,5 %)	6 (17,6 %)	5 (16,7 %)
Фоновий неврологічний дефіцит, бали			
Шкала NIHSS	8,2 ± 2,2	8,5 ± 2,9	8,3 ± 1,8
Шкала В. Hoffenberth та співавт.	13,8 ± 3,8	14,6 ± 3,6	14,1 ± 2,0

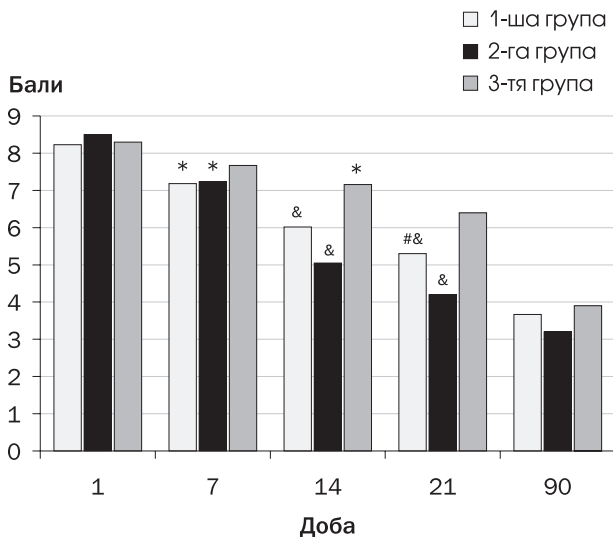
циту пацієнти 1—3-ї груп не відрізнялися між собою (табл. 1).

Аналіз динаміки середнього бала неврологічного дефіциту в ході лікування виявив, що статистично значуще зменшення середньої суми балів за шкалами NIHSS і В. Hoffenberth та співавт. мало місце на 7-му добу в пацієнтів 1-ї та 2-ї груп на тлі застосування специфічної терапії і на 14-ту добу — у пацієнтів, які отримували стандартну терапію (рис. 1, 2). Тенденція до достовірного зменшення неврологічного дефіциту зберігалася на 21-шу та 90-ту добу спостереження. Статистичне порівняння регресу неврологічного дефіциту виявило не лише прискорене відновлення порушених функцій у хворих 1-ї і 2-ї груп порівняно з групою пацієнтів, які отримували стандартну терапію, а й достовірну різницю в об'ємі неврологічного дефіциту за шкалами NIHSS і В. Hoffenberth та співавт. між 1-ю та 2-ю групами пацієнтів на 14-ту і 21-шу добу спостереження. Неврологічний дефіцит на 14-ту і 21-шу добу лікування був меншим у пацієнтів, які отримували лікування препаратами з переважно антиок-

сидантними та антигіпоксантами властивостями. Через 3 міс спостереження достовірних відмінностей між 1-ю та 2-ю групами за шкалою NIHSS не виявлено, хоча за шкалою В. Hoffenberth та співавт. ступінь неврологічного дефіциту був достовірно меншим у пацієнтів 2-ї групи.

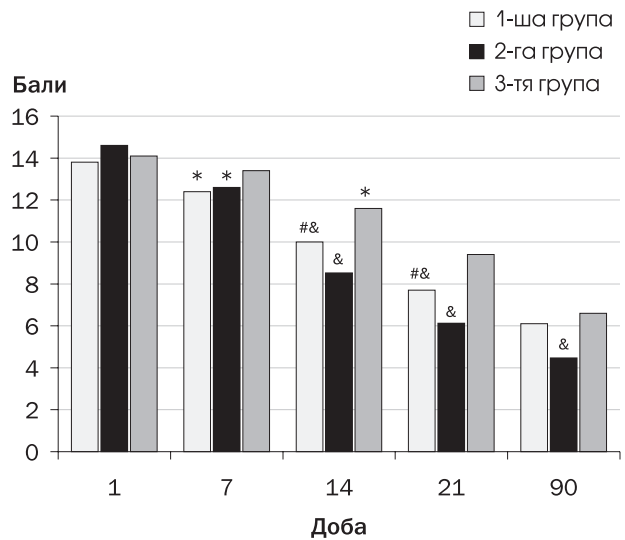
Детальний аналіз динаміки неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих з лакунарним (14 пацієнтів) та нелакунарним (37 пацієнтів) ураженням стовбура головного мозку або мозочка, виявив кращий неврологічний результат на 14-ту добу в пацієнтів, які отримували терапію препаратами переважно антиоксидантною та антигіпоксантами дії. Хворі з лакунарним ішемічним інсультом добре відновлювалися на тлі терапії як антиоксидантами та антигіпоксантами, так і препаратами нейромедіаторної та нейротрофічної активності (рис. 3).

Дані щодо динаміки показників за МШР та ІБ у пацієнтів, які отримували різні схеми лікування протягом гострого періоду II та через 3 міс після перенесеної судинної події, наведено у табл. 2.



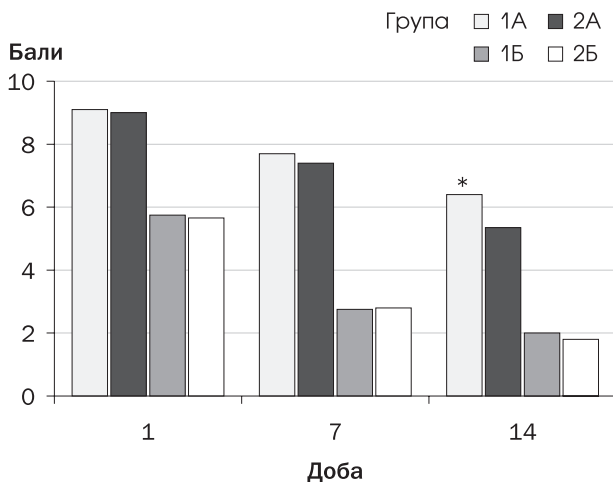
\* Різниця щодо вихідних даних статистично значуща ( $p < 0,05$ ).  
# Різниця щодо даних 2-ї групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).  
& Різниця щодо даних 3-ї групи статистично значуща ( $p < 0,001$ ).

**Рис. 1.** Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих з II у ВББ у гострий період на тлі різних схем лікування



\* Різниця щодо вихідних даних статистично значуща ( $p < 0,05$ ).  
# Різниця щодо даних 2-ї групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).  
& Різниця щодо даних 3-ї групи статистично значуща ( $p < 0,001$ ).

**Рис. 2.** Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою V. Hoffenberth та співавт. у хворих з II у ВББ у гострий період на тлі різних схем лікування



\* Різниця щодо даних пацієнтів підгрупи 2А статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 3.** Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою V. Hoffenberth та співавт. у хворих з II у ВББ у гострий період на тлі різних схем лікування

На тлі лікування вже на 21-шу добу бал за МШР статистично значущо зменшувався у пацієнтів усіх груп, а бал за ІБ — підвищувався. Достовірних відмінностей за критерієм Краскела–Уолліса між групами не виявлено. Ми також проаналізували, яка частка хворих у кожній з досліджуваних груп протягом періоду спостереження мали сприятливий функціональний наслідок та досягли рівня функціональної незалежності.

На 90-ту добу 77,5% хворих у 1-й групі мали сприятливий функціональний наслідок за МШР порівняно з 88,3% у 2-й групі та 73,4% у 3-й, причому темпи відновлення були швидшими у 2-й групі (рис. 4). Несприятливий функціональний наслідок через 3 міс мали відповідно 22,5, 11,7 та 26,6% хворих.

Частка хворих, незалежних у повсякденній активності за ІБ, також була вищою у 2-й групі на 21-шу добу спостереження — 18% порівняно з 10% у 1-й групі та 7% у 3-й. Схожу тенденцію спостерігали на 90-ту добу спостереження (рис. 5).

Т а б л и ц я 2

**Динаміка функціонального статусу протягом 3 міс спостереження залежно від схеми лікування**

Шкали	Доба	1-ша група	2-га група	3-тя група
МШР	1-ша	2,73 ± 0,96	2,77 ± 0,78	2,87 ± 0,86
	21-ша	2,18 ± 0,71*	2,06 ± 0,74*	2,10 ± 0,84*
	90-та	1,43 ± 1,03	1,26 ± 0,86	1,63 ± 1,03
ІБ	1-ша	64,75 ± 12,24	62,35 ± 11,23	65,17 ± 9,87
	21-ша	78,38 ± 11,40*	80,29 ± 10,58*	75,67 ± 9,44*
	90-та	86,50 ± 10,75	87,94 ± 8,80	82,50 ± 10,65

\* Різниця щодо вихідних даних статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

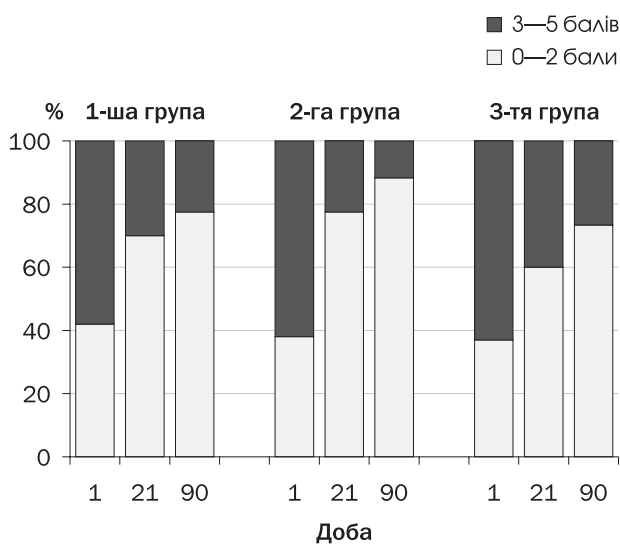


Рис. 4. Динаміка функціонального наслідку за МШР на тлі різних схем лікування

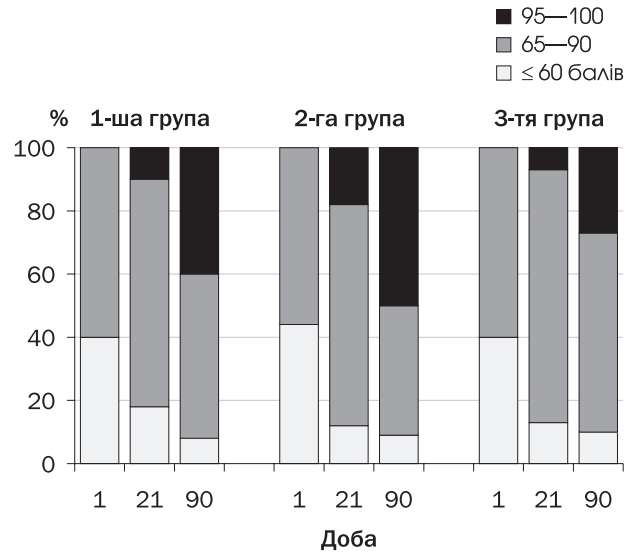


Рис. 5. Динаміка показників за ІБ на тлі різних схем лікування

Таким чином, призначення антиоксидантної та антигіпоксикантної терапії позитивно впливало на функціональний стан хворих, що підтверджують дані про значніше функціональне відновлення і

зменшення рівня інвалідизації. Ці дані були підтвержені показниками повного відновлення неврологічних функцій за Глобальним тестом. Терапія із застосуванням препаратів антиоксидантної та

Т а б л и ц я 3

**Характеристика хворих з іі у КБ за основними демографічними характеристиками та рівнем фонового неврологічного дефіциту**

Показник	4-та група	5-та група	6-та група
Кількість чоловіків	11 (55,0%)	7 (46,7%)	8 (53,3%)
Вік хворих, роки	64,9 ± 10,1	62,1 ± 9,2	66,3 ± 12,0
Терапевтичне вікно, год	8,9 ± 2,0	8,3 ± 1,9	8,6 ± 2,2
Васкулярні фактори ризику			
Артеріальна гіпертензія	18 (90,0%)	13 (86,7%)	13 (86,7%)
Фібриляція передсердь	5 (25,0%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)
Цукровий діабет	3 (15,0%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)
Транзиторна ішемічна атака в анамнезі	2 (10,0%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)
Ішемічна хвороба серця	4 (20,0%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)
Патогенетичний підтип інсульту			
Атеротромботичний	15 (75,0%)	11 (73,3%)	11 (73,3%)
КардіоеMBOLІЧНИЙ	5 (25,0%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)
Локалізація інфарктного вогнища			
Кіркова	2 (10,0%)	1 (6,7%)	3 (20,0%)
Субкортикальна	11 (55,0%)	10 (66,7%)	9 (60,0%)
Капсулярна	7 (35,0%)	4 (26,7%)	3 (20,0%)
Уражена півкуля			
Права	11 (55,0%)	5 (33,3%)	8 (53,3%)
Ліва	9 (45,0%)	10 (66,7%)	7 (46,7%)
Вихідна тяжкість ішемічного інсульту за шкалою NIHSS, бали	10,5 ± 2,4	10,4 ± 3,2	10,1 ± 1,7

антигіпоксантаї дії асоціювалася з вищим показником відновлення функцій через 90 днів — 41,4% пацієнтів порівняно із 30,0% хворих, які отримували лікування переважно препаратами нейромедіаторної та нейротрофічної дії ( $p < 0,05$ ), і 23,3% хворих, які отримували стандартну терапію ( $p < 0,05$ ).

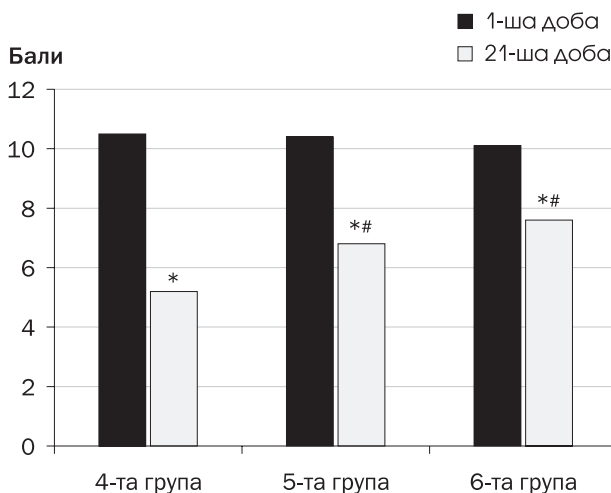
#### Аналіз ефективності препаратів з різною дією у пацієнтів з ІІ у КБ

За основними демографічними параметрами, чинниками ризику, локалізацією ішемічного вогнища та рівнем фонового неврологічного дефіциту пацієнти 4—6-ї груп не відрізнялися між собою (табл. 3).

На 21-шу добу спостереження статистично значуще поліпшення неврологічного дефіциту згідно з критерієм Вілкоксона спостерігали в усіх групах пацієнтів. При порівнянні бального неврологічного дефіциту між групами за критерієм Краскела — Уолліса найкращий регрес симптоматики реєстрували у пацієнтів, яким призначали переважно препарати з нейромедіаторними та нейротрофічними властивостями (рис. 6). У цих пацієнтів швидше поліпшувалася мовна функція та зростала м'язова сила в кінцівках порівняно з пацієнтами інших груп.

Хворі, яким призначали препарати переважно нейромедіаторної та нейротрофічної дії, мали більший приріст балів за ІБ на 21-шу добу порівняно з вихідними даними ( $(49,43 \pm 24,61)$  проти  $(29,51 \pm 11,44)$  та  $(26,43 \pm 10,77)$  %,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать про те, що при ІІ у задньоциркулярному басейні ефективнішими є препарати антиоксидантної та антигіпоксантаї дії, особливо при нелакунарних стовбурових і мозочкових інсультах. На нашу думку, це пояснюється нейрофізіологічними особливостями метаболізму структур задньоциркулярного басейну. В досліджах на тваринах продемонстровано, що нейрони стовбура головного мозку, особливо в межах довгастого мозку (ділянка під'язикового нерва, вагусу та латерального вестибулярного ядра) більш схильні до ішемії порівняно з нейронами скроневі частки головного мозку [16]. У дослідженнях *in vitro* імітація ішемічного реперфузійного пошкодження з використанням мо-



\* Різниця щодо даних на 1-шу добу статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

# Різниця щодо показників 4-ї групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 6.** Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих з ІІ у ВББ у гострий період на тлі різних схем лікування

делей киснево-глюкозної деривації з реоксигенацією продемонструвала більш значуще вільнорадикальне пошкодження (ліпідну пероксидацію) та загибель мітохондріальних клітин у культурі клітин мозочку порівняно з культурою клітин кори головного мозку [20]. Антиоксиданти прямо чи опосередковано впливають на перекисні радикали, зумовлюючи системний позитивний вплив на організм. Препарати з переважно нейромедіаторними та нейротрофічними властивостями були ефективнішими в терапії ІІ у КБ.

#### Висновки

Антиоксидантні та антигіпоксантаї препарати ефективніші при нелакунарних мозочкових та стовбурових інсультах. Призначення засобів з нейротрофічними та нейромедіаторними властивостями доцільно при ІІ у КБ.

Локалізацію ішемічного вогнища слід обов'язково враховувати при проведенні масштабних досліджень ефективності нейропротекторної терапії при гострих порушеннях мозкового кровообігу.

#### Література

- Віничук С. М., Пустова О. А., Мохнач В. О. та ін. Нейропротекція в сучасній стратегії лікування гострого ішемічного інсульту: доцільність застосування комплексного підходу // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 4 (66). — С. 3—10.
- Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація). Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. — Наказ МОЗ України

№ 602 від 3.08.2012 р. — К., 2012. — 120 с.

- Михалойко О. Я., Герасимчук Р. Д. Комбінована нейропротекція в лікуванні гострих ішемічних інсультів у вертебробазиллярному басейні // Укр. неврол. журн. — 2010. — № 4. — С. 102—106.
- Яворська В. О., Бондар О. Б., Ібрагімова Є. Л. та ін. Когнітивні порушення при розвитку ішемічного інсульту у вертебробазиллярному басейні й корекція їх за допомогою Церебралізіну // Міжн. неврол. журн. — 2011. — № 6 (44). — С. 5—9.

5. Barlinn K., Becker U., Puetz V. et al. Combined treatment with intravenous abciximab and intraarterial tPA yields high recanalization rate in patients with acute basilar artery occlusion // *J. Neuroimaging.* — Vol. 22 (2). — P. 167—171.
6. Brekenfeld C., Schroth G., Mordasini P. et al. Impact of retrievable stents on acute ischemic stroke treatment // *Am. J. Neuroradiol.* — 2011. — Vol. 32. — P. 1269—1273.
7. Eberhardt O., Naegle T., Raygrotzki S. et al. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: Case series and review of the literature // *J. Vasc. Surg.* — 2006. — Vol. 43 (6). — P. 1145—1154.
8. Eckert B., Koch C., Thomalla G. et al. Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion: combined local fibrinolysis and intravenous abciximab in acute vertebrobasilar stroke treatment (FAST) — results of a multicenter study // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — P. 1160—1165.
9. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) // *JAMA.* — 1995. — Vol. 274. — P. 1017—1025.
10. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study investigators // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 1245—1251.
11. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1317—1329.
12. Howells D. W., Sena E. S., O'Collins V., Macleod M. R. Improving the efficiency of the development of drugs for stroke // *Internat. J. Stroke.* — 2012. — Vol. 7 (5). — P. 371—377.
13. Lindsberg P. J., Mattle H. P. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37. — P. 922—928.
14. Markus H. S., van der Worp H. B., Rothwell P. M. Posterior circulation ischaemic stroke and transient ischemic attack: diagnosis, investigation, and secondary prevention // *Lancet. Neurol.* — 2013. — Vol. 12 (10). — P. 989—998.
15. Mattle H. P., Arnold M., Lindsberg P. J. et al. Basilar artery occlusion // *Lancet. Neurol.* — 2011. — Vol. 10. — P. 1002—1014.
16. O'Reilly J. P., Jiang C., Hadda G. G. Major differences in response to graded hypoxia between hypoglossal and neocortical neurons // *Brain Res.* — 1995. — Vol. 683 (2). — P. 179—186.
17. Rubiera M., Ribo M., Pagola J. et al. Bridging intravenous-intra-arterial rescue strategy increases recanalization and the likelihood of a good outcome in nonresponder intravenous tissue plasminogen activator-treated patients: a case-control study // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42. — P. 993—997.
18. Schneider J. I., Olshaker J. S. Vertigo, vertebrobasilar disease and posterior circulation ischemic stroke // *Emerg. Med. Clin. N. Am.* — 2012. — Vol. 30. — P. 681—693.
19. Schonewille W. J., Wijman C. A. C., Michel P. et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study // *Lancet. Neurol.* — 2009. — Vol. 8. — P. 724—730.
20. Scorziello A., Pellegrini C., Forte L. et al. Differential vulnerability of cortical and cerebellar neurons in primary culture to oxygen glucose deprivation followed by reoxygenation // *J. Neurosci. Res.* — 2001. — Vol. 63 (1). — P. 20—26.
21. Stayman A. N., Nogueira R. G., Gupta R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42. — P. 2212—2216.
22. Tilley B. C., Marler J., Geller N. L. et al. Use of a global test for multiple outcomes in stroke trials with application to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke Trial // *Stroke.* — 1996. — Vol. 27 (11). — P. 2136—2142.
23. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333 (24). — P. 1581—1587.
24. Turner R. C., Dodson S. C., Rosen C. L., Huber J. D. The science of cerebral ischemia and the quest for neuroprotection: navigating past failure to future success. A review // *J. Neurosurg.* — 2013. — Vol. 118 (5). — P. 1072—1085.
25. Vergouwen M. D. I., Algra A., Pfefferkorn T. et al. Time Is Brain (stem) in Basilar Artery Occlusion // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43 (11). — P. 3003—3006.

Л. И. СОКОЛОВА<sup>1</sup>, Е. В. АНТОНЕНКО<sup>1</sup>, Г. Н. ЛЕТОВАЛЬЦЕВА<sup>2</sup>, А. Н. ВЛАЩУК<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup>Киевская городская клиническая больница №4

## Медикаментозное лечение больных с ишемическим инсультом в сосудах вертебробазилярного бассейна в острый период

**Цель** — изучить эффективность нейропротекторных препаратов на течение ишемического инсульта в сосудах вертебробазилярного бассейна (ВББ) по сравнению с инсультом в сосудах каротидного бассейна (КБ).

**Материалы и методы.** Проведено клиничко-неврологическое обследование 104 пациентов с острым инфарктом в сосудах ВББ в возрасте от 32 до 82 лет (средний возраст —  $58,5 \pm 11,3$  года) и 50 пациентов с острым инфарктом в сосудах КБ в возрасте от 48 до 84 лет (средний возраст —  $64,4 \pm 10,4$  года), которых в зависимости от примененной терапии распределили на 6 групп. Оценивали динамику субъективных данных больных и неврологического статуса на протяжении 90 дней заболевания с использованием шкал Национального института здоровья США (NIHSS), В. Hoffenberth и соавт., модифицированной шкалы Рэнкина, индекса Бартел и Глобального теста.

**Результаты.** Динамика неврологического статуса, степени инвалидизации и функциональной независимости пациентов свидетельствовала об эффективности нейропротекторной терапии в лечении больных с ишемическим инсультом в сосудах ВББ и КБ. Для пациентов с ишемическим инсультом в сосудах ВББ, которым назначали терапию антиоксидантными и антигипоксантами препаратами, было характерно более быстрое восстановление неврологического дефицита и улучшение функционального исхода. Через 3 мес наблюдения полное выздоровление отметили у 41,4% больных, которые получили лечение препаратами с антиоксидантными свойствами, у 30% пациентов, которые получали лечение преимущественно нейромедиаторного или нейротрофического действия, и у 23,3% больных, которые получали стандартную терапию.

**Выводы.** Антиоксидантные и антигипоксантные препараты эффективнее при нелакунарных мозжечковых и стволовых инсультах. Применение медикаментозных средств с нейротрофическими и нейромедиаторными свойствами целесообразно при ишемических инсультах в КБ. Локализацию ишемического очага следует обязательно учитывать при проведении масштабных исследований эффективности нейропротекторной терапии при острых нарушениях мозгового кровообращения.

**Ключевые слова:** острый ишемический инсульт, вертебробазилярный бассейн, нейропротекторная терапия.

L. I. SOKOLOVA<sup>1</sup>, K. V. ANTONENKO<sup>1</sup>, G. M. LITOVALTSEVA<sup>2</sup>, A. M. VLASHCHUK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Hospital N4

## Pharmacotherapy of patients with acute posterior circulation ischemic stroke in acute period

**Objective** — to examine the effectiveness of different neuroprotective drugs on the course of ischemic stroke in posterior circulation (PC) compared with anterior circulation (AC).

**Methods and subjects.** The clinical and neurological examinations of 104 patients with acute infarct in PC aged 32 to 82 years (mean age —  $58.5 \pm 11.3$  years) and 50 patients with acute infarct in AC aged 48 to 84 years (mean age —  $64.4 \pm 10.4$  years) were carried out. Patients were divided into 6 groups depending on the applied therapy. It was evaluated the dynamics of patients' subjective data and their neurological status using scales NIHSS, B. Hoffenberth et al., modified Rankin scale, index Bartel and Global test within 90 days of the disease.

**Results.** Neurological state dynamics, disability level and functional sufficiency evidenced the neuroprotective therapy efficacy for patients with ischemic stroke in the PC and AC. Patients with ischemic stroke in PC, who were treated with antioxidant and antihypoxant drugs, were characterized by more rapid recovery of the neurological deficit and improvement of functional outcome. In 3 months complete recovery was recorded in 41.4 % patients, treated with antioxidant drugs, 30 % patients, treated with drugs, which possess mainly neurotransmitter or neurotrophic action, and in 23.3 % patients treated with standard therapy.

**Conclusions.** Antioxidant and antihypoxant drugs are more effective in nonlacunar brainstem and cerebellar strokes. Usage of neuroprotective drugs is more justified in ischemic AC strokes. Localization of ischemic lesion should be always taken into account when carrying out large-scale studies to determine the effectiveness of neuroprotective therapy for acute ischemic strokes.

**Key words:** acute ischemic stroke, posterior circulation, neuroprotective therapy.



М. В. ГЛОБА, В. В. ВАЩЕНКО, Л. М. СУЛІЙ, А. С. СОЛОНОВИЧ

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

## Значення оцінки функціональної активності головного мозку у хворих з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом, ускладненим церебральним вазоспазмом, для діагностики та прогнозування відстроченої ішемії мозку

**Мета** — оцінити зміни функціональної активності головного мозку у хворих з різною тяжкістю церебрального вазоспазму (ЦВС) унаслідок аневризматичного субарахноїдального крововиливу (САК) та їх значення у комплексній діагностиці і прогнозуванні відстрочених ішемічних ускладнень.

**Матеріали і методи.** У 52 хворих у гострий період аневризматичного САК зіставлено дані клініко-інструментальних досліджень з використанням комп'ютерної електроенцефалографії (ЕЕГ), ультрасонографії — дуплексного сканування магістральних артерій голови та шиї, мультиспіральної комп'ютерної томографії мозку.

**Результати.** Встановлено, що біоелектрична активність мозку в гострий період САК характеризувалася загальнономозковими змінами, наявністю поліморфної білатерально-синхронної активності різного ступеня вираження у більшості хворих. Частота виявлення патологічної повільно-хвильової активності збільшувалася із 42,8% при помірному ступені тяжкості ЦВС до 68,4% при вираженому ЦВС. ЕЕГ-зміни у хворих з вираженим ЦВС характеризувалися зниженням амплітуди та дезорганізованістю  $\alpha$ -ритму, грубим поліморфним характером  $\theta$ - та  $\delta$ -активності. Розподіл типів ЕЕГ-змін у гострий період САК відрізнявся залежно від тяжкості ЦВС: при вираженому ступені спазму в 73,6% випадків реєстрували III і IV типи, при помірному ступені — у 90,4% випадків II та III типи. Встановлено достовірний зв'язок між реєстрацією IV типу ЕЕГ-змін і розвитком вогнищевих неврологічних порушень, формуванням вогнищ ішемії за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії мозку.

**Висновки.** До комплексу прогностичних чинників розвитку відстрочених ішемічних порушень у хворих з аневризматичним САК, ускладненим ЦВС, доцільно включити зміни ЕЕГ, які відповідають IV типу.

**Ключові слова:** субарахноїдальний крововилив, церебральний вазоспазм, відстрочена ішемія мозку, біоелектрична активність мозку.

Відстрочений церебральний вазоспазм (ЦВС), або «постгеморагічна констриктивно-стенотична артеріопатія», залишається одним з найчастіших та тяжких ускладнень субарахноїдального крововиливу (САК) аневризматичного генезу. ЦВС розвивається у гострий період САК у 2/3 хворих, досягаючи максимального розвитку на 4—11-ту добу

після крововиливу. Приблизно у третини хворих ЦВС клінічно виявляється відстроченим неврологічним дефіцитом (симптомний вазоспазм, delayed ischemia), погіршуючи навіть результати успішного хірургічного виключення аневризми [3, 9].

Прийнято вважати, що появі клінічного ЦВС передують звуження просвіту магістральних артерій мозку понад 50%, яке виявляють за допомогою інструментальних методів — церебральної ангіо-

© М. В. Глоба, В. В. Ващенко, Л. М. Сулій, А. С. Солонович, 2014

графії, нейровізуалізаційних досліджень, ультрасонографії [1, 4]. Проте на розвиток ішемії мозку впливає комплекс чинників, таких як локалізація звуження судини, його поширення, стан колатерального кровообігу, рівень церебрального перфузійного тиску, реологічні чинники. Це пояснює відсутність прямого зв'язку між наявністю ЦВС за даними інструментальних досліджень та його клінічними виявами. На думку В. В. Крилова [4], при ЦВС має місце порушення церебрального кровообігу. Автор виділяє три форми ішемії мозку: компенсовану, субкомпенсовану і декомпенсовану, пропонуючи враховувати форму ішемії при плануванні лікувальної та хірургічної тактики. На практиці достовірно визначення ризику розвитку церебральної ішемії у конкретному випадку є складним завданням.

Відомо, що зміни біоелектричної активності головного мозку при САК визначаються наявністю структурних та гемодинамічних змін у мозку. Зміни функціональної активності за відсутності локального структурного ураження мозкової речовини мають дифузний характер і можуть супроводжуватися білатерально синхронними спалахами, ймовірно, зумовленими впливом крові на медіобазальні неспецифічні структури мозку, а також тимчасовим утрудненням ліквороциркуляції [2]. При сприятливому перебігу захворювання ці зміни поступово регресують.

Вчені, які досліджували можливості електроенцефалографії (ЕЕГ) щодо виявлення ознак відстроченої ішемії мозку на тлі ЦВС (Куксова та співавт., 1985, 1989, 2011; Landau-Ferey та співавт., 1984, 1991, Крилов та співавт., 2001), виявили взаємозв'язок між появою ЕЕГ-змін і розвитком ЦВС та ішемії мозку, а саме, реєстрація повільно-хвилювої активності та аксіальних розрядів передувала інструментальним і клінічним ознакам ЦВС та розвитку ішемічних ускладнень. В. В. Лебедєв та співавт. (1989) визначили чотири типи ЕЕГ-змін при аневризматичному САК на підставі характеристики  $\alpha$ -ритму, представленості та характеру білатерально-синхронної активності без урахування наявності міжпівкульової асиметрії й вогнищевої патологічної активності [6]. На думку В. В. Крилова та співавт. [4], ЕЕГ-зміни можуть відображувати функціональну значущість ЦВС у хворих у гострий період аневризматичного САК. Домінування грубих змін ЕЕГ (III—IV тип) відзначено у 42% хворих із ЦВС. Залишаються нез'ясованим, як зміни біоелектричної активності мозку корелюють з характером гемодинамічних розладів при ЦВС і які саме з них мають найбільше прогностичне значення для ранньої оцінки ішемії мозку.

**Мета роботи** — оцінити зміни функціональної активності головного мозку у хворих з різною тяжкістю ЦВС унаслідок аневризматичного САК та їх значення у комплексній діагностиці та прогнозуванні відстрочених ішемічних ускладнень.

## Матеріали і методи

Проаналізовано результати клініко-інструментальних досліджень 52 хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу за геморагічним типом унаслідок САК, спричиненого розривом інтракраніальної аневризми головного мозку, які проходили лікування протягом гострого періоду САК (1-ша—30-та доба) в Інституті нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України. Середній вік хворих —  $(42,6 \pm 9,9)$  року (від 24 до 61 року). Жінок було 25, чоловіків — 27.

Клініко-неврологічне обстеження всіх хворих проводили до початку лікування та в динаміці періопераційного періоду. Тяжкість стану при госпіталізації оцінювали за шкалою Всесвітньої федерації нейрохірургів (WFNS grading scale of SAH, 1988), неврологічний статус на етапах лікування — за шкалою NIHSS (1994). Комплекс інструментальних методів обстеження передбачав нейровізуалізаційні дослідження (спіральну комп'ютерну томографію (СКТ) мозку, рентгеноконтрастну церебральну ангіографію (ЦАГ)), які проводили всім хворим при госпіталізації та в динаміці післяопераційного періоду за показаннями. Ультрасонографічне (УС) дослідження — дуплексне сканування з режимом кольорового доплерівського картування судин голови та шиї (Sonoline G-50) виконували всім хворим при госпіталізації та протягом лікування кожні 2—3 доби, а у тяжких випадках — щоденно. Використовували загальноприйнятну методіку [1] з вимірюванням лінійних швидкостей кровотоку (ЛШК) у магістральних церебральних артеріях та розрахунком півкульового індексу кровотоку. УС-верифікацію ЦВС здійснювали на підставі УС-критеріїв: для передніх відділів артеріального кола мозку — підвищення півкульового індексу  $> 3$  та середньої ЛШК  $> 120$  см/с, для сегментів вертебробазиллярного басейну (ВББ) — підвищення середньої ЛШК  $> 85$  см/с. Визначали помірний (середня ЛШК —  $120—200$  см/с) та виражений (середня ЛШК  $> 200$  см/с) ступінь вазоспазму.

Комп'ютерну ЕЕГ з використанням 24-канального комп'ютерного електроенцефалографа Braintest («DX Системи», Україна) за стандартною методикою [2] проведено всім хворим. Дослідження в більшості випадків (42 хворих) проводили у період, який відповідав появі та максимальному розвитку ЦВС, а саме на 3-тю—14-ту добу після маніфестації САК, решту пацієнтів обстежено протягом 3—4-го тижня після епізоду САК. 18 пацієнтам дослідження виконано в динаміці — при госпіталізації та повторно після операції, решту хворих обстежено у післяопераційний період.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica 6.

## Результати та обговорення

За даними клініко-інструментальних досліджень, у всіх хворих встановлено наявність САК унаслідок

розриву інтракраніальної артеріальної аневризми з локалізацією в басейні передньої мозкової артерії (ПМА) у 28 випадках, внутрішньої сонної артерії (ВСА) — у 12, середньої мозкової артерії — у 10, основної артерії — у 2. Неускладнений САК мав місце у 30 (57,6%) хворих, субарахноїдально-паренхіматозний крововилив — у 16 (30,8%), наявність вентрикулярного компонента крововиливу встановлено у 6 (11,5%) спостереженнях.

Тяжкість стану хворих при госпіталізації відповідала у більшості випадків II ступеню за шкалою WFNS (34 (65,4%) хворих), у 4 (7,8%) — I ступеню, в 11 (21,1%) — III ступеню, у 3 (5,7%) — IV ступеню. Неврологічного дефіциту при госпіталізації не було у 33 (63,4%) хворих, був легким (3—8 балів за шкалою NIHSS) — у 14 (26,9%), середньої тяжкості (9—12 балів) — у 2 (3,8%), тяжким — у 3 (5,7%) хворих.

За встановленими показаннями всім хворим проведено хірургічне лікування, спрямоване на усунення джерела крововиливу: виключення інтракраніальної аневризми мікрохірургічним методом — 49 хворим, ендovasкулярним методом за допомогою спіралей — 3.

За даними ЦАГ, спазм сегментів артерій основи мозку встановлено при госпіталізації у 18 (34,6%) хворих, а його розвиток або прогресування за даними УС-дослідження у динаміці гострого періоду — у 40 (76,9%). Допплерографічні ознаки ЦВС помірного ступеня зареєстровано в 21 (40,4%) спостереженні: в 9 випадках він мав локальний характер з ураженням 1—2 суміжних сегментів, у решті випадків — дифузний з двобічним поширенням. Виразений ЦВС виявлено у 19 (36,5%) хворих, він мав переважно дифузний характер (у 15 спостереженнях).

Аналіз даних комп'ютерної ЕЕГ виявив у всіх хворих, обстежених у гострий період САК, загальнономозкові зміни різного ступеня з домінуванням явищ подразнення переважно діенцефально-створбурових відділів мозку. Серед хворих без ін-

струментальних ознак ЦВС амплітуда  $\alpha$ -ритму залишалася без змін у 10 з 12 спостережень. Повільно-хвильову активність у вигляді окремих спалахів  $\theta$ - та  $\delta$ -хвиль спостерігали у 5 (41,6%) випадках. Вогнищеві зміни, представлені високоамплітудними  $\theta$ - або  $\delta$ -хвилями, мали місце у 3 (25%) хворих з розривом артеріальної аневризми ПМА в лобових та задньо-лобових відведеннях.

У 21 хворого з ознаками ЦВС помірного ступеня спостерігали більші зміни біоелектричної активності мозку. Загальнономозкові зміни переважно були значними та грубими (в 17 (80,9%) спостереженнях), у половині випадків зафіксовано зниження амплітуди та індексу  $\alpha$ -ритму, його нерегулярність, дезорганізованість.  $\theta$ - і  $\delta$ -активність представлені окремими спалахами в третині спостережень, у 9 (42,8%) хворих зареєстровано поліморфну  $\theta$ - або дифузну  $\delta$ -активність.

Дані ЕЕГ у 19 хворих із ЦВС вираженого ступеня характеризувалися значними та грубими загальнономозковими змінами в усі строки спостереження,  $\alpha$ -ритм характеризувався низькою амплітудою, дезорганізованістю, відсутністю зональних відмінностей, а в 5 випадках взагалі не реєструвався. У 78,9% хворих спостерігали повільно-хвильову активність у вигляді поліморфної  $\delta$ -активності в лобових, задньо-лобових та центральних відведеннях, у 5 спостереженнях — з поширенням також у скронево-тім'яні відведення. Вогнищеві зміни мали місце у 12 (63,1%) хворих у вигляді високоамплітудної дезорганізованої поліморфної  $\delta$ -активності, з локалізацією в лобових, задньо-лобових та центральних відведеннях, поширенням на скронево-тім'яні відведення у 6 пацієнтів (табл. 1).

Таким чином, біоелектрична активність мозку у хворих з вираженим ЦВС характеризувалася такими порушеннями:

- загальнономозкові зміни — переважали значні та грубі;
- $\alpha$ -ритм характеризувався значним зниженням амплітуди, дезорганізованістю;

Т а б л и ц я 1

## Дані ЕЕГ у хворих у гострий період САК (3-тя—14-та доба) залежно від характеру ЦВС

ЕЕГ-зміни	ЦВС немає (n = 12)	Помірний ЦВС (n = 21)	Виразений ЦВС (n = 19)
Загальнономозкові			
Помірні	5 (41,6%)	4 (19,0%)	—
Значні	—	15 (71,4%)	10 (52,6%)
Грубі	—	2 (9,5%)	9 (47,3%)
$\alpha$ -ритм			
Амплітуда 60—70 мкВ	10 (83,3%)	10 (47,6%)	—
Амплітуда 30—40 мкВ	2 (16,6%)	11 (52,3%)	14 (73,6%)
Повільно-хвильова $\theta$ - та $\delta$ -активність			
	Окремі спалахи 5 (41,6%)	$\theta$ -хвилі — 7 (33,3%) $\delta$ -спалахи — 5 (23,8%)	Поліморфна $\delta$ -активність 15 (78,9%)
Вогнищеві зміни			
	Високоамплітудна $\delta$ - або $\theta$ -активність 3 (33,3%)	Високоамплітудна поліморфна $\delta$ - або $\theta$ -активність 9 (42,8%)	Високоамплітудна поліморфна $\delta$ -активність — 12 (63,1%)

Дані хворих, які обстежені в динаміці, відповідають найвираженішим гемодинамічним змінам за результатами УС-дослідження.

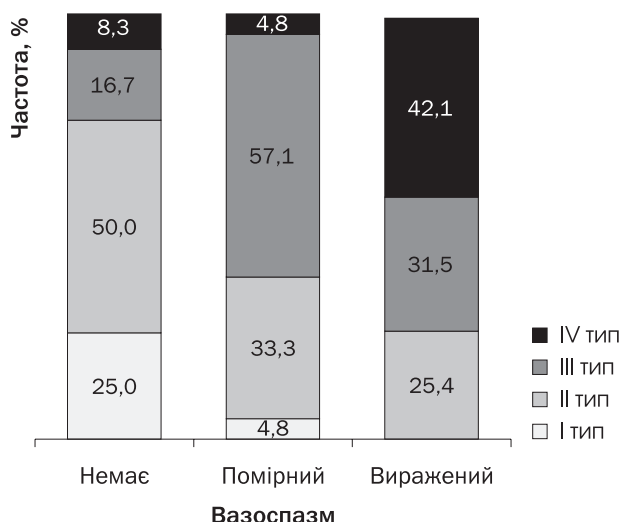


Рис. 1. Розподіл хворих за типами EEG залежно від тяжкості ЦВС

- повільно-хвильова  $\theta$ - та  $\delta$ -активність мала грубіший поліморфний характер з переважанням  $\delta$ -активності;

- патологічна активність була поширенішою і реєструвалася у більшій кількості відведень.

Для подальшого аналізу отримані дані систематизовано відповідно до класифікації типів EEG для САК (Лебедев, Куксова, 1989). У тих випадках, коли зміни мали проміжний характер (особливо між III та IV типами) і однозначно визначити тип EEG було складно, враховували домінуючий тип розладів у фонівій EEG.

До I типу, EEG-дані якого відповідають фізіологічним або мають мінімальні зміни у вигляді нерегулярності та поліморфності  $\alpha$ -ритму, зниження амплітуди активності, реєстрації повільної активності у вигляді окремих коливань з частотою 5—7 Гц, віднесено лише 4 спостереження, з них 3 — без ознак ЦВС (рис. 1). До II типу EEG-змін, який характеризується вираженими змінами з домінуванням у всіх відведеннях поліморфної активності  $\alpha$ - і  $\theta$ -діапазону зі збереженням зональних відмінностей, нерегулярністю  $\alpha$ -ритму та повільною активністю переважно дифузного характеру, — 18 спостережень, переважно без ЦВС (6 випадків) та

помірним (7) характером ЦВС. До III типу EEG-змін з відсутністю  $\alpha$ -ритму або наявністю окремих хвиль  $\alpha$ -діапазону, домінуванням активності  $\theta$ -діапазону, переважно генералізованою білатерально синхронною активністю повільного діапазону, на тлі якої зареєстровано міжпівкульову асиметрію або локальне підвищення амплітуди біопотенціалів — 20 спостережень, з них в 11 випадках мав місце помірний ЦВС, у 6 — виражений. До IV типу EEG-змін з найгрубішими порушеннями (домінування активності  $\delta$ -діапазону дифузного та білатерально-синхронного характеру) — 11 спостережень, з них у 8 з ознаками вираженого ЦВС.

Аналіз відстрочених ішемічних ускладнень у 40 хворих з ознаками ЦВС виявив наростання загальноомозкової симптоматики на тлі прогресування гемодинамічних розладів у 29 (72,5%) спостереженнях, розвиток вогнищевих неврологічних порушень — у 14 (35%) (в 11 випадках на тлі вираженого характеру ЦВС, у 3 — при помірному вазоспазмі). В аналіз не залучали випадки ускладнення перебігу захворювання внаслідок інших причин (наявність внутрішньомозкової гематоми, набряк мозку, хірургічні ускладнення). Середня оцінка за шкалою NIHSS серед пацієнтів без ЦВС до початку лікування становила ( $3,41 \pm 1,10$ ) бала, наприкінці лікування — ( $3,33 \pm 2,30$ ) бала, у хворих з помірним ЦВС — відповідно ( $4,81 \pm 4,20$ ) і ( $4,76 \pm 4,30$ ) бала, у хворих з вираженим ЦВС — ( $4,23 \pm 4,50$ ) та ( $7,90 \pm 6,90$ ). Зіставлення характеру змін біоелектричної активності мозку і відстрочених ішемічних ускладнень унаслідок ЦВС виявило достовірний зв'язок між реєстрацією IV типу EEG-змін та розвитком стійких вогнищевих неврологічних порушень і формуванням вогнищ ішемії за даними СКТ мозку (табл. 2).

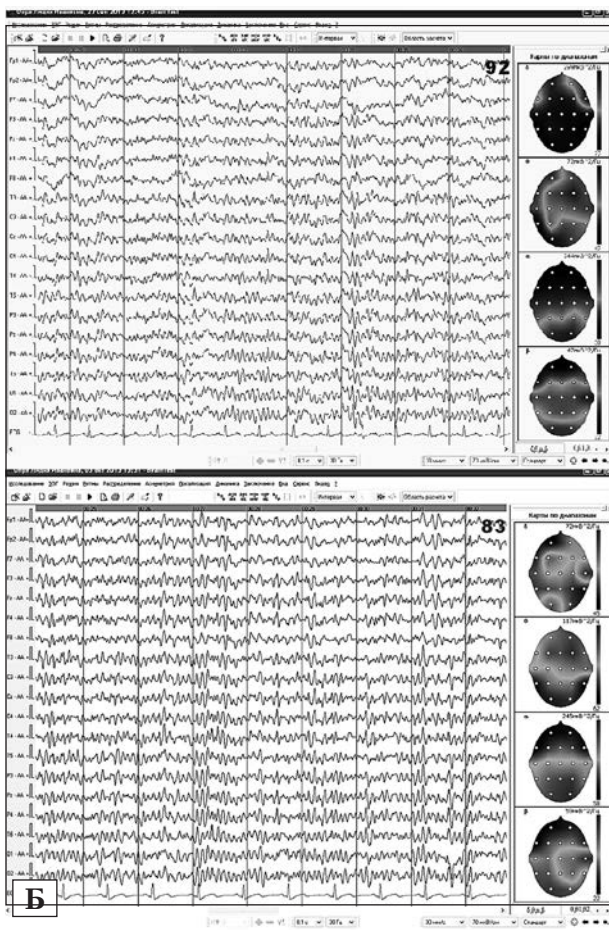
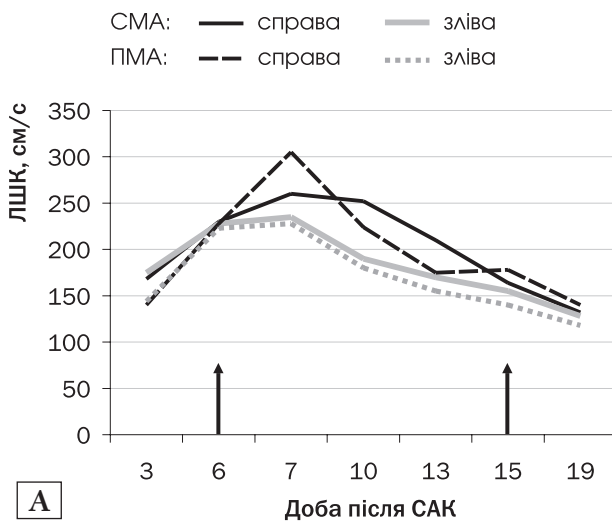
Аналіз відповідності локалізації вогнищевих і латералізації дифузних EEG-змін стороні найвираженіших гемодинамічних виявів ЦВС за даними УС-дослідження не установив кореляції між стороною домінування EEG-змін та гемодинамічних порушень, тим більш, що УС-ознаки ЦВС частіше реєстрували в обох каротидних басейнах. Проте латералізація зареєстрованих загальноомозкових та вогнищевих EEG-змін частіше відповідала локалізації розриву інтракраніальної аневризми. Так, серед 28 хворих з розривом аневризми правого

Т а б л и ц я 2

Аналіз відстрочених ішемічних ускладнень у хворих з ЦВС залежно від типу EEG

Тип EEG-змін	Вогнищеві неврологічні порушення			Вогнища ішемії (СКТ мозку)		
	Помірний ЦВС	Виразений ЦВС	Всього	Помірний ЦВС	Виразений ЦВС	Всього
I (n = 4)	0	0	0	0	0	0
II (n = 18)	1 (5,5%)	2 (11,1%)	3 ((16,6 ± 8,8)%)*	0	2 (11,1%)	2 ((11,1 ± 7,5)%)*
III (n = 19)	1 (5,3%)	3 (15,8%)	4 ((21,1 ± 9,6)%)*	1 (5,3%)	2 (10,5%)	3 ((15,8 ± 8,5)%)*
IV (n = 11)	1 (9,1%)	6 (54,5%)	7 ((63,6 ± 14,5)%)	1 (9,1%)	5 (45,4%)	6 ((54,5 ± 15,0)%)

\* Відмінності порівняно з IV типом EEG достовірні ( $p < 0,05$ ). Розрахунки проводили за критерієм  $\chi^2$ .



**Рис. 2.** Динаміка систолічної ЛШК (А) та ЕЕГ (Б) хворої 55 років з вираженим ЦВС без клінічних ускладнень (домінування гемодинамічних змін у правій ПМА). Стрілками вказано добу реєстрації ЕЕГ

каротидного басейну у 22 (78,5 %) мала місце латералізація загально мозкових або вогнищевих ЕЕГ-змін управо, а серед 22 хворих з лівобічною локалізацією аневризми у 16 (72,7 %) — вліво. Вогнища ішемії, які сформувалися в 11 (21,1 %) хворих унаслідок прогресування ЦВС, у 6 (54,5 %) випадках мали лівобічну локалізацію, у 2 (18,2 %) — пра-

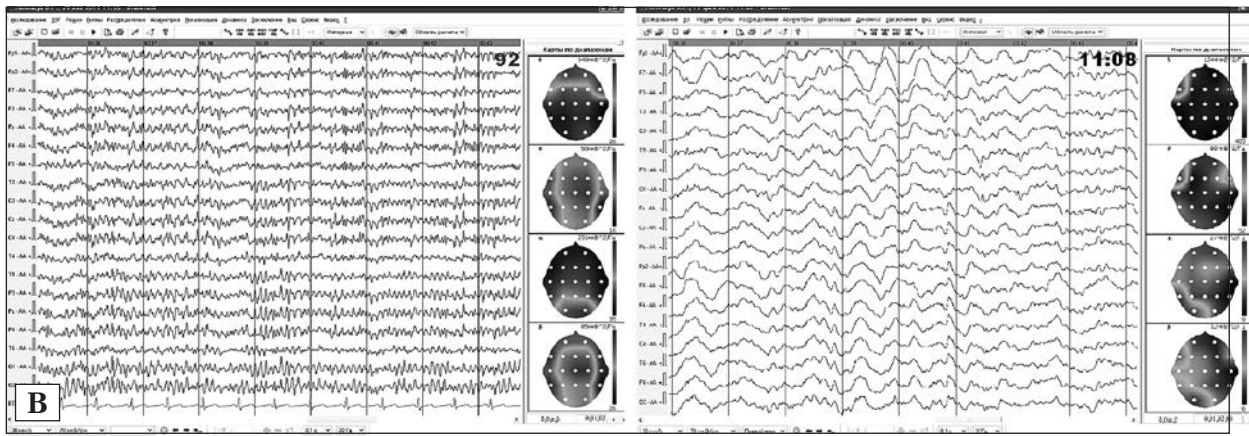
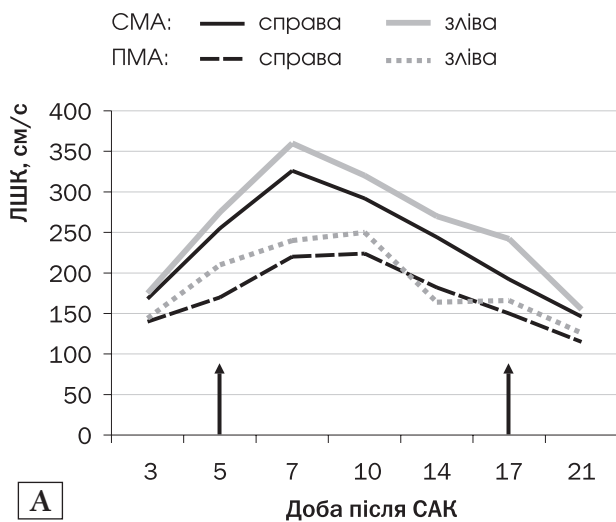
вобічну, в решті спостережень локалізувалися в обох півкулях мозку. Таким чином, чіткої кореляції між латералізацією патологічних ЕЕГ-змін та стороною формування вогнищ ішемії мозку нами не виявлено.

Динаміку ЕЕГ проаналізовано у 18 хворих протягом післяопераційного періоду, з них у 13 пацієнтів зареєстровано наростання ступеня ЦВС, при цьому паралелізм між гемодинамічними та функціональними змінами спостерігався не завжди. В 6 випадках, незважаючи на наростання ЦВС, суттєвої динаміки біоелектричної активності не відзначено, тип ЕЕГ не змінювався (рис. 2), в окремих спостереженнях змінювалася сторона патологічних ЕЕГ-порушень. Клінічний стан 5 з цих 6 пацієнтів залишався стабільним (оцінка за шкалою WFNS — II), в одного хворого зареєстрували загально мозкові та легкі вогнищеві порушення (оцінка за шкалою WFNS — III). У 7 спостереженнях на тлі прогресування ЦВС зареєстровано негативну динаміку біоелектричної активності у вигляді наростання повільної  $\theta$ - та/або  $\delta$ -активності, яка мала білатерально-синхронний або вогнищевий характер. Клінічний перебіг захворювання супроводжувався наростанням загально мозкової симптоматики у 6 із цих пацієнтів, психоорганічних розладів — у 4, розвитком вогнищевих порушень — у 3 хворих (оцінка за шкалою WFNS — III—IV ступінь) (рис. 3). Реєстрація патологічних ЕЕГ-змін у цих випадках відображувала зниження стійкості мозку до ішемії внаслідок прогресування ЦВС.

Отримані нами дані збігаються з висновками інших дослідників про те, що реєстрація повільної активності білатерально-синхронного характеру в ранні строки гострого періоду САК корелює з розвитком у подальшому ангіографічно підтвердженого вазоспазму та ознак ішемії [7, 8]. Н.С. Куксова та співавт. (2011) вказують на кореляційний зв'язок між наявністю УС-ознак вираженого ЦВС та реєстрацією повільно-хвильової активності, що, на їхню думку, свідчить про декомпенсацію церебрального кровообігу внаслідок ЦВС. Автори пропонують вважати предикторами ішемії мозку реєстрацію III та IV типу ЕЕГ-змін у ранні строки (перші 3 доби) після САК [5]. Таким чином, реєстрація патологічної повільної  $\theta$ - та  $\delta$ -активності (IV тип ЕЕГ-змін) на тлі ЦВС у хворих у гострий період САК свідчить про декомпенсацію мозку до гемодинамічних розладів або про формування вогнища ішемії. Наявність змін ЕЕГ, які відповідають IV типу, доцільно включити до клініко-діагностичного комплексу чинників ризику відстрочених ішемічних порушень унаслідок ЦВС.

## Висновки

Функціональна активність мозку в гострий період САК характеризується загально мозковими змінами, наявністю поліморфної білатерально-синхронної активності різного ступеня вираження у



**Рис. 3.** Динаміка систолічної ЛШК (А), СКТ мозку (Б) та ЕЕГ (В) хворого 46 років з вираженим ЦВС (домінування гемодинамічних змін в обох СМА), ускладненим відстроченою ішемією мозку. Стрілками вказано добу реєстрації ЕЕГ (А) та вогнище ішемії (Б)

більшості хворих незалежно від характеру ЦВС. Частота виявлення патологічної повільно-хвильової активності збільшується із 42,8% при ЦВС помірного ступеня тяжкості до 68,4% при вираженому ЦВС, установленому за даними УС-дослідження.

ЕЕГ-зміни у хворих з вираженим ЦВС характеризуються значними та грубими загально мозковими порушеннями, зниженням амплітуди та дезорганізованістю  $\alpha$ -ритму, грубим поліморфним характером повільної  $\theta$ - та  $\delta$ -активності з поширенням на більшу кількість відведень.

Розподіл типів ЕЕГ-змін у гострий період САК відрізнявся залежно від наявності та тяжкості ЦВС: при вираженому ступені спазму в 73,6% випадків реєстрували III та IV типи, при помірному ступені — в 90,4% випадків II та III типи, за відсутності ознак ЦВС — у 75% випадків I та II типи.

Латералізація загально мозкових або локалізація вогнищевих ЕЕГ-змін у гострий період САК у

2/3 спостережень відповідала стороні розриву інтракраніальної аневризми та здебільшого не збігалася з локалізацією сформованих згодом вогнищ ішемії.

Зіставлення змін біоелектричної активності мозку та відстрочених ішемічних ускладнень унаслідок ЦВС виявило достовірний зв'язок між реєстрацією IV типу ЕЕГ-змін та розвитком стійких вогнищевих неврологічних порушень, формуванням вогнищ ішемії за даними СКТ мозку.

Реєстрація патологічної повільно-хвильової  $\theta$ - та  $\delta$ -активності (IV тип ЕЕГ-змін) у поєднанні з УС-ознаками вазоспазму свідчить про зниження стійкості мозку до гемодинамічних порушень або про формування вогнища ішемії. До комплексу прогностичних чинників розвитку відстрочених ішемічних порушень у хворих з аневризматичним САК, ускладненим ЦВС, доцільно включити зміни ЕЕГ, які відповідають IV типу.

## Література

1. Гайдар Б. В., Семенютин В. Б., Парфенов В. Е., Свистов Д. В. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии. — СПб: Элби, 2008. — 281 с.
2. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): Рук-во для врачей. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 193.
3. Крылов В. В. Хирургия аневризм головного мозга / Под ред. В. В. Крылова: В 3 т. — М., 2011. — Т. 1. — 432 с.
4. Крылов В. В., Гусев С. А., Титова Г. П., Гусев А. С. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии. — М.: Аким, 2001. — 208 с.
5. Куксова Н. С., Хамидова Л. Т., Трофимова Е. Ю. Оценка функционального состояния головного мозга при нетравматическом САК. Ч. I. Сосудистый спазм, ишемия мозга и электрическая активность // Нейрохирургия. — 2011. — № 3. — С. 34—42.
6. Лебедев В. В., Куксова Н. С., Крылов В. В., Мятчин М. Ю. Информативность ЭЭГ в остром периоде субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва артериальных аневризм // Вопр. нейрохир. — 1989. — № 5. — С. 44—49.
7. Claassen I., Mayer S. A., Hirsch L. I. Continuous EEG monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage // J. Clin. Neurophysiol. — 2005. — Vol. 22 (2). — P. 92—98.
8. Rivierez M., Landau-Ferey I., Grob R. et al. Value of electroencephalogram in prediction and diagnosis of vasospasm after intracranial aneurysm rupture // Acta Neurochir. (Wien). — 1991. — Vol. 110 (1—2). — P. 17—23.
9. Steiner T., Juvola S., Unterberg A. et al. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage // Cerebrovasc. Dis. — 2013. — Vol. 35. — P. 93—112.

М. В. ГЛОБА, В. В. ВАЩЕНКО, Л. Н. СУЛИЙ, А. С. СОЛОНОВИЧ

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Киев

## Значение оценки функциональной активности головного мозга у больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, осложненным церебральным вазоспазмом, для диагностики и прогнозирования отсроченной ишемии мозга

**Цель** — оценить изменения функциональной активности головного мозга у больных с разной тяжестью церебрального вазоспазма (ЦВС) на фоне аневризматического субарахноидального кровоизлияния (САК) и их роль в комплексной диагностике и прогнозировании отсроченных ишемических осложнений.

**Материалы и методы.** У 52 больных в острый период аневризматического САК проведено сопоставление данных клинко-инструментальных исследований с использованием компьютерной электроэнцефалографии (ЭЭГ), ультрасонографии — дуплексного сканирования магистральных артерий головы и шеи, мультиспиральной компьютерной томографии мозга.

**Результаты.** Установлено, что биоэлектрическая активность мозга в острый период САК характеризовалась обще мозговыми изменениями, наличием полиморфной билатерально-синхронной активности разной выраженности у большинства больных. Частота выявления патологической медленно-волновой активности увеличивалась с 42,8% при ЦВС умеренной тяжести до 68,4% при выраженном ЦВС. ЭЭГ-изменения у больных с выраженным ЦВС характеризовались снижением амплитуды и дезорганизованностью  $\alpha$ -ритма, грубым полиморфным характером  $\theta$ - и  $\delta$ -активности. Распределение типов ЭЭГ-изменений в острый период САК отличалось в зависимости от тяжести ЦВС: при выраженной степени спазма в 73,6% случаев регистрировали III и IV типы, при умеренной степени — в 90,4% случаев II и III типы. Установлена достоверная связь между регистрацией IV типа ЭЭГ-изменений и развитием очаговых неврологических нарушений, формированием очагов ишемии по данным мультиспиральной компьютерной томографии мозга.

**Выводы.** В комплекс прогностических факторов риска развития отсроченных ишемических нарушений у больных с аневризматическим САК, осложненным ЦВС, целесообразно включить изменения ЭЭГ, соответствующие IV типу.

**Ключевые слова:** субарахноидальное кровоизлияние, церебральный вазоспазм, отсроченная ишемия мозга, биоэлектрическая активность мозга.

M. V. GLOBA, V. V. VASHCHENKO, L. M. SULIY, A. S. SOLONOVYCH

SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

## Importance of brain functional activity assessment in patients with aneurismal subarachnoid haemorrhage, complicated with cerebral vasospasm, for diagnosis and prediction of delayed cerebral ischemia

**Objective** — to evaluate brain functional activity changes in patients with cerebral vasospasm (CVS) of different levels of severity caused by aneurismal subarachnoid haemorrhage (SAH), and their role in complex diagnosis and prognosis of delayed ischemic complications.

**Methods and subjects.** Comparison of clinical and instrumental examination data of 52 patients with acute SAH by means of computer encephalography (EEG), ultrasonography (US), duplex scanning of main arteries of the head and neck, multispiral CT (SCT) of the brain were performed.

**Results.** It was established that brain bioelectric activity in SAH acute period was characterized by general brain changes, presence of polymorphous bilateral synchronic activity of different intensity in most of patients. The frequency of pathological slow-wave activity detection was increased from 42.8 % in moderate degree of CVS to 68.4 % in marked CVS. EEG changes in patients with marked CVS was characterized by the decrease of the amplitude, disorganized  $\alpha$ -rhythm, rough polymorphous character of  $\theta$ - and  $\delta$ -activity. The distribution of EEG classification types for SAH acute period differed depending on CVS severity: in marked degree of the spasm, III and IV EEG types were registered in 73.6 %, in moderate degree, II and III EEG types were detected in 90.4 %. A positive correlation was established between the detection of type IV EEG and the development of focal neurological disorders, formation of ischemia foci according to brain SCT.

**Conclusions.** It is expedient to include type IV EEG changes into the complex of prognostic factors of delayed ischemic disorders development in patients with aneurismal SAH complicated by CVS.

**Key words:** subarachnoid haemorrhage, cerebral vasospasm, delayed cerebral ischemia, brain bioelectric activity.



Н. Ю. БАЧИНСЬКА<sup>1</sup>, О. О. КОПЧАК<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова  
НАМН України», Київ

<sup>2</sup>Центральний госпіталь МВС України, Київ

## Роль чинників ризику, які модифікуються, у розвитку помірних когнітивних порушень у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією та метаболічним синдромом

**Мета** — оцінити роль чинників ризику, які модифікуються, у виникненні помірних когнітивних порушень у хворих різного віку з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) та метаболічним синдромом (МС), а також характер змін когнітивних функцій у цих пацієнтів через три роки.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучили 269 хворих віком від 45 до 87 років (середній вік —  $64,4 \pm 9,8$  року) з ДЕ змішаної етіології (атеросклеротична, гіпертонічна, дисметаболічна). МС діагностували згідно з оновленими критеріями (2009). Усім хворим проведено клініко-неврологічне обстеження з вимірюванням артеріального тиску, обчисленням індексу маси тіла, загальні лабораторні тести, інструментальні дослідження (комп'ютерна та/або магнітно-резонансна томографія головного мозку). Для оцінки ступеня когнітивних порушень використовували коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE).

**Результати.** Наявність МС вірогідно підвищувала частоту судинних чинників ризику в пацієнтів з помірними когнітивними порушеннями всіх вікових підгруп, зумовлювала вірогідне погіршення їхніх когнітивних функцій через три роки, особливо у хворих похилого та старечого віку.

**Висновки.** Раннє виявлення та корекція серцево-судинних чинників ризику, таких як артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет або куріння, сприятимуть поліпшенню когнітивного функціонування та запобігатимуть виникненню деменції з віком.

**Ключові слова:** помірні когнітивні порушення, метаболічний синдром, чинники ризику.

Останнім часом набула актуальності проблема когнітивних порушень (КП), оскільки у розвинених країнах світу вірогідно збільшується кількість осіб з ознаками деменції серед населення похилого віку [2]. Цереброваскулярна хвороба є другою за частотою незалежною причиною когнітивної дисфункції з віком [16], яка може призвести не лише до судинної деменції, а й до розвитку помірних когнітивних порушень (ПКП) [26].

Згідно з даними літератури, кардіоваскулярні чинники ризику відіграють провідну роль у зниженні когнітивних функцій [12, 21]. Зокрема, ожиріння, ступінь якого визначають за індексом маси тіла (ІМТ), відіграє важливу роль у розвитку КП [10, 13]. У

деяких дослідженнях показано, що низький ІМТ може бути тісно пов'язаний з виникненням ПКП задовго до початку деменції [12, 19]. Згідно з даними низки досліджень, високий ІМТ забезпечує захист мозку дорослих пацієнтів за рахунок підвищення вмісту фактора росту інсуліну, лептину та рівня естрогенів, які корелюють з поліпшенням когнітивного функціонування пацієнтів [18].

Виявлено складний взаємозв'язок між ІМТ та когнітивними функціями, який залежить від віку хворих. Так, у пацієнтів похилого віку низький ІМТ є чинником ризику розвитку КП, тоді як у середньому віці високий ІМТ зумовлює виникнення деменції [12]. Підвищений рівень холестерину — це загальноприйнятий маркер кардіо- та цереброваскулярної патології, однак його вплив на виникнення

© Н. Ю. Бачинська, О. О. Копчак, 2014

ПКП недостатньо зрозумілий і залежить від віку пацієнтів. У пацієнтів похилого віку виявлено вірогідний кореляційний зв'язок між зниженим рівнем холестерину та когнітивним дефіцитом. Відомо, що в головному мозку міститься висока концентрація холестерину. Порушення метаболізму холестерину призводить до низки патологічних змін. Проте заслуговує на увагу той факт, що зниження вмісту холестерину в мозку спостерігають за кілька років до початку деменції [12]. Згідно з результатами дослідження А. Сіобіса та співавт., у пацієнтів похилого віку з когнітивним дефіцитом виявлено знижений рівень загального холестерину порівняно з контрольною групою, при цьому рівень холестерину вірогідно корелював з тяжкістю КП хворих [12].

Артеріальну гіпертензію також вважають судинним чинником ризику, який має зворотний кореляційний зв'язок з когнітивними функціями пацієнтів, впливаючи переважно на їхню пам'ять, увагу та виконавчі функції, оскільки тривала артеріальна гіпертензія призводить до порушення кровопостачання головного мозку з подальшим розвитком хронічних ішемічних вогнищ та німих інфарктів [11].

Тісно пов'язаний з розвитком КП цукровий діабет, що пояснюють інсуліновою резистентністю, яка здатна посилювати когнітивне старіння [12, 30]. Крім того, хронічна гіперглікемія супроводжується зменшенням синтезу ацетилхоліну, тоді як холінергічна нейротрансмісія надзвичайно важлива для процесів навчання та запам'ятовування [20].

Значну роль у розвитку ПКП відіграють спосіб життя та чинники, які його визначають (зловживання алкоголем, паління, дієта, фізична активність) [14]. Добре відомий нейротоксичний ефект алкоголю, що прискорює розвиток церебральної атрофії та призводить до зменшення синтезу ацетилхоліну [14]. Згідно з даними G. Xu та співавт. [29], у пацієнтів, які вживають алкоголь у надмірній кількості, був вірогідно вищим ризик розвитку деменції через 2 роки після встановлення діагнозу ПКП порівняно з тими, хто взагалі не вживає алкоголь, а також особами, які вживають алкоголь у невеликій та помірній кількості.

Згідно з даними метааналізу 19 проспективних досліджень за участю 26 374 осіб, ризик розвитку деменції був на 70 % вищим у тих пацієнтів, які палять, ніж у тих, які не палять [8]. Високий ризик виникнення деменції у курців з ПКП підтверджений також і у дослідженнях останніх років [9].

У літературі описано позитивний вплив середземноморської дієти на стан когнітивних функцій у пацієнтів: дотримання дієти сприяло зменшенню на 28 % ризику розвитку ПКП за 4,5 року [27].

Згідно з даними сучасних досліджень, нейропротекторний ефект фізичного навантаження пов'язують зі зменшенням ризику кардіоваскулярних захворювань, поліпшенням церебральної перфузії, індукцією кіркового ангиогенезу. Відповідно до результатів когортних досліджень, виявлено вірогід-

ний зв'язок між регулярним фізичним навантаженням та зменшенням ризику розвитку ПКП [22, 23].

Незважаючи на серйозний прогноз, потенційно зворотний розвиток ПКП можливий за умови проведення адекватного лікування. Так, у хворих з вираженим стенозом каротидних артерій після хірургічного втручання відзначено суттєве зменшення глобального когнітивного дефіциту (за даними MMSE), порушення пам'яті та уваги [5]. У профілактиці виникнення судинної деменції важливого значення надають використанню дезагрегантів. Адекватне лікування артеріальної гіпертензії в осіб середнього віку зменшує ризик розвитку не лише деменції, а і ПКП [5]. Згідно з даними літератури, пацієнти з ПКП, які мали численні патологічні процеси (депресію, серцеву недостатність, автоімунні процеси), після специфічної терапії поверталися до нормального когнітивного функціонування [17, 25, 28]. У деяких пацієнтів після перенесеного інсульту спостерігали відновлення порушених когнітивних функцій у відновний період [16].

**Мета роботи** — оцінити роль чинників ризику, які модифікуються, у виникненні ПКП у хворих різного віку з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) та метаболічним синдромом (МС), а також характер змін когнітивних функцій у цих пацієнтів через три роки.

### Матеріали і методи

Обстежили 269 хворих віком від 45 до 87 років (середній вік —  $(64,4 \pm 9,8)$  року) з ДЕ змішаної етіології (атеросклеротична, гіпертонічна, дисметаболічна). Діагноз ДЕ встановлювали за загальноприйнятими критеріями [3, 6], МС — згідно з оновленими критеріями (2009) [7].

Хворих розподілили на три вікових групи: 45—59 років — середній вік ( $n = 107$ ), 60—74 — похилий вік ( $n = 128$ ), 75—89 років — старечий вік ( $n = 34$ ). У кожній віковій групі виділили дві підгрупи: пацієнти без МС та з МС. Серед пацієнтів середнього віку МС виявлено у 68 осіб. ДЕ II стадії діагностовано в усіх пацієнтів середнього віку. В групі пацієнтів похилого віку МС виявлено у 91 особи, ДЕ II стадії — у 66, ДЕ III стадії — у 25 хворих. У всіх пацієнтів без МС похилого віку виявлено ДЕ II стадії. Серед осіб старечого віку МС діагностовано у 14 пацієнтів, ДЕ II стадії — в 11, ДЕ III стадії — у 3. Серед пацієнтів старечого віку без МС ДЕ II стадії діагностовано у 14 осіб, ДЕ III стадії — у 6.

Усім хворим проведено клініко-неврологічне обстеження з вимірюванням артеріального тиску, визначенням ІМТ; загальні лабораторні тести (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, ліпідограма, аналіз крові на гормони щитоподібної залози); інструментальні дослідження (електрокардіографічне обстеження, дуплексне сканування брахіоцефальних судин, комп'ютерну (КТ) та/або магнітно-резонансну (МРТ) томографію головного мозку.

З метою оцінки когнітивних функцій пацієнтів використовували коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE): визначення орієнтування в часі, місці, стану короткочасної, тривалої пам'яті, функції мови, гнозису, праксису [15]. 29—30 балів розцінювали як відсутність порушення когнітивних функцій, 28—27 бала — як легкі порушення, 24—26 — як ПКП, 20—23 бали — як початкову стадію деменції, < 20 балів — як виражені стадії деменції [1]. ПКП діагностували відповідно до критеріїв R. S. Petersen [24] і Ph. V. Gorelick та співавт. [16]. Обстеження хворих проводили на початку дослідження і через 3 роки.

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснювали з використанням пакета статистичного аналізу Microsoft Excel. З метою оцінки вірогідності різниці відносних величин, пов'язаних між собою, використовували показник відповідності  $\chi^2$ .

### Результати та обговорення

Основними скаргами пацієнтів були: зниження пам'яті на перебіг подій, порушення концентрації уваги (97,2%), порушення нічного сну (86,2%), головний біль, запаморочення, шум у голові, вухах, хиткість при ходьбі (82,5%), оніміння кінцівок (39,4%).

Під час неврологічного огляду у хворих виявлено: ослаблену конвергенцію очних яблук, виражені субкортикальні рефлекси: Марінеску—Радовича, хоботковий та дистанс-оральний, недостатність VII та/або XII пар черепно-мозкових нервів, ознаки пірамідної недостатності у вигляді підвищення сухожилкових рефлексів з розширенням рефлексогенних зон, екстрапірамідної недостатності, патологічні рефлекси згинальної та розгинальної групи, координаторні та чутливі порушення.

Згідно з даними дуплексного сканування брахіоцефальних судин, у більшості пацієнтів зареєстровано ознаки гіпертонічної ангіопатії з формуванням характерних артеріальних деформацій (93%), ехографічні ознаки атеросклерозу без стенозу (86%) та зі стенозом (стеноз до 30%) без значущих локальних та системних гемодинамічних змін (46%), ознаки зниження швидкісних показників кровоплину порівняно з нормативними значеннями в інтракраніальних відділах артерій каротидного та вертебробазиллярного басейнів з обох боків (100%), ознаки вертеброгенної деформації хребтових артерій — позитивна поворотна проба на наявність екстравазального впливу на кровоплин в інтракраніальних сегментах хребтових артерій (48%).

Т а б л и ц я 1

Порівняльна характеристика хворих середнього віку з МС та без такого

Показник	Пацієнти без МС (n = 39)	Пацієнти з МС (n = 68)	P
Вік, роки	54,0 ± 3,8	53,9 ± 3,8	> 0,05
Жінки, %	35	46	> 0,05
Чоловіки, %	65	54	> 0,05
Вища освіта, %	79	68	> 0,05
Середня освіта, %	21	32	> 0,05
ДЕ II стадії, %	100	100	> 0,05
Куріння, %	46	54	> 0,05
Зловживання алкоголем, %	36	61,7	< 0,01
Серцева недостатність, %	38	51	> 0,05
Інсульт, минуле порушення мозкового кровообігу в анамнезі, %	59	47	> 0,05
Надлишкова маса тіла, %	56	31	< 0,01
Ожиріння, %	23	69	< 0,001
Цукровий діабет 2 типу, %	15	46	< 0,01
Артеріальна гіпертензія або вживання гіпотензивних препаратів, %	85	100	< 0,001
Підвищення вмісту тригліцеридів у сироватці крові ≤ 1,7 ммоль/л, %	33	84	< 0,001
Зниження рівня холестерину ЛПВГ (чоловіки < 1 ммоль/л, жінки < 1,3 ммоль/л), %	44	88	< 0,001
Підвищення рівня глюкози в плазмі крові натще ≤ 5,6 ммоль/л або терапія гіперглікемії, %	15	60	< 0,001
Прийом статинів або інших ліпідознижувальних препаратів, %	13	40	< 0,01
Легкі КП, %	18	13,5	> 0,05
Помірні КП, %	82	86,5	> 0,05

За результатами МРТ головного мозку, у більшості хворих виявлено мультифокальне ураження в базальних гангліях, білій речовині головного мозку, численні ділянки лейкоареозу перивентрикулярно і в субкортикальних відділах головного мозку, префронтальній корі, вогнища ішемії в медіальних відділах скроневих часток, таламусі, переважно у пацієнтів з МС спостерігали численні та/або поодинокі лакунарні вогнища, розташовані в глибоких відділах білої речовини, лобній та скроневій частках.

Порівняльну характеристику хворих наведено в табл. 1—3.

Пацієнти середнього віку з МС та без МС вірогідно не відрізнялися за віковим, статевим складом, рівнем освіти, стадією ДЕ, частотою паління, серцевої недостатності, перенесеного в анамнезі інсульту або минушого порушення мозкового кровообігу (див. табл. 1). Серед пацієнтів середнього віку з МС вірогідно вищою була кількість осіб, які зловживають алкоголем, мають цукровий діабет 2 типу ( $p < 0,01$ ), ожиріння, підвищений рівень глюкози плазми крові натще, артеріальну гіпертензію, підвищений рівень тригліцеридів у сироватці крові, знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) ( $p < 0,001$ ), приймають статини ( $p < 0,01$ ). Надлишкову масу тіла вірогідно частіше

мали хворі без МС ( $p < 0,01$ ). Пацієнти середнього віку з МС та без такого вірогідно не відрізнялися за частотою легких та помірних КП.

Пацієнти похилого віку з МС та без МС вірогідно не відрізнялися за віком, співвідношенням статей, кількістю осіб з надлишковою масою тіла, інсультом або минушим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі, за частотою прийому статинів ( $p > 0,05$ ). Серед хворих з МС вірогідно частіше порівняно з пацієнтами без МС виявляли осіб, які палять, зловживають алкоголем, мають серцеву недостатність ( $p < 0,05$ ), артеріальну гіпертензію, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, підвищений рівень глюкози у плазмі крові натще, знижений рівень холестерину ЛПВГ, підвищений рівень тригліцеридів у сироватці крові ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів без МС вірогідно частіше діагностували ДЕ II стадії ( $p < 0,001$ ). Пацієнти похилого віку з МС та без такого вірогідно не відрізнялися за частотою легких та помірних КП (див. табл. 2).

При порівнянні пацієнтів старечого віку з МС та без такого (див. табл. 3) не виявлено вірогідної різниці щодо вікового, статевого складу хворих, рівня освіти, стадії ДЕ, частоти куріння, зловживання алкоголем, кількості осіб з надлишковою масою тіла, серцевою недостатністю, інсультом або минушим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі, гіпер-

Т а б л и ц я 2

## Порівняльна характеристика хворих похилого віку з МС та без такого

Показник	Пацієнти без МС (n = 37)	Пацієнти з МС (n = 91)	P
Вік, роки	67,0 ± 4,7	66,3 ± 4,3	> 0,05
Жінки, %	48	53	> 0,05
Чоловіки, %	52	47	
Вища освіта, %	68	81	< 0,05
Середня освіта, %	32	19	
ДЕ II стадії, %	100	73	< 0,001
ДЕ III стадії, %	0	27	
Куріння, %	50	68	< 0,05
Зловживання алкоголем, %	34	52	< 0,05
Серцева недостатність, %	38	51	< 0,05
Інсульт, минуше порушення мозкового кровообігу в анамнезі, %	38	49	> 0,05
Надлишкова маса тіла, %	46	37	> 0,05
Ожиріння, %	24	63	< 0,001
Цукровий діабет 2 типу, %	18	57	< 0,001
Артеріальна гіпертензія або вживання гіпотензивних препаратів, %	74	100	< 0,001
Підвищення вмісту тригліцеридів у сироватці крові ≤ 1,7 ммоль/л, %	16	95	< 0,001
Зниження рівня холестерину ЛПВГ (чоловіки < 1 ммоль/л, жінки < 1,3 ммоль/л), %	28	79	< 0,001
Підвищення рівня глюкози в плазмі крові натще ≤ 5,6 ммоль/л або терапія гіперглікемії, %	16	46	< 0,001
Прийом статинів або інших ліпідознижувальних препаратів, %	12	19	> 0,05
Легкі КП, %	14	13	> 0,05
Помірні КП, %	86	87	

Таблиця 3

## Порівняльна характеристика хворих старечого віку з МС та без такого

Показник	Пацієнти без МС (n = 37)	Пацієнти з МС (n = 91)	P
Вік, роки	81,1 ± 4,2	79,9 ± 3,8	> 0,05
Жінки, %	70	86	> 0,05
Чоловіки, %	30	14	
Вища освіта, %	60	71	> 0,05
Середня освіта, %	40	29	
ДЕ II стадії, %	70	79	> 0,05
ДЕ III стадії, %	30	21	
Куріння, %	35	29	> 0,05
Зловживання алкоголем, %	25	29	> 0,05
Серцева недостатність, %	55	79	> 0,05
Інсульт, минуле порушення мозкового кровообігу в анамнезі, %	25	36	> 0,05
Надлишкова маса тіла, %	60	43	> 0,05
Ожиріння, %	15	57	< 0,05
Цукровий діабет 2 типу, %	25	71	< 0,01
Артеріальна гіпертензія або вживання гіпотензивних препаратів, %	100	100	< 0,001
Підвищення вмісту тригліцеридів у сироватці крові ≤ 1,7 ммоль/л, %	10	86	< 0,001
Зниження рівня холестерину ЛПВГ (чоловіки < 1 ммоль/л, жінки < 1,3 ммоль/л), %	10	86	< 0,001
Підвищення рівня глюкози в плазмі крові натще ≤ 5,6 ммоль/л або терапія гіперглікемії, %	25	57	> 0,05
Прийом статинів або інших ліпідознижувальних препаратів, %	15	14	> 0,05
Легкі КП, %	100	100	> 0,05

глікемією натще, які приймають статини ( $p > 0,05$ ). Серед пацієнтів з МС вірогідно більшою була частка осіб з ожирінням ( $p < 0,05$ ), цукровим діабетом 2 типу ( $p < 0,01$ ), артеріальною гіпертензією, зниженим рівнем холестерину ЛПВГ, підвищеним рівнем тригліцеридів у сироватці крові ( $p < 0,001$ ). ПКП діагностовано в усіх хворих старечого віку.

При проведенні порівняльного аналізу результатів обстеження пацієнтів трьох груп виявлено, що серед пацієнтів середнього та похилого віку з МС вірогідно більшою була частка осіб, які зловживають алкоголем, тоді як у пацієнтів старечого віку з МС та без такого не виявлено вірогідної різниці щодо частоти зловживання алкоголем. Осіб, які палять та мають серцеву недостатність, вірогідно більше було лише серед пацієнтів з МС похилого віку. Серед пацієнтів усіх трьох вікових груп з МС вірогідно вищою була частота чинників ризику, які входять до складу МС: артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, підвищений рівень глюкози плазми крові натще, знижений рівень холестерину ЛПВГ, підвищений рівень тригліцеридів у сироватці крові. Легкі КП виявляли лише у пацієнтів середнього і похилого віку з МС та без такого. У більшості пацієнтів середнього і похилого віку з МС та без такого і в усіх обстежених старечого віку виявлено ПКП.

Ми оцінили стан когнітивних функцій пацієнтів з МС та без такого всіх вікових груп через 3 роки (рис. 1, 2).

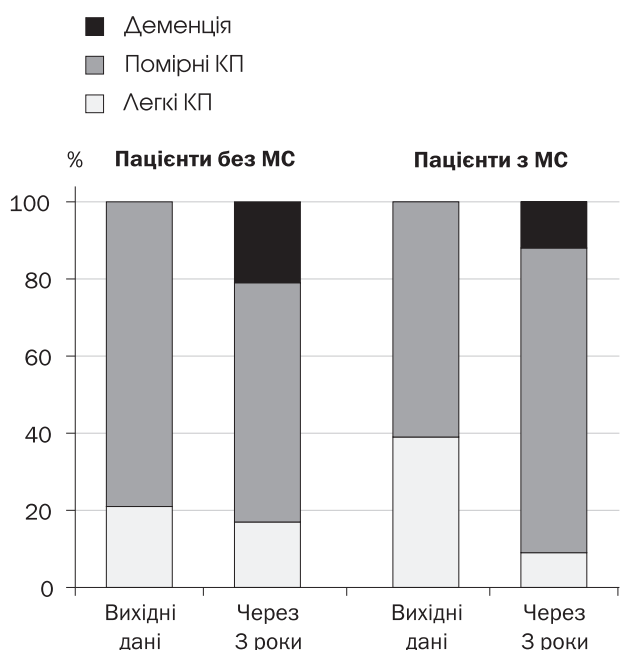
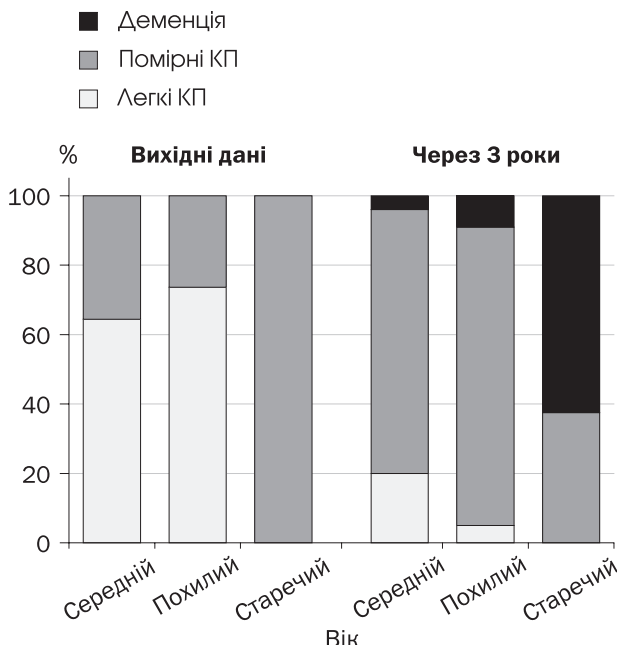


Рис. 1. Частота когнітивних порушень різного ступеня тяжкості у пацієнтів з МС та без такого в динаміці



**Рис. 2.** Частота когнітивних порушень різного ступеня тяжкості у пацієнтів різних вікових груп з МС через 3 роки

У пацієнтів з МС через 3 роки порівняно з вихідним станом когнітивних функцій вірогідно зменшилася частота легких КП ( $\chi^2 = 18,8$ ;  $p < 0,001$ ), збільшилася частота помірних КП ( $\chi^2 = 6,0$ ;  $p < 0,05$ ), помірні КП вірогідно трансформувалися у деменцію ( $\chi^2 = 9,5$ ;  $p < 0,05$ ). Серед пацієнтів без МС за 3 роки спостереження дещо зменшилася частота помірних КП. Виявлено вірогідну трансформацію їх у деменцію ( $\chi^2 = 5,58$ ;  $p < 0,05$ ) (див. рис. 1). Отже, в обстежених нами пацієнтів з ДЕ як з МС, так і без

такого відзначено погіршення стану когнітивних функцій з часом. Наявність МС зумовлювала вираженіші зміни когнітивного статусу обстежених хворих через 3 роки.

З огляду на виявлені вірогідні зміни стану когнітивних функцій через 3 роки лише у пацієнтів з МС, ми оцінили динаміку КП у цих хворих у віковому аспекті (див. рис. 2). У групі хворих похилого віку з МС вірогідно зменшилася частота легких КП з 27 до 5% ( $\chi^2 = 8,49$ ;  $p < 0,05$ ), у 9% випадків ПКП через 3 роки трансформувалися у м'яку деменцію ( $\chi^2 = 4,19$ ;  $p < 0,05$ ). У 62,5% хворих старечого віку з МС ПКП трансформувалися у м'яку деменцію ( $\chi^2 = 7,27$ ;  $p < 0,05$ ). У пацієнтів з МС старечого віку вірогідно частіше порівняно з хворими з МС похилого ( $\chi^2 = 13,49$ ;  $p < 0,001$ ) та середнього віку ( $\chi^2 = 13,9$ ;  $p < 0,001$ ), помірні КП трансформувалися у деменцію.

## Висновки

Таким чином, наявність МС вірогідно підвищувала частоту судинних чинників ризику в пацієнтів з ПКП усіх вікових підгруп. Частота паління, зловживання алкоголем і серцевої недостатності в анамнезі була вірогідно вищою в підгрупі з МС у пацієнтів лише похилого віку.

Наявність МС у пацієнтів зумовлювала вірогідне погіршення їхніх когнітивних функцій через 3 роки, особливо у хворих похилого та старечого віку.

Раннє виявлення та корекція серцево-судинних чинників ризику, таких як гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет або куріння, сприятиме поліпшенню когнітивного функціонування та запобігатиме виникненню деменції з віком.

## Література

- Бачинська Н. Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений // *Нейро News*. — 2010. — № 2/1. — С. 12—17.
- Безруков В. В., Бачинська Н. Ю., Холін В. О. та ін. Синдром помірних когнітивних порушень при старінні: Метод. рекомендації. — К., 2007. — 32 с.
- Дамулин И. В., Захаров В. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: Метод. рекомендации / Под ред. Н. Н. Яхно. — М., 2003. — 32 с.
- Дамулин И. В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии // *Здоров'я України*. — 2009. — № 3. — С. 45—47.
- Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Метод. пособие для врачей. — М., 2005. — С. 71.
- Мачерет Е. Л., Паламарчук И. С. Современные подходы к дефиниции дисциркуляторной энцефалопатии // *Зб. наук. пр. співробітників КМАПО*. — 2003. — Вип. 12, кн. 1. — С. 591—605.
- Alberti K. G. M., Eckel R. H., Grundy S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International diabetes federation task force on epidemiology and prevention, National heart, lung, and blood institute, American heart association, World heart federation, International atherosclerosis society, and International association for the study of obesity // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120. — P. 1640—1645.
- Anstey K. J., von Sanden C., Salim A., O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies // *Am. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 166. — P. 367—378.
- Arntzen K. A., Schirmer H., Wilsgaard T., Mathiesen E. B. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromso study // *Eur. J. Neurol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 737—743.
- Chu L. W., Tam S., Lee P. W. et al. Late-life body mass index and waist circumference in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *J. Alzheimers. Dis.* — 2009. — Vol. 17. — P. 223—232.
- Ciobica A., Bild W., Hritcu L., Haulica I. Brain renin-angiotensin system in cognitive function: pre-clinical findings and implications for prevention and treatment of dementia // *Acta Neurol. Belg.* — 2009. — Vol. 109. — P. 171—180.
- Ciobica A., Padurariu M., Bild W., Stefanescu C. Cardiovascular risk factors as potential markers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Psychiatry Danubina*. — 2011. — Vol. 23 (4). — P. 340—346.
- Cronk B. B., Johnson D. K., Burns J. M. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Body mass index and cognitive decline in mild cognitive impairment // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 2010. — Vol. 24. — P. 126—130.
- Etgen T., Sander D., Bickel H., Forstl H. Mild Cognitive Impairment and Dementia. The Importance of Modifiable Risk Factors // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2011. — Bd. 108 (44). — S. 743—750.

15. Folstein M., Folstein S., McHugh P.R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical // *J. Psychiatr. Res.* — 1975. — Vol. 12. — P. 189—198.
16. Gorelick Ph.B., Scuteri A., Black S. E. et al. Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Association // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42. — P. 2672—2713.
17. Holliday S.L., Sampedro M., Padilla P.A., Brey R.L. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 37. — P. 2032—2038.
18. Hughes T.F., Borenstein A.R., Schofield E. et al. Association between late-life body mass index and dementia: The Kame Project // *Neurology.* — 2009. — Vol. 72. — P. 1741—1746.
19. Johnson D.K., Wilkins C.H., Morris J.C. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* — 2006. — Vol. 63. — P. 1312—1317.
20. Kumari M., Brunner E., Furcher R. Minireview: mechanisms by which the metabolic syndrome and diabetes impair memory // *J. Geront. Biol. Sci. Med. Sci.* — 2000. — Vol. 55(5). — P. 228—232.
21. Maher P.A., Schubert D.R. Metabolic links between diabetes and Alzheimer's disease // *Exp. Rev. Neurother.* — 2009. — N 9. — P. 617—630.
22. Middleton L., Kirkland S., Rockwood K. Prevention of CIND by physical activity: different impact on VCI-ND compared with MCI // *J. Neurol. Sci.* — 2008. — Vol. 269. — P. 80—84.
23. Niti M., Yap K.B., Kua E.H. et al. Physical, social and productive leisure activities, cognitive decline and interaction with APOE-epsilon 4 genotype in Chinese older adults // *Int. Psychogeriatr.* — 2008. — Vol. 20. — P. 237—251.
24. Petersen R.C. Mild Cognitive Impairment // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 2227—2234.
25. Petri M., Naqibuddin M., Carson K.A. et al. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? // *Arch. Neurol.* — 2001. — Vol. 58. — P. 598—604.
26. Sachdev P.S., Chen X., Brodaty H., Thompson C. et al. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* — 2009. — Vol. 15. — P. 915—923.
27. Scarmeas N., Stern Y., Mayeux R. et al. Mediterranean diet and mild cognitive impairment // *Arch. Neurol.* — 2009. — Vol. 66. — P. 216—225.
28. Steffens D.C., Otey E., Alexopoulos G.S. et al. Perspectives on depression, mild cognitive impairment, and cognitive decline // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 63. — P. 130—138.
29. Xu G., Liu X., Yin Q. et al. Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2009. — Vol. 63(1). — P. 43—49.
30. Yaffe K., Weston A.L., Blackwell T., Krueger K.A. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women // *Arch. Neurol.* — 2009. — Vol. 66(3). — P. 324—328.

Н. Ю. БАЧИНСКАЯ<sup>1</sup>, О. О. КОПЧАК<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Центральный госпиталь МВС Украины, Киев

## Роль модифицируемых факторов риска в развитии умеренных когнитивных нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом

**Цель** — оценить роль модифицируемых факторов риска в развитии умеренных когнитивных нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и метаболическим синдромом (МС), а также характер изменений когнитивных функций через три года.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 269 пациентов в возрасте от 45 до 87 лет (средний возраст —  $64,4 \pm 9,8$  года) с ДЭ смешанной этиологии (атеросклеротическая, гипертоническая, дисметаболическая). МС у больных диагностировали согласно обновленным критериям (2009). Всем больным проведено клиничко-неврологическое обследование с измерением артериального давления, определением индекса массы тела, общими лабораторными тестами, инструментальными исследованиями (компьютерная и/или магнитно-резонансная томография головного мозга). Для оценки степени когнитивных нарушений использовали короткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE).

**Результаты.** Наличие МС достоверно повышало частоту сосудистых факторов риска у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями всех возрастных групп, обуславливало достоверное ухудшение их когнитивных функций через три года, особенно у больных пожилого и старческого возраста.

**Выводы.** Раннее определение и коррекция сердечно-сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет или курение, будут способствовать улучшению когнитивного функционирования и предупреждению развития деменции с возрастом.

**Ключевые слова:** умеренные когнитивные нарушения, метаболический синдром, факторы риска.

N. Yu. BACHINSKAYA<sup>1</sup>, O. O. KOPCHAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>Central Hospital of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Kyiv

## **Role of modifiable risk factors in the development of mild cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency and metabolic syndrome**

**Objective** — to elucidate role of modifiable risk factors in the development of mild cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (CCI) and metabolic syndrome (MS) of different age groups and establish changes of their cognitive functions in three years.

**Methods and subjects.** There were 269 patients with CCI aged from 45 till 74 years (mean age  $64.4 \pm 9.8$ ) years) enrolled into the study, MS was diagnosed according to criteria of 2009 year. Diagnostic evaluation included clinical examination with determination of the blood pressure and body mass index (BMI), magnetic resonance imaging of the brain. Cognitive assessment consisted of Mini-Mental State Examination (MMSE).

**Results.** Presence of MS significantly increased the frequency of vascular risk factors in patients with mild cognitive impairment of all age groups. MS contributed to significant deterioration of patients cognitive functions in three years, especially in those of older age.

**Conclusions.** Early detection and correction of cardiovascular risk factors, such as hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus or smoking will improve cognitive functions of patients and prevent dementia.

**Key words:** mild cognitive impairment, metabolic syndrome, risk factors.



С. М. СТАДНИК

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, Львів

## Добовий профіль артеріального тиску та особливості його вегетативної регуляції у пацієнтів з когнітивними розладами на тлі фібриляції передсердь

**Мета** — вивчити особливості добового профілю артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з когнітивними розладами на тлі фібриляції передсердь у поєднанні з артеріальною гіпертензією, а також установити взаємозв'язок характеристик добової кривої АТ з показниками вегетативної регуляції серцево-судинної системи.

**Матеріали і методи.** Обстежено 62 пацієнти (середній вік —  $(64,2 \pm 4,8)$  року) з фібриляцією передсердь, яка розвинулася на тлі ішемічної хвороби серця у поєднанні з артеріальною гіпертензією (основна група), а також 18 пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією без супутніх аритмій (контрольна група). Пацієнтів з фібриляцією передсердь залежно від наявності чи відсутності когнітивної дисфункції розподілено на дві групи для дослідження особливостей добового профілю АТ та особливостей його вегетативної регуляції. Пацієнтам обох груп проводили добове моніторування АТ з оцінкою варіабельності АТ і серцевого ритму.

**Результати.** За допомогою нейропсихологічних методик виявлено когнітивні розлади у 47 пацієнтів з фібриляцією передсердь. 72,8 % пацієнтів мали недостатній ступінь зниження нічного систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ щодо денного, у 11,4 % хворих нічний АТ перевищував тиск у денні години. У хворих з когнітивними розладами реєстрували достовірно вищі значення середньоквадратичного відхилення і коефіцієнтів варіабельності САТ і ДАТ протягом доби та у денні й нічні години, що свідчило про підвищену варіабельність САТ і ДАТ у зазначені періоди, а також достовірно вищу величину і швидкість їх ранкового підйому. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між середньодобовою величиною САТ і ДАТ та амплітудою моди, що свідчить про збільшення ступеня вираження симпатикотонії.

**Висновки.** Показники добового профілю АТ у хворих з когнітивною дисфункцією на тлі фібриляції передсердь тісно взаємопов'язані з показниками варіабельності серцевого ритму, які характеризують активність вегетативної нервової системи. Підвищений рівень функціональної активності симпатичної нервової системи на тлі зниження функції парасимпатичної у зазначеній групі хворих сприяє збільшенню середньодобових рівнів САТ і ДАТ, підвищенню варіабельності і швидкості ранкового підйому АТ.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, когнітивні розлади, варіабельність артеріального тиску, добове моніторування артеріального тиску.

Вивчення впливу порушень серцевого ритму та провідності на когнітивну функцію — важлива проблема кардіоневрології, оскільки саме ці розлади відіграють значну роль у розвитку когнітивного дефіциту. Особливу увагу в літературі приділяють ролі фібриляції передсердь (ФП), яку діагностують у 1 % дорослого населення [13]. Понад 6 млн євро-

пейців страждають від цієї аритмії. За попередніми оцінками, поширеність ФП зростає вдвічі впродовж наступних 50 років. За медико-соціальним значенням ФП випереджає інші види кардіальних аритмій, що зумовлено не лише її поширеністю, а й тяжкістю спричинених нею органних ускладнень, асоційованих зі значними моральними та матеріальними витратами. Розвиток хронічної серцевої недостатності, збільшення ризику раптової серце-

© С. М. Стадник, 2014

вої смерті, емболічні церебральні ускладнення, погіршення перебігу постінсультного періоду, стійка інвалідизація, низька виживаність — це наслідок втрати синусового ритму [9]. ФП асоціюється з 5-разовим збільшенням ризику інсульту. Один із п'яти інсультів пов'язаний з цією аритмією. Ішемічні інсульти при ФП часто закінчуються смертю, а пацієнти, які вижили, мають вищу частоту інвалідизації та рецидивів, ніж пацієнти з іншими причинами інсульту. Специфіка захворювання (клінічні вияви, наслідки, характер лікування) визначає істотний вплив ФП на актуальну життєву ситуацію, інтелект та систему особистісних стосунків хворого [1]. ФП вважають чинником, пов'язаним з когнітивними розладами (КР), які розвиваються у результаті перенесеного інсульту і не пов'язані з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК) [11, 15, 17]. Перелічене обґрунтовує необхідність призначення своєчасної та ефективної корекції гіпотензивної та антиаритмічної терапії у таких хворих. Вибір найоптимальнішого впливу на показники гемодинаміки — рівень артеріального тиску (АТ) та частоту серцевих скорочень (ЧСС) можливий лише з урахуванням індивідуальних особливостей добової кривої АТ [3, 7, 8, 18]. Останніми роками у клінічну практику впроваджено метод добового моніторингу АТ (ДМАТ).

Результати численних досліджень свідчать, що у розвитку гемодинамічних розладів велике значення має порушення центральних ланок регуляції АТ, насамперед дисфункція вегетативної нервової системи (ВНС). Одним із методів, які дають змогу об'єктивно оцінити стан вегетативної регуляції серцево-судинної системи, є математичний аналіз варіабельності ритму серця (ВРС) [6, 12].

**Мета роботи** — вивчити особливості добового профілю АТ у пацієнтів з когнітивними розладами на тлі фібриляції передсердь у поєднанні з артеріальною гіпертензією, а також установити взаємозв'язок характеристик добової кривої АТ з показниками вегетативної регуляції серцево-судинної системи.

### Матеріали і методи

У дослідження залучено 62 пацієнти з ФП неклапанної етіології, яка розвинулася на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) та поєднувалася з артеріальною гіпертензією (АГ). Серед обстежених 32 пацієнти мали постійну форму ФП, решта — персистентну або пароксизмальну. Вік пацієнтів — від 42 до 75 років (у середньому —  $(64,2 \pm 4,8)$  року). М'яку АГ за класифікацією ВООЗ/МОАГ мали 22 хворих, решта — помірну. У дослідження не залучали осіб, які перенесли транзиторні ішемічні атаки, мозковий інсульт або інфаркт міокарда, а також хворих з тяжкими соматичними захворюваннями.

Дослідження проводили у два етапи. На першому етапі було сформовано дві групи пацієнтів: 62 пацієнти з ФП становили основну групу, 18 хво-

рих без порушення ритму серця (але з ІХС і АГ в анамнезі) — контрольну. У пацієнтів обох груп дослідили когнітивні функції з використанням короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination), батареї тестів для оцінки лобної дисфункції (БТЛД), тестів «малювання годинника», вербальних асоціацій, повторювання рядів цифр у прямому та зворотному порядку за методом Векслера, бостонського тесту називання, проби Шульте, запам'ятовування та відтворення слів, дослідження зорової пам'яті, складного гнозису (тест «недомальовані предмети»), заучування та відтворення 12 слів. Для оцінки емоційного стану пацієнтів використовували опитувальник Бека.

На другому етапі дослідження пацієнтів з ФП залежно від наявності чи відсутності когнітивної дисфункції розподіли на дві групи: 1-шу групу становили 47 (75,8%) пацієнтів з КР на тлі ФП, 2-гу — 15 (24,2%) пацієнтів з ФП, але без КР.

ДМАТ здійснювали з використанням портативних автоматичних моніторів InnoCare-S (Угорщина), Mediana Co. Ltd (Корея) і UM-300 (Україна) з реєстрацією АТ від 2 до 4 разів на годину. Як показники добового профілю АТ аналізували середні значення систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ за добу, день і ніч. Для кількісного визначення навантаження тиском застосовували індекси часу та площі САТ і ДАТ. Варіабельність АТ оцінювали за показниками середньоквадратичного відхилення від середніх значень та коефіцієнтами варіабельності САТ і ДАТ. Вираженість добового ритму визначали за ступенем зниження нічного АТ по відношенню до денного.

Пацієнти обох груп були порівнянними за співвідношенням статей і віком (табл. 1).

Комп'ютерний аналіз ВРС проводили за програмою «Ритм». До числових характеристик варіабельності ритму входили запропоновані Р.М. Баєвським і співавт. (1984) мода, амплітуда моди, варі-

Т а б л и ц я 1  
Розподіл обстежених хворих за віком

Вік, роки	I етап дослідження		II етап дослідження	
	Основна група (n = 62)	Контрольна група (n = 18)	1-ша група (n = 47)	2-га група (n = 15)
42—49	4 (6,5%)	1 (5,6%)	3 (6,4%)	1 (6,7%)
50—59	12 (19,4%)	3 (16,7%)	9 (19,1%)	3 (20,0%)
60—69	20 (32,3%)	6 (33,3%)	15 (31,9%)	5 (33,3%)
70—75	26 (41,9%)	8 (44,4%)	20 (42,6%)	6 (40,0%)

аційний розмах, середньоквадратичне відхилення, коефіцієнт варіації, а також інтегральні показники — вегетативний показник ритму та індекс напруги регуляторних систем. Протокол програми «Ритм» передбачав графічну реєстрацію ритмограми, гістограми, скатерограми, спектрограми.

ЕКГ-моніторування за Холтером проводили з використанням системи Labtech Ltd з програмною обробкою даних.

Для обробки отриманих результатів застосовували статистичний пакет SPSS 8.0 для IBM PC/AT з використанням критеріїв Пірсона, Шапіро—Уїлка, Фішера, Стюдента, Вілкоксона,  $\chi^2$ , коефіцієнта Спірмена, таблиць зв'язаності ознак.

### Результати та обговорення

У пацієнтів з ФП виявлено кілька варіантів КР, які не досягали ступеня деменції. Клінічна симптоматика у 18 (29%) пацієнтів з ФП відповідала діагностичним критеріям синдрому помірних КР (ПКР) за класифікацією М. М. Яхна, В. В. Захарова, А. Б. Локшиної (2005) [5, 10] (група I). У 29 (46,8%) пацієнтів з ФП також були скарги на зниження пам'яті, уваги і розумової працездатності, а при нейропсихологічному обстеженні виявлено легкі КР (ЛКР), які здебільшого не впливали на професійну та соціально-побутову активність (група II). У решти пацієнтів з ФП не було скарг на зниження пам'яті, уваги та розумової працездатності, а при нейропсихологічному дослідженні КР не виявлено (група III).

Згідно з даними нейропсихологічного дослідження, пацієнти з ПКР мали найвираженіші КР, про що свідчила достовірна ( $p < 0,05$ ) різниця порівняно з контрольною групою за сумарними показниками основних нейропсихологічних тестів (MMSE, БТЛД), а також субтестів «пам'ять» та «орієнтування» (табл. 2).

Якісний аналіз нейропсихологічної симптоматики виявив, що в основі КР при ФП лежать дизрегуляторні механізми і недостатність нейродинамічної

складової когнітивної діяльності. Це підтверджувалося достовірною ( $p < 0,05$ ) відмінністю від контрольної групи показників уваги, побіжності мови, сумарного бала і показників концептуалізації та динамічного праксису за БТЛД. Також відзначено порушення номінативної функції мови і просторових функцій. Порушення пам'яті при ФП із синдромом ПКР характеризувалися переважно поганим вільним відтворенням слів при збереженні відтворення з підказкою.

Дослідження показало, що формуванню синдрому ПКР передують стадія легших КР. У пацієнтів з ЛКР (група II) КР були виражені меншою мірою. Наявність КР підтверджувалася достовірною ( $p < 0,05$ ) відмінністю від контрольної групи за показниками уваги, побіжності мови та пам'яті. Виражених порушень в орієнтуванні, просторових функцій, концептуалізації, номінативної функції мови, а також первинних порушень пам'яті у пацієнтів з ЛКР не виявлено. У хворих цієї групи не було порушень повсякденної життєвої активності. Таким чином, у пацієнтів з ЛКР відзначено порушення нейродинамічної складової когнітивної діяльності, які за клінічною значущістю не досягають вираженості ПКР та не позначаються на професійній і соціальній активності.

У подальшому залежно від наявності когнітивної дисфункції пацієнтів розподілили на дві групи: 1-ша — з КР, 2-га — без КР. За результатами ДМАТ установили такі характерні особливості добового профілю АТ: для хворих 1-ї групи — недостатнє зниження нічного САТ і ДАТ щодо денного порівняно з 2-ю групою. За даними літератури, ступінь нічного зниження (добовий індекс) АТ при нормальному двофазному добовому профілі становить 10—20%. Залежно від ступеня нічного зниження САТ і ДАТ розрізняють чотири типи добового профілю АТ, відповідно до яких пацієнтів розподіляють на *dippers* (добовий індекс — 10—20%), *non-dippers* (добовий індекс < 10%), *night-peakers* (добовий індекс —

Т а б л и ц я 2

Кількісна оцінка когнітивних функцій за показниками основних скринінгових тестів, бали (M ± m)

Показник	Група I (n = 18)	Група II (n = 29)	Група III (n = 15)	Контрольна (n = 18)
MMSE	25,4 ± 1,7*#	26,8 ± 1,2*	28,4 ± 0,8	29,2 ± 0,9
Субтест «орієнтування»	9,2 ± 0,9*#	9,6 ± 0,2	9,8 ± 0,4	9,8 ± 0,4
Субтест «пам'ять»	1,6 ± 1,1*	1,8 ± 1,0*	2,6 ± 0,1	2,6 ± 0,4
БТЛД	13,4 ± 1,6*#	15,8 ± 1,1	17,1 ± 0,6	17,3 ± 0,9
Концептуалізація	2,2 ± 0,9*#	2,5 ± 0,6	2,6 ± 0,5	2,74 ± 0,5
Побіжність мови	2,5 ± 0,8*#	2,9 ± 0,2	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0
Динамічний праксис	1,8 ± 0,8*#	2,4 ± 0,7	2,6 ± 0,7	2,6 ± 0,7
Контроль гальмування	2,5 ± 0,7*#	2,8 ± 0,4	2,9 ± 0,3	2,9 ± 0,3

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

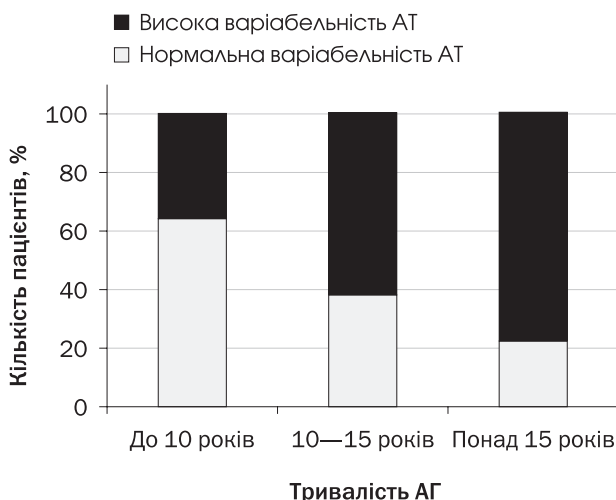
# Різниця щодо групи II статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

негативний) і over-dippers (добовий індекс > 20 %) [2, 3, 6, 7, 16].

У хворих 1-ї групи добовий індекс САТ становив  $(3,5 \pm 0,7)\%$ , ДАТ —  $(4,6 \pm 0,8)\%$ ; у 2-й групі —  $(8,6 \pm 1,2)$  і  $(7,4 \pm 0,8)\%$  відповідно. Установлено, що 72,8 % пацієнтів 1-ї групи мали недостатній ступінь зниження нічного САТ і ДАТ щодо денного (non-dippers); у 11,4 % хворих нічний АТ перевищував тиск у денні години (night-peakers), у 2-й групі — 54,2 і 12,6 % відповідно. Отже, для 84,2 % хворих 1-ї групи і 66,8 % — 2-ї групи був характерним відмінний від нормального добовий ритм АТ. Відсотковий розподіл хворих, що мають недостатній ступінь нічного зниження АТ у цих групах хворих представлено на діаграмах. Результати дослідження варіабельності АТ за даними ДМАТ наведено в табл. 3. У хворих 1-ї групи були достовірно вищими порівняно з 2-ю групою значення середньоквадратичного відхилення та коефіцієнта варіабельності САТ і ДАТ протягом доби, а також у денні та нічні години. Кількість пацієнтів з високою варіабельністю АТ у 1-й групі дорівнювала 63,8 %, у 2-й — 44,6 %.

При вивченні особливостей пацієнтів з високою варіабельністю АТ у 1-й групі встановлено, що ці хворі мають достовірно більшу тривалість АГ, ніж пацієнти з нормальною варіабельністю АТ (рисунок). Варіабельність АТ у хворих 1-ї групи зростає зі збільшенням тривалості АГ.

Нині багато дослідників наголошують на важливості вивчення таких показників ДМАТ, як величина і швидкість ранкового підйому АТ, оскільки саме з ними пов'язана частота розвитку інфарктів та інсультів у пацієнтів з ФП і АГ у ранкові години [4, 12, 14] (табл. 4). Хворі 1-ї групи мали достовірно вищу величину та швидкість ранкового підйому САТ і ДАТ порівняно з 2-ю групою. Це пов'язано з тим, що понад 60 % пацієнтів з КР мали підвищений АТ у нічний час, на відміну від хворих без КР, для яких характерне достатнє зниження нічного АТ.



**Рисунок.** Залежність варіабельності АТ від тривалості АГ у хворих з КР на тлі ФП

Швидкість ранкового підйому як САТ, так і ДАТ у хворих з КР на тлі ФП була вірогідно вищою, ніж у пацієнтів без КР.

Вивчення взаємозв'язку показників добового профілю АТ і показників ВРС у хворих 1-ї групи виявило, що функціональний стан симпатичної та па-

Т а б л и ц я 3  
Показники варіабельності АТ ( $M \pm m$ )

Показник	1-ша група (ФП з КР)	2-га група (ФП без КР)
За добу		
СКВ САТ, мм рт. ст.	$16,6 \pm 0,5$	$14,2 \pm 0,3^*$
СКВ ДАТ, мм рт. ст.	$15,2 \pm 0,3$	$12,8 \pm 0,4^*$
КВ САТ	$0,1516 \pm 0,0020$	$0,1341 \pm 0,0020^*$
КВ ДАТ	$0,1432 \pm 0,0140$	$0,1121 \pm 0,0030^*$
За день		
СКВ САТ, мм рт. ст.	$17,1 \pm 0,5$	$14,4 \pm 0,6^*$
СКВ ДАТ, мм рт. ст.	$13,6 \pm 1,2$	$12,4 \pm 1,3^*$
КВ САТ	$0,1088 \pm 0,0020$	$0,0920 \pm 0,0050^*$
КВ ДАТ	$0,1268 \pm 0,0030$	$0,1147 \pm 0,0060^*$
За ніч		
СКВ САТ, мм рт. ст.	$15,3 \pm 0,6$	$13,7 \pm 0,6^{**}$
СКВ ДАТ, мм рт. ст.	$13,0 \pm 0,4$	$11,2 \pm 0,6^*$
КВ САТ	$0,1188 \pm 0,0050$	$0,1021 \pm 0,0060^*$
КВ ДАТ	$0,1358 \pm 0,0100$	$0,1187 \pm 0,0058^*$

СКВ — середньоквадратичне відхилення;

КВ — коефіцієнт варіабельності.

Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща: \*  $p < 0,05$ ;

\*\*  $p < 0,01$ .

Т а б л и ц я 4  
Величина і швидкість ранкового підйому АТ ( $M \pm m$ )

Показник		1-ша група (ФП з КР)	2-га група (ФП без КР)
Величина ранкового підйому, мм рт. ст.	САТ	$61,4 \pm 3,2$	$28,6 \pm 1,6^{**}$
	ДАТ	$45,3 \pm 2,2$	$17,8 \pm 1,4^*$
Швидкість ранкового підйому, мм рт. ст./год	САТ	$16,2 \pm 1,2$	$14,1 \pm 1,1^{**}$
	ДАТ	$11,4 \pm 1,1$	$9,6 \pm 0,8^{**}$

Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща: \*  $p < 0,05$ ;

\*\*  $p < 0,01$ .

Т а б л и ц я 5  
Кореляційна залежність між показниками добового профілю АТ і варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з ФП та КР

Показники добового профілю АТ	Мода	Варіаційний розмах	Індекс вегетативної рівноваги	Вегетативний показник ритму	Амплітуда моди	Індекс напруги Баєвського
Середній за добу САТ	—	—	—	—	0,85	0,66
Середній за добу ДАТ	—	—	—	—	0,78	0,71
ІЧ САТ за день	—	-0,52	—	—	—	—
ІЧ САТ за ніч	—	-0,58	0,64	—	—	—
ІЧ ДАТ за день	—	-0,61	0,56	—	—	—
ІЧ ДАТ за ніч	—	—	0,72	—	—	—
ВРП ДАТ	0,56	—	—	—	0,74	—
ШРП ДАТ	0,64	—	0,84	0,54	0,63	—
СКВ САТ за день	—	—	—	—	0,67	—
СКВ ДАТ за день	—	—	—	—	0,72	—

ІЧ — індекс часу; ВРП — величина ранкового підйому; ШРП — швидкість ранкового підйому.

расимпатичної нервової системи безпосередньо впливає на показники добового профілю АТ у цих хворих (табл. 5).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок середньодобових показників САТ і ДАТ та амплітудою моди у хворих 1-ї групи. Амплітуда моди — показник ВРС, який характеризує активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи [5, 10]. При збільшенні ступеня вираження симпатикотонії зростає рівень середніх САТ і ДАТ за добу. Відзначено більшу їх варіабельність у денний час у пацієнтів з КР на тлі ФП.

Крім того, встановлено, що в 1-й групі вищим значенням індексу напруги Баєвського відповідають вищі середні значення САТ і ДАТ за добу. Індекс напруги Баєвського — це інтеграційний показник, який відображує ступінь напруги регуляторних систем організму [5, 10]. Таким чином, при помірній АГ для хворих з ФП характерний вищий ступінь напруги і нестійкості систем вегетативної регуляції АТ, ніж при м'якій АГ.

Проте не лише активність симпатичної нервової системи впливає на показники добового профілю АТ у хворих з КР на тлі ФП, а й показники, які характеризують функцію парасимпатичної нервової системи. Відзначено, що при зменшенні варіаційного розмаху, що характеризує функцію парасимпатичної нервової системи, навантаження САТ і ДАТ (за індексом часу) збільшується. Отже, зниження активності парасимпатичної нервової системи у хво-

рих 1-ї групи пов'язане зі збільшенням навантаження САТ і ДАТ у денні та нічні години.

Установлено, що у хворих 1-ї групи при підвищенні активності симпатичної нервової системи (збільшення амплітуди моди) зростає вегетативний показник ритму ДАТ. Швидкість ранкового підйому ДАТ позитивно корелює з індексом вегетативної рівноваги. Це свідчить про те, що при зниженні парасимпатичних і збільшенні симпатичних впливів на серце у хворих з КР на тлі ФП підвищується швидкість ранкового підйому ДАТ.

### Висновки

Показники добового профілю АТ у хворих з когнітивною дисфункцією на тлі ФП тісно взаємопов'язані з показниками ВРС, які характеризують активність вегетативної нервової системи.

Підвищений рівень функціональної активності симпатичної нервової системи на тлі зниження функції парасимпатичної у хворих з когнітивною дисфункцією та ФП сприяє збільшенню середньодобових значень САТ і ДАТ, підвищенню варіабельності та швидкості ранкового підйому АТ.

У хворих з когнітивною дисфункцією на тлі ФП при помірній АГ відзначено вираженішу напругу систем вегетативної регуляції АТ, ніж при м'якій гіпертензії, про що свідчить зміна величини індексу напруги Баєвського.

ФП чинить виражений вплив на регуляцію АТ, підвищуючи тонус симпатичної нервової системи.

## Література

- Алексин А. Н., Трифонова Е. А., Лебедев Д. С. Психологические проблемы в аритмологии (на модели фибрилляции предсердий) // *Вестн. аритмол.* — 2011. — № 63. — С. 45—54.
- Горбунов В. М., Метелица В. И., Дуда С. Г. Степень ночного снижения артериального давления: воспроизводимость и эффект трех  $\beta$ -адреноблокаторов // *Кардиол.* — 1999. — № 39 (4). — С. 21—25.
- Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления: Методические аспекты и клиническое значение. — М.: Медицина, 1999. — 234 с.
- Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Особенности утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью с различными вариантами суточного ритма // *Кардиол.* — 1999. — № 39 (4). — С. 23—26.
- Локшина А. Б., Захаров В. В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // *Неврол. журн.* — 2006. — № 11, прилож. № 1. — С. 57—64.
- Матусова А. П., Боровков Н. Н. Исследование синусового ритма сердца в кардиологической практике. — Н. Новгород, 1999. — С. 34—42.
- Ольбинская Л. И., Мартынов А. И., Хапаев Б. А. Мониторирование артериального давления в кардиологии: метод. руководство. — М.: Медицина, 1998. — 56 с.
- Рогоза А. Н., Никольский В. П., Ощепкова Е. В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. — М.: Медицина, 1998. — 45 с.
- Суслина З. А., Фоякин А. В., Гераскина Л. А. и др. Практическая кардионеврология. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. — С. 205—207.
- Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // *Неврол. журн.* — 2006. — № 11, прилож. № 1. — С. 4—12.
- Elias P. K., Elias M. F., Robbins M. A., Budge M. M. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 44. — P. 631—636.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology // *Eur. Heart J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 354—381.
- Kannel W. B., Wolf P. A., Benjamin E. J. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82 (8A). — P. 2—9.
- Mancia G., Zanchetti A., Agabiti E. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 1460—1470.
- Ott A., Breteler M. M., de Bruyne M. C. et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study // *Stroke.* — 1997. — Vol. 28 (2). — P. 316—321.
- Pickering T. National High Blood Pressure Education Program // *Hypertension.* — 1997. — Vol. 1 (1). — 34 p.
- Sabatini T., Frisoni G. B., Barbisoni P. et al. Regarding atrial fibrillation and cognitive function in older people // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2000. — Vol. 48. — P. 387—390.
- Zanchetti A. The role of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice // *Am. J. Hypertension.* — 1997. — Vol. 10. — P. 1069—1080.

С. Н. СТАДНИК

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, Львов

## Суточный профиль артериального давления и особенности его вегетативной регуляции у пациентов с когнитивными расстройствами на фоне фибрилляции предсердий

**Цель** — изучить особенности суточного профиля артериального давления (АД) у пациентов с когнитивными расстройствами на фоне фибрилляции предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, а также установить взаимосвязь характеристик суточной кривой АД с показателями вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

**Материалы и методы.** Обследовано 62 пациента (средний возраст  $(64,2 \pm 4,8)$  года) с фибрилляцией предсердий, которая развилась на фоне ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертензией (основная группа). 18 пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией без сопутствующих аритмий составили контрольную группу. Пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия или отсутствия когнитивной дисфункции распределили на две группы для исследования особенностей суточного профиля АД и особенностей его вегетативной регуляции. Пациентам обеих групп проводили суточный мониторинг АД с оценкой вариабельности АД и сердечного ритма.

**Результаты.** С помощью нейропсихологических методик выявлены когнитивные расстройства у 47 пациентов с фибрилляцией предсердий. 72,8% пациентов имели недостаточную степень снижения ночного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) по отношению к дневному, у 11,4% больных ночное АД превышало давление в дневные часы. У больных с когнитивными расстройствами отмечены достоверно более высокие значения среднеквадратичного отклонения и коэффициентов вариабельности САД и ДАД в течение суток и в дневные и ночные часы, что свидетельствовало о повышенной вариабельности САД и ДАД в указанные периоды, а также достоверно более высокая величина и скорость их утреннего подъема. Установлена прямая корреляционная связь среднесуточных показателей САД и ДАД и амплитуды моды, что свидетельствует об увеличении выраженности симпатикотонии.

**Выводы.** Показатели суточного профиля АД у пациентов с когнитивной дисфункцией на фоне фибрилляции предсердий тесно взаимосвязаны с показателями вариабельности сердечного ритма, характеризующими активность вегетативной нервной системы. Повышенный уровень функциональной активности симпатической нервной системы на фоне снижения функции парасимпатической нервной системы у данной группы больных способствует увеличению среднесуточных значений САД и ДАД, повышению вариабельности и скорости утреннего подъема АД.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, когнитивные расстройства, вариабельность артериального давления, суточное мониторирование артериального давления.

S. N. STADNIK

Military Clinical Medical Centre of the Western Regions, Lviv

## Circadian profile of blood pressure and its vegetative regulation in patients with cognitive disorders in atrial fibrillation

**Objective** — study of peculiarities of circadian profile of blood pressure (BP) in patients with cognitive disorders with atrial fibrillation (AF), combined with arterial hypertension, as well as determining the relationship of characteristics curve of daily BP with indicators of autonomic regulation of the cardiovascular system.

**Methods and subjects.** 62 patients (the average age of  $64.2 \pm 4.8$  years) with AF, which developed on the background of coronary heart disease combined with arterial hypertension were examined. To examine the status of cognitive functions two groups were formed: 62 patients with atrial fibrillation were the core group, 18 patients with coronary heart disease and arterial hypertension without associated arrhythmias formed a control group. The patients of both groups underwent daily monitoring AD with the assessment of variability of BP and heart rate.

**Results.** By means of neuropsychological methods cognitive disorders were defined in 47 patients who subsequently made the core group for the study of circadian profile of BP and the characteristics of its vegetative regulation. 72.8 % of patients had an insufficient reduction of night systolic and diastolic BP and dates to day (non-dippers); in 11.4 % of patients the night BP exceeded pressure in the daytime hours (night-peakers). In patients with cognitive disorders significantly higher values of standard deviation and the coefficient of variability of systolic and diastolic BP during the day were observed, as well as in the daytime and at night, indicating high variability of both systolic and diastolic BP at specified time periods. The direct correlation of a daily average systolic and diastolic BP and amplitude of fashion, which shows an increase in the severity of sympathicotonia, was revealed.

**Conclusions.** Circadian profile BP in patients with cognitive dysfunction with AF is closely intertwined with heart rate variability that characterize the activity of the autonomic nervous system. An increased level of functional activity of the sympathetic nervous system against the background of reduced function of the parasympathetic nervous system in patients with cognitive dysfunction with AF increases the average daily values of systolic and diastolic BP, increases variability and the speed of the morning raising BP.

**Key words:** atrial fibrillation, cognitive disorders, variability of blood pressure, daily monitoring of blood pressure.



В. В. ВАСИЛОВСКИЙ, Н. П. ВОЛОШИНА, Т. В. НЕГРЕБА,  
И. Л. ЛЕВЧЕНКО, М. Е. ЧЕРНЕНКО, Т. Н. ТКАЧЕВА

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»,  
Харьков

## Опыт применения и эффективность эндолюмбального введения глюкокортикоидов при прогрессивных типах течения рассеянного склероза

**Цель** — оптимизировать лечение прогрессивных форм рассеянного склероза (РС) с помощью метода эндолюмбального введения глюкокортикоидов и оценить его эффективность.

**Материалы и методы.** Эндолюмбальное введение дексазона по разработанной методике проведено у 76 больных с прогрессивными типами течения РС. Обоснованы преимущества метода, предложены параметры отбора, выделены критерии эффективности лечения, включая регресс неврологического дефицита, стабилизацию и замедление темпов прогрессирования. Интегральная оценка эффективности проведена по четырем градациям: «хорошая», «умеренная», «низкая» и «отсутствие эффекта».

**Результаты.** Положительная динамика неврологического статуса отмечена преимущественно при спастико-паретическом синдроме. Реже обратному развитию подвергались нарушения функций тазовых органов и стволовая симптоматика, крайне редко — мозжечковый симптомокомплекс. В результате проведенного лечения (сроки наблюдения 6 мес и более) у 80,2% больных отмечена «хорошая» и «умеренная» эффективность лечения.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и целесообразности широкого внедрения эндолюмбального введения дексазона при малокурабельных тяжелых прогрессивных формах РС, протекающих преимущественно со спинальной симптоматикой.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, прогрессивные типы течения, эндолюмбальное введение гормонов, эффективность.

Результаты клинических и эпидемиологических исследований в Украине свидетельствуют о возрастании удельного веса тяжелых форм рассеянного склероза (РС) с прогрессивным течением, вызывающим раннюю и стойкую инвалидизацию лиц преимущественно молодого трудоспособного возраста [1, 2, 5, 8, 14]. Клиническая симптоматика при прогрессивных типах течения (ПТТ) РС отличается стойкостью, выраженностью, высокой частотой поражения пирамидных, мозжечковых и стволовых систем, декомпенсацией функций тазовых органов, отсутствием или крайней редкостью

синдрома диссоциаций, резистентностью к адекватно проводимой патогенетической терапии у большинства больных [9, 11, 12].

Для купирования обострений заболевания в качестве препаратов первой линии традиционно используют глюкокортикоиды (ГКТ). Они имеют широкий спектр терапевтического действия, оказывая влияние на иммунные реакции различными способами: путем лимфоцитолитического действия, ускорения катаболизма иммуноглобулинов, уменьшения продукции провоспалительных цитокинов, подавления транскрипции и усиления деградации генов, контролирующей синтез интерлейкина-2, занимающего центральное место в развитии иммунного ответа, улучшения аксонального проведения,

© В. В. Васильовський, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, І. Л. Левченко,  
М. Є. Черненко, Т. М. Ткачова, 2014

снижения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Механизм противовоспалительного и противовоспалительного эффектов ГКТ заключается в тормозящем влиянии на макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты (на их мобилизацию, миграцию в очаг воспаления, фагоцитоз), сужении сосудов и понижении их проницаемости за счет торможения синтеза простагландинов. Благодаря снижению проницаемости капиллярного эндотелия улучшается микроциркуляция и уменьшается эксудация лейкоцитов и тучных клеток, улучшается проводимость, вероятно, за счет повышения эффективности механизмов всасывания натрия в демиелинизированных волокнах [10].

Гормональная терапия при РС важна не только как фактор, подавляющий аутоиммунный процесс, но и как вид заместительной терапии в связи с развитием при этом заболевании глюкокортикоидной недостаточности, которая изменяет иммунологическую реактивность в сторону усиления аллергических проявлений и способствует процессу демиелинизации. Хотя ГКТ применяют при РС в течение нескольких десятилетий, до сих пор не решены проблемы, связанные с их назначением при разных типах течения РС. Нет единого мнения относительно адекватных дозировок, схем, способов и продолжительности введения гормонов при рецидивирующем течении (РТ) заболевания с учетом частоты и тяжести рецидивов, целесообразности назначения в дебюте, оценки их влияния на течение рецидива при изолированном применении и в комбинации с альтернативными методами лечения [17].

Стратегия лечения ПТТ с учетом значительного преобладания дегенеративно-аксональных поражений над воспалительными традиционно ограничивает показания к ГКТ, поэтому лечебные мероприятия при этих формах, как правило, сводятся к приему цитостатиков, при длительном приеме вызывающих значительное количество осложнений [6]. Назрела необходимость пересмотреть необоснованно скептическое отношение к назначению ГКТ при ПТТ. В пользу этого утверждения свидетельствуют исследования последних лет, доказавшие способность ГКТ замедлять формирование «черных дыр» (места гибели нейронов) и предупреждать развитие атрофии мозга [15]. Эти процессы препятствуют раннему формированию стойкой инвалидизации вследствие замедления темпа накопления остаточного неврологического дефицита. Необходимо также учитывать, что дегенеративно-аксональные поражения при быстрых темпах прогрессирования, характерных для неуклонного и рецидивирующего вариантов ПТТ, как правило, сочетаются с аутоиммунными воспалительными изменениями разной степени выраженности, особенно при вторично-прогредиентном течении (ВПТ) [3, 4].

Активность демиелинизирующего процесса при быстро прогрессирующих ПТТ сопоставима с актив-

ностью рецидивов при РТ, несмотря на другой временной алгоритм развития воспалительного процесса и существенные различия между указанными типами течения, проявляющимися клинико-иммунологическими и клинико-морфологическими диссоциациями [10]. Эти положения являются основанием для применения активной иммуносупрессивной терапии ГКТ на этапах быстрого прогрессирования при ПТТ, в первую очередь — ВПТ. Основная цель иммуносупрессивной терапии ГКТ в таких случаях заключается не столько в уменьшении неврологического дефицита, сколько в замедлении темпов прогрессирования и формировании этапа стабилизации. Длительность этого этапа служит основным критерием эффективности лечения ГКТ при ПТТ. Таким образом, эффективная терапия малокурабельных прогредиентных форм РС — это сложная задача, требующая поиска новых и совершенствования существующих методов лечения.

Нами был разработан метод эндолюмбального введения ГКТ путем спинномозговой пункции, проводимой по общепринятой методике с соблюдением всех правил асептики и антисептики [7]. Преимущество метода эндолюмбального введения ГКТ заключается в создании высоких концентраций гормона непосредственно в ликворе, минуя ГЭБ. Это позволяет не только усилить противовоспалительное действие, но и избежать побочных эффектов, часто возникающих при пероральном или внутривенном применении ГКТ.

**Цель работы** — оптимизировать лечение прогредиентных форм рассеянного склероза с помощью метода эндолюмбального введения глюкокортикоидов и оценить его эффективность.

*Задачи исследования:*

- изучить клинические характеристики и особенности течения прогредиентных форм РС;
- разработать показания к применению ГКТ путем эндолюмбального введения у больных с ПТТ РС;
- оценить клиническую эффективность и обосновать преимущества метода эндолюмбального введения ГКТ по сравнению с другими методами лечения у больных с ПТТ РС.

### **Материалы и методы**

Эндолюмбально путем спинномозговой пункции вводили дексаметазона калиевую соль (1 мг/кг массы тела в пересчете на дозу преднизолона при первом введении). При последующих сеансах дозу последовательно повышали на 4 мг. Курс лечения состоял из 6 эндолюмбальных введений через день. Предпункционную кожную анестезию проводили 2 % раствором лидокаина (после отрицательной пробы) с соблюдением всех мер предосторожности во избежание попадания анестетика в полость спинномозгового канала, что могло вызвать развитие геморрагического спинального инсульта. Перед курсовым лечением проводили исследование ликвора на стерильность и отсутствие ней-

ротропних вірусів. Все больні дали письмений інформований згоду на проведення ендолюмбального введення гормонів.

Ісследование носило відкритий, плацебоне-контрольований проспективний характер. Проведено в 2005—2010 гг. на базі клінічного відділу нейроінфекцій і розсіяного склероза ГУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України».

#### Критерії відбору:

- діагноз РС, підтверджений клінічно і лабораторно (по критеріям McDonald, 2005);
- вік больних — від 18 до 55 років;
- тривалість захворювання — не менше 3 років;
- первично- і вторично-прогресивні типи течення РС;
- швидкі темпи прогресування з формуванням грубого неврологічного дефіциту в течення 3 років;
- інвалідизація по шкалі EDSS 5,0 балів і більше з переобладанням спастико-паретичного синдрому;
- низька ефективність патогенетичної терапії на попередніх етапах захворювання;
- наявність активних очагів в спинному і/або головному мозку, накоплюючих контраст, по даним МРТ;
- наявність письмений інформований згоду на проведення ендолюмбального введення ГКТ.

В ісследование не включали пацієнтів в період вагітності і грудного вигодовування, з наявністю згідно аналізів крові і ліквору активних нейротропних вірусів і інших патогенних організмів, вторичної восходящої урологічної інфекцією з стійким субфебрилітетом, пролежнями, тяжкої хронічної соматичної патологією, переобладанням мозочкового симптомокомплексу в клінічній картині захворювання.

Огляд больних з оцінкою по шкалі EDSS проводили до лікування, безпосередньо після закінчення лікування і через 6 міс. За всіма больними в течення ряду років здійснювали катамністичне спостереження.

Результати досліджень оброблені методами математичної статистики з використанням критерія Вилкоксона.

#### Загальна характеристика больних

Ендолюмбальне введення ГКТ виконано у 76 больних (52 жінки і 24 чоловіки) в віці від 23 до 55 років (середній вік —  $33,4 \pm 7,2$  років). ВПТ діагностували у 42 пацієнтів, ППТ — у 34. Длительність захворювання при ВПТ становила від 6 до 32 років (в середньому  $22,5 \pm 6,8$  років), при ППТ — від 3 до 12 років (в середньому —  $7,9 \pm 5,7$  років). Вік дебюту при ВПТ — від 18 до 38 років (середній

вік дебюту —  $24,8 \pm 6,7$  років), при ППТ — від 24 до 49 років (середній вік —  $35,4 \pm 7,7$  років). Длительність етапу прогресування при ВПТ в середньому становила  $14,5 \pm 6,1$  років. Переключення на вторичне прогресування після рецидивуючого етапу різної тривалості відмічено у 23 з 42 больних; формування вторичного прогресування внаслідок ремісії після дебюту, минувши етап рецидивування, — у 19 больних. Етап прогресування при ППТ почався безпосередньо після дебюту у 21 пацієнта. У 13 больних прогресування захворювання відмічено після етапу стабілізації, наступившої внаслідок дебюту [13, 14].

У всіх больних, незалежно від типу прогресивного течення, захворювання протікало швидкими темпами в формі неуклонного варіанта прогресування (43 випадки), характеризується наростанням неврологічного дефіциту без етапів стабілізації, і рецидивуючого варіанта прогресування (33 випадки), протікаючого в формі різких, періодично повторюваних скачкообразних погіршень стану, нагадуючих рецидиви при РТ (33) [16].

Перед початком лікування клінічна симптоматика при вказаних варіантах прогресивного течення характеризувалася переобладанням стійкої і вираженої цереброспинальної або локальної спинальної симптоматики з глибокою інвалідизацією, резистентністю до проводимої терапії або недостатньою її ефективністю. В структурі пірамідної симптоматики переобладали грубі нижні спастичні парези, рідше — тетра- і трипарези, поєднуються з високими сухожильними і періостальними рефлексми, клонусами стоп, патологічними стопними знаками розгибального (частіше) і сгибального (рідше) типів, відсутністю брюшних рефлексів.

Синдром ураження мозочка і його зв'язей характеризувався грубими порушеннями статичної і ходьби, частим і вираженим інтенційним тремором рук, голови і туловища, горизонтальним нистагмом різної амплітуди, скандированою мовою, грубою інтенцією і інкоординацією при проведенні координаторних проб, адиадохінезом.

Стволову симптоматику частіше реєстрували при ВПТ. Вона характеризувалася диплопією в різних площинах, між'ядерним офтальмопарезом, вертикальним нистагмом, бульбарним синдромом (поперхиванням, зниженням екскурсії м'якого неба, зниженням або відсутністю глоточного рефлексу, дизартрією). Порушення функцій черепно-мозгових нервів, поряд з глазодвигальними і бульбарними розладами, проявлялися частим ураженням *n. opticus* в формі частичної атрофії дисків зрительних нервів. Чувствительні розлади по провідниковому (частіше) і сегментарному (рідше) типам нерідко со-

четались с нарушениями проприоцептивной чувствительности. Нарушения сложных видов чувствительности встречались крайне редко. Нарушения функции тазовых органов часто носили декомпенсированный характер и проявлялись задержкой, недержанием мочи или их сочетанием, стойкими запорами, реже — недержанием кала.

Для подавляющего большинства больных, особенно при ППТ, были характерны когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения, которые у части больных сочетались с синдромом хронической патологической утомляемости; разнообразными по характеру, локализации и продолжительности цефалгии. Атипичные синдромы в виде эпилептиформного, подкоркового, псевдотуморозного встречались сравнительно редко (табл. 1).

Интегральная оценка особенностей клинического течения, включая темпы и варианты прогрессирования, позволила выделить основные критерии вероятного неблагоприятного прогноза у больных с прогрессирующими формами РС, которым было показано эндолюмбальное введение ГКТ [16]:

- начало заболевания в возрасте до 16 и после 40 лет, особенно у лиц мужского пола;
- начало прогрессирования непосредственно после дебюта при ППТ и вслед за ремиссией после дебюта, минуя этап рецидивирования, при ВПТ;
- кратковременная ремиссия после дебюта в сочетании с коротким этапом рецидивирования до переключения на ВПТ;
- неуклонный и/или рецидивирующий варианты течения с быстрыми темпами прогрессирования, формированием выраженного и стойкого неврологического дефицита, ранней глубокой инвалидизацией;
- резистентность к традиционной патогенетической терапии.

### Результаты и обсуждение

До лечения выраженность инвалидизации по шкале EDSS была оценена 5,0—8,5 балла (в сред-

нем  $(6,14 \pm 0,76)$  балла). Самостоятельная ходьба (5,0 и 5,5 балла) сохранялась у 29 (38,1%) больных, ходьба с поддержкой (6,0 и 6,5 балла) — у 33 (43,5%), пользовались инвалидной коляской и нуждались в постоянном постороннем уходе (7,0—8,5 балла) 14 (18,4%) больных (табл. 2).

Эффективность курса эндолюмбального введения ГКТ не зависела от возраста дебюта, длительности заболевания, продолжительности этапа рецидивирования при ВПТ.

По результатам проведенных исследований установлены критерии эффективности эндолюмбального введения ГКТ:

- скачкообразное улучшение с частичным регрессом неврологической симптоматики после первого сеанса введения дексаметазона. Последующие введения потенцировали первоначальный эффект введения;
- постепенное достижение терапевтического эффекта после каждого последующего эндолюмбального введения по типу суммации;
- улучшение через ухудшение или через разнонаправленный эффект на фоне лечения с последующей стабилизацией разной продолжительности;
- стабилизация без регресса неврологической симптоматики после проведенного курса эндолюмбальных введений разной продолжительности;
- замедление темпов прогрессирования при отсутствии клинического эффекта после курса эндолюмбальных введений.

Таким образом, оценка эффективности эндолюмбального введения ГКТ формировалась с учетом двух факторов: динамики баллов по шкале EDSS и темпов прогрессирования. Это позволило выделить 4 градации эффективности проведенного лечения: хорошая эффективность — регресс неврологического дефицита и отсутствие прогрессирования в течение 6 мес; умеренная эффективность — нестойкий регресс симптомов с возобновлением прогрессирования, протекающего более медленными темпами, или отсутствие положительной динамики со-

Т а б л и ц а 1

Частота основных синдромов при прогрессирующих типах течения РС, %

Синдром	ВПТ (n = 42)	ППТ (n = 34)
Нарушения зрительного нерва	78,6	88,2
Симптомы поражения пирамидной системы	100,0	100,0
Нарушения координации	100,0	100,0
Нарушения чувствительности	52,4	44,1
Поражения черепно-мозговых нервов	73,8	61,7
Нарушения функции тазовых органов	83,3	88,2
Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения	66,6	91,2
Хроническая патологическая утомляемость	83,3	73,5
Другие синдромы	35,7	41,2

Таблиця 2  
Оценка по шкале инвалидизации EDSS до и после эндолюмбального введения ГКТ у больных с прогрессирующими типами течения РС (n = 76)

Показатель	До лечения	Непосредственно после лечения	Через 6 мес после лечения
Количество пациентов с оценкой по шкале EDSS			
4,5 балла	—	3	1
5,0 балла	5	13	10
5,5 балла	24	22	22
6,0 балла	17	14	16
6,5 балла	16	12	14
7,0 балла	7	6	7
7,5 балла	4	3	3
8,0 балла	2	2	2
8,5 балла	1	1	1
Среднее значение EDSS, баллы	6,14 ± 0,76	5,93 ± 0,85	6,03 ± 0,81

гласно оценке по шкале EDSS, но со стабилизацией процесса в дальнейшем; низкая эффективность — отсутствие регресса и стабилизации клинической симптоматики, но замедление темпов прогрессирования; отсутствие эффекта — сохранение высоких темпов неуклонного прогрессирования.

При анализе динамики неврологической симптоматики установлен избирательный и дифференцированный характер позитивных эффектов с учетом временного фактора и индивидуальной чувствительности.

Побочные эффекты после манипуляции были минимальны и включали:

- постпункционную головную боль, носившую кратковременный характер, — 56,7 % больных;
- менингизм — 5,3 % больных;
- нарушения ночного сна (трудности с засыпанием и частые пробуждения) — 34,2 % больных.

Все пациенты прошли полный курс эндолюмбального введения ГКТ. Отказа от манипуляций не было.

Положительная динамика неврологического статуса отмечена преимущественно при спастико-паретическом синдроме. Эффективность эндолюмбального введения ГКТ с регрессом спинальной симптоматики была выше при наличии нескольких активных спинальных очагов на МРТ с контрастным усилением. Реже обратному развитию подвергались нарушения функций тазовых органов и стволовая симптоматика, крайне редко — мозжечковый симптомокомплекс.

Частичный регресс симптомов (в среднем на 1,0 балла по шкале EDSS) непосредственно после окончания курса лечения выявлен у 32 (42,1 %) из 76 больных, в том числе в виде скачкообразного улучшения после первого сеанса у 12 (37,5 %) из 32 больных; в виде постепенного достижения терапевтического эффекта, достигающего максимума

к окончанию курса, у 18 (56,2 %) из 32 больных; в виде улучшения через ухудшение или через разнонаправленные эффекты, установленные на разных сеансах введения, у 2 (6,3 %) из 32 больных. Положительная динамика в неврологическом статусе соответствовала снижению среднего балла по шкале инвалидизации EDSS с 6,14 ± 0,76 до 5,93 ± 0,85 (см. табл. 2).

Через 6 мес после окончания курса эндолюмбальных введений у 22 (28,9 %) из 32 больных сохранялся стойкий регресс неврологической симптоматики, зафиксированный непосредственно после окончания лечения (хорошая эффективность). У остальных больных этой группы количество баллов увеличилось, однако прогрессирование у них происходило более медленными темпами, чем до лечения (умеренная эффективность). У 39 (51,3 %) больных наблюдали стабилизацию процесса, несмотря на отсутствие регресса неврологической симптоматики после окончания курса лечения (умеренная эффективность). У 12 (15,9 %) больных, в том числе у 6 с выраженным неврологическим дефицитом (7,5—8,5 балла), отмечено замедление темпов прогрессирования при отсутствии регресса и стабилизации процесса (низкая эффективность). У 3 (3,9 %) больных с оценкой 6,5—7,0 балла по шкале EDSS сохранялся темп прогрессирования (отсутствие эффекта). Оценка по шкале EDSS через 6 мес после лечения составила в среднем (6,03 ± 0,81) балла (см. табл. 2).

Таким образом, у больных с умеренной и низкой эффективностью произошла трансформация с переключением неуклонного и рецидивирующего вариантов прогрессирования на поступательный вариант, который характеризуется более медленным накоплением неврологического дефицита, а следовательно, более «доброкачественным» течением прогрессирующего процесса.

Аналіз причин низької ефективності лікування виявив тесну взаємозв'язь з високим рівнем інвалідизації по шкалі EDSS, довгим етапом неуклонного прогресування, преобладанням в клінічній структурі вираженої мозжечкової симптоматики, багаторазовим прийомом ГКТ по фізіологічно необґрунтованим схемам на попередніх етапах лікування.

Повторні сеанси ендолумбального введення ГКТ були рекомендовані больним з черговим етапом швидкого прогресування, протекавшого з преобладанням вираженого спастико-паретичного синдрому і сфинктерних расстройств при умові хорошій або помірній ефективності попереднього курсу лікування в формі регресу симптомів і/або їх наступної стабілізації.

Способність ендолумбальних введення викликати не тільки безпосередній (частичний регрес клінічних симптомів в часі курсу їх проведення), але і слідової терапевтичний ефект (стабілізація, сповільнення темпів подальшого прогресування), сприяла покращенню психологічного стану больних, підвищенню якості життя з формуванням більш адекватної моделі поведінки особистості в умовах важкої хвороби.

Відомо, що анатомічні особливості кровопостачання спинного мозку на фоні зміни проникності ГЗБ при РС сприяють «хронізації» активних осередків запалення і ускладнюють

підтримання оптимальної концентрації лікарських речовин в ликворі і медулярних структурах. Це призводить до зниження біодоступності і ефективності парентерального і внутривенного введення лікарських препаратів в спинальних активних осередках запалення. Тому місцеве введення ГКТ безпосередньо в ликворне простір є одним з пріоритетних напрямків, особливо в лікуванні спинальних форм РС. В подібній ситуації ликвор виступає в якості посередника при транспортуванні лікарських речовин з крові в хронічні осередки запалення в спинному і головному мозку. Вибір лікарського препарату (дексаметазон) обумовлений не тільки його протизапальними, але і потужним дегідратуючим ефектом, який переважає препарати преднізолонового ряду, що з урахуванням обмеженого простору спинномозгового каналу є додатковим патогенетичним лікувальним фактором.

### Висновки

Отримані дані свідчать про ефективність і цілесобразність широкого використання даного методу лікування при важких прогресивних формах РС, протікаючих переважно з спинальною симптоматикою. В зв'язі з менш ефективним лікуванням мозжечкових форм виникає необхідність комбінації ендолумбального введення ГКТ з іншими альтернативними методами патогенетичної терапії.

### Література

- Віничук С. М., Уніч П. П., Клименко В. В., Прокопів М. М. Поширеність розсіяного склерозу в різних регіонах України. Особливості перебігу та лікування // Укр. мед. часопис. — 2000. — № 6 (20). — С. 51—54.
- Волошин П. В., Волошина Н. П., Дяченко Л. І., Левченко І. Л. Аналіз розповсюдженості та захворюваності на розсіяний склероз в Україні за даними офіційної статистичної звітності // Укр. вісн. психоневрол. — 2005. — Т. 13, вип. 2. — С. 5—11.
- Волошин П. В., Волошина Н. П., Тайцлін В. І. і др. Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика // Укр. вісн. психоневрол. — 2007. — Т. 15, вип. 1 (50). — С. 6—21.
- Волошин П. В., Волошина Н. П., Тайцлін В. І. і др. Современные аспекты рассеянного склероза: патогенез, особенности течения в Украине, диагностика, стандарты патогенетической терапии // Нейрон-ревью. — 2007. — № 3. — С. 4—26.
- Волошин П. В., Волошина Н. П., Тайцлін В. І. та ін. Поширеність, особливості перебігу розсіяного склерозу у мешканців різних регіонів України та фармакоекономічне обґрунтування лікування хворих // Наукові засади міжгалузєвої програми «Здоров'я нації» / За ред. А. М. Сердюка. — К.: Деркул, 2007. — Вип. 1. — 288 с.
- Волошина Н. П., Василовський В. В., Черненко М. Є. Застосування препарату мітоксантрон у терапії хворих з прогресивним типом перебігу розсіяного склерозу // Укр. вісн. психоневрол. — 2005. — Т. 13, вип. 3 (44). — С. 53—55.
- Волошина Н. П., Василовський В. В., Черненко М. Є. Лікування хворих на розсіяний склероз з прогресивним перебігом методом ендолумбального введення глюкокортикоїдів. Деклараційний патент України № 68758А 17КА 61135/00 № 200310 9479 Інформ. бюл. АМНУ «Журнал Академії медичних наук». — К., 2006. — Вип. 21.
- Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. — 2004. — 526 с.
- Завалишин И. А., Захарова М. Н., Пересадова А. В. и др. Прогрессирующее течение рассеянного склероза // Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2002. — № 2, спец. вып. — С. 26—31.
- Левин О. С. Иммунотерапия рассеянного склероза // Рос. мед. журн. — 2001. — № 22. — С. 3.
- Макаров А. Ю., Тотолян Н. А., Мусихина А. О., Евтюхина А. Н. Первично-прогрессирующая форма рассеянного склероза // Неврол. журн. — 2003. — Т. 8, № 5. — С. 36—41.
- Марков Д. А., Леонович А. Л. Рассеянный склероз. — М., 1976. — 295 с.
- Негреба Т. В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза. Свідчення про реєстрацію авторського права на твір № 30251 від 15.09.2009.
- Ярош О., Ярош О. Поширеність розсіяного склерозу в Україні // Лікарська справа. — № 9. — 1995. — С. 84—86.
- Cazzato G., Mesiano, Antonello R. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover trial of high-dose methylprednisolone in patients with chronic progressive form of multiple sclerosis // Eur. Neurol. — 1995. — Vol. 35. — P. 193—198.
- Saliq S. A., Simon E. V., Puccio L. M. Intrathecal methotrexate treatment in multiple sclerosis // J. Neurol. — 2010. — Vol. 257. — P. 1806—1811.
- Sharrack B., Hughes R. A. C., Morris R. W. et al. The effect of oral and intravenous methylprednisolone treatment on subsequent relapse rate in multiple sclerosis // J. Neurol. Sci. — 2000. — Vol. 173. — P. 73—77.

В. В. ВАСИЛОВСЬКИЙ, Н. П. ВОЛОШИНА, Т. В. НЕГРЕБА,  
 І. Л. ЛЕВЧЕНКО, М. Є. ЧЕРНЕНКО, Т. М. ТКАЧОВА  
 ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

## Досвід застосування та ефективність ендолюмбального введення глюкокортикоїдів при прогресивних типах перебігу розсіяного склерозу

**Мета** — оптимізувати лікування прогресивних форм розсіяного склерозу (РС) за допомогою методу ендолюмбального введення глюкокортикоїдів та оцінити його ефективність.

**Матеріали і методи.** Ендолюмбальне введення дексазону за розробленою методикою проведено у 76 хворих з прогресивними типами перебігу РС. Обґрунтовано переваги методу, запропоновано параметри відбору, виділено критерії ефективності лікування, зокрема регрес неврологічного дефіциту, стабілізація та уповільнення темпів прогресування. Інтегральну оцінку ефективності проведено за чотирма градаціями: «добра», «помірна», «низька» і «відсутність ефекту».

**Результати.** Позитивну динаміку неврологічного статусу відзначено переважно при спастико-паретичному синдромі. Зворотному розвитку менш піддавалися порушення функцій тазових органів і стовбурова симптоматика; вкрай рідко — мозочковий симптомокомплекс. У результаті проведеного лікування (терміни спостереження 6 міс і більше) у 80,2% хворих відзначено «добру» та «помірну» ефективність лікування.

**Висновки.** Отримані результати свідчать про високу ефективність та доцільність широкого впровадження ендолюмбального введення дексазону при малокурабельних тяжких прогресивних формах РС, які перебігають переважно зі спінальною симптоматикою.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, прогресивні типи перебігу, ендолюмбальне введення гормонів, ефективність.

V. V. VASIOVSKY, N. P. VOLOSHINA, T. V. NEGREBA,  
 I. L. LEVCHENKO, M. E. CHERNENKO, T. N. TKACHYOVA  
 SI «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## The experience of applying and efficiency of intrathecal introduction of glucocorticoids in progressive courses of multiple sclerosis

**Objective** — to optimize the treatment of progredient forms of multiple sclerosis (MS) using the method of intrathecal glucocorticoids injection and to evaluate its efficiency.

**Methods and subjects.** The results of treatment of 76 patients with poor curable progressive courses of MS by intrathecal introduction of glucocorticoids (dexamethasone) are presented in the study. The advantages of method, methodic of introduction, the patient's selection parameters were given. The efficiency criteria of intrathecal introduction of glucocorticoids were defined, including the neurological deficiency regress, stabilization and the delay of MS progressing. Integral assessment of efficiency was made as on 4 gradations: «good», «moderate», «low» and «absence of effect».

**Results.** The positive dynamics of neurological state was registered predominantly on spastic-paretic syndrome with presence of several active spinal foci on MRI with contrast enhancement. The sphincter infringements and brain stem symptomatic were observed as rarely reversible, extremely rarely — cerebellar symptom complex. As the results of the treatment (the term of the observation — 6 months and more) 80.2% of MS patients marked the efficiency as «good» and «moderate».

**Conclusions.** The obtained data indicated the reasonability of the proposed method of treatment introduction for patients with severe progressive courses of MS, occurring mainly with spinal symptomatic.

**Key words:** multiple sclerosis, progressive courses, intrathecal introduction of glucocorticoids, efficiency.



Н. С. РАДЗИХОВСЬКА<sup>1</sup>, Л. І. СОКОЛОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Київська міська клінічна лікарня № 4

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

## Сексуальна дисфункція у хворих на розсіяний склероз різної тяжкості і тривалості

**Мета** — визначити частоту порушень сексуальної функції (СФ) у хворих на розсіяний склероз (РС) та їх зв'язок з демографічними і клінічними характеристиками.

**Матеріали і методи.** Обстежено 70 (36 жінок та 34 чоловіків) хворих на РС. Середній вік хворих становив  $(32,8 \pm 6,5)$  року, середня тривалість захворювання —  $(6,2 \pm 4,9)$  року, ступінь інвалідизації за шкалою EDSS —  $(3,3 \pm 1,5)$  бала. Хворим проведено комплексне клініко-неврологічне дослідження, анонімне тестування за допомогою опитувальників MFSSQ, IIEF, SEAR.

**Результати.** У жінок не виявлено статистично значущої різниці змін СФ залежно від рівня інвалідизації та тривалості захворювання. Встановлено залежність рівня зниження СФ у чоловіків від ступеня неврологічного дефіциту, а також погіршення стосунків між партнерами при вираженішій інвалідизації хворих на РС. У чоловіків з тривалістю захворювання 6—10 років виявлено більше зниження СФ. Установлено статистично значущі відмінності між хворими з тривалістю захворювання до 5 років та 6—10 років щодо погіршення стосунків між партнерами.

**Висновки.** У жінок, хворих на РС, суттєвих порушень СФ не виявлено. У чоловіків відзначено зниження СФ у разі наявності більш вираженого неврологічного дефіциту, а також у разі тривалості захворювання 6—10 років порівняно з іншими підгрупами. Встановлено погіршення стосунків між партнерами в перші 10 років захворювання.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, сексуальна функція.

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне прогресивне запальне нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи [9]. На РС страждають переважно особи молодого віку. Жінки хворіють удвічі частіше, ніж чоловіки [1, 20]. У світі нараховується близько 3 млн хворих на РС. В Україні станом на 2012 р. зафіксовано близько 19 760 хворих [10]. Останнім часом спостерігається постійне збільшення захворюваності на РС як у світі, так і зокрема в Україні [1].

За даними ВООЗ, серед неврологічних захворювань РС є основною причиною стійкої інвалідизації осіб молодого віку. Через 10 років від початку захворювання 30—37 % хворих здатні пересуватися лише зі сторонньою допомогою, 50 % хворих мають

труднощі з виконанням професійних обов'язків, понад 80 % хворих змушені змінити роботу [4].

РС уражає різні функціональні системи: зорову, рухову, координаторну, чутливу, функцію тазових органів, черепних нервів, церебральні функції (пам'ять, концентрація, увага, настрої). Одним із виявів захворювання можуть бути розлади сексуальної сфери [5, 26].

За даними літератури, сексуальна дисфункція виникає у 50—84 % чоловіків, хворих на РС, та у 45—85 % жінок [12, 13, 19]. Розлади сексуальної функції (СФ) виявляються у вигляді зниження бажання, збудження, порушення оргазму, в чоловіків також порушенням еякуляторної функції, у жінок — появою болісних відчуттів (диспареунії) [15, 23]. На момент діагностування РС 10,0—34,9 % жінок скаржаться на сексуальні порушення [13, 22].

© Н. С. Радзіховська, Л. І. Соколова, 2014

Z. N. Guo та співавт. розробили модель розвитку порушень СФ, яка містить три складових [21]: безпосереднє ураження ЦНС та статевих шляхів, фізична інвалідизація внаслідок РС (стомлюваність, неврологічний дефіцит, зокрема спастика та/або порушення функції тазових органів), психоемоційні та когнітивні зміни, соціальні й культурні аспекти [2, 3, 6—8, 11, 14, 18, 27, 29, 30].

Порушення СФ у хворих на РС впливає на життєдіяльність хворого, його стосунки з оточенням, психоемоційний стан, тобто погіршує якість життя хворого [14, 17].

Цю проблему досліджують у різних країнах. В Україні проведено поодинокі роботи. Питання діагностики та лікування сексуальної дисфункції у хворих на РС потребують глибшого вивчення.

**Мета роботи** — визначити частоту порушень СФ у хворих на РС та їх зв'язок з демографічними і клінічними характеристиками.

### Матеріали і методи

Обстежено 70 (36 жінок та 34 чоловіків) хворих на РС віком від 19 до 46 років, які проходили лікування в центрі РС Київської міської клінічної лікарні № 4. Середній вік хворих становив ( $32,8 \pm 6,5$ ) року, середня тривалість захворювання — ( $6,2 \pm 4,9$ ) року (від 1 міс до 22 років). Хворі мали ремісивно-рецидивний тип перебігу РС у стадії ремісії (31 випадок) або загострення (39).

Хворим проведено клініко-неврологічне обстеження з оцінкою неврологічного дефіциту за загальною шкалою інвалідизації Expanded Disability Status Scale (EDSS). Шкала EDSS відображує ураження нервової системи за 8 функціональними системами: зорова функція, функція черепних нервів, ураження пірамідної системи, координаторні розлади, порушення чутливості, порушення функції тазових органів, церебральні функції (пам'ять, концентрація, увага, настрої), здатність до пересування. Кожну з функціональних систем оцінювали у балах і розраховували загальний ступінь інвалідизації [24].

Для оцінки СФ у жінок застосовували опитувальник жіночої сексуальності (McCoу Female Sexuality Questionnaire (MFSQ)). За допомогою цього опитувальника виявляли порушення сексуального бажання, збудження, вагінальної lubricації, оргазму, стосунків із сексуальним партнером. Опитувальник містить 19 запитань. Відповіді оцінювали за 5-бальною шкалою, де п'ять балів відповідали незмінній функції, один — максимально вираженим змінам. Результати інтерпретували так: найвищий сумарний бал відповідав нормальній СФ, найнижчий — вираженим змінам [25].

Для оцінки СФ у чоловіків використовували міжнародний індекс еректильної функції (International Index of Erectile Function (IIEF)). Визначали рівень еректильної функції, функції оргазму, сексуального бажання, задоволення від статевих актів,

загальне задоволення від сексуальних стосунків. Опитувальник містить 15 запитань. Результати оцінювали так само, як для MFSQ [28].

У хворих обох статей проводили анонімне анкетування за допомогою опитувальника Self-Esteem and Relationship Questionnaire (SEAR). Опитувальник, який містить 14 запитань, дає змогу оцінити сексуальне задоволення, почуття власної гідності, загальне задоволення від стосунків. Оцінювання здійснювали за 4-бальною шкалою, де чотири бали відповідали відсутності змін у стосунках, один — вираженим змінам. Підрахунки проводили у кожній підгрупі окремо, найвищий сумарний бал підсистеми відповідав відсутності змін, найнижчий — вираженим змінам. Також визначали трансформовану сумарну оцінку балів підгруп, норма відповідала 100% [16].

Отримані дані обробляли за допомогою непараметричного методу — дисперсійного аналізу ANOVA.

### Результати та обговорення

Хворих обстежували під час ремісії та загострення РС. Суттєвої різниці між результатами опитування хворих з обома стадіями захворювання щодо стану СФ не виявлено. Це можна пояснити тим, що опитувальники оцінюють стан СФ протягом останніх чотирьох тижнів, тобто у період до початку загострення (стадія ремісії).

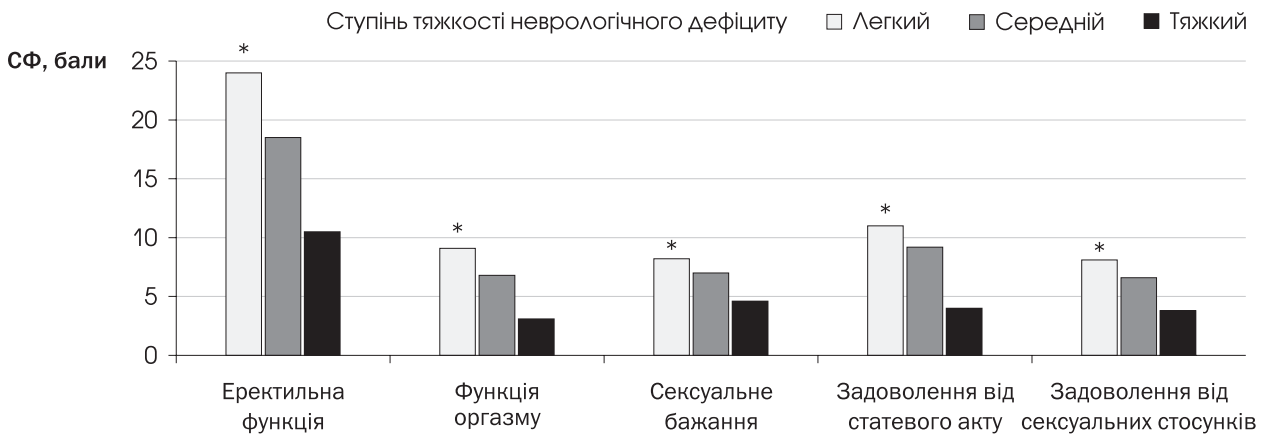
За вираженістю неврологічного дефіциту хворих розподілено на три групи: з легким ступенем тяжкості (1,0—3,0 бали за шкалою EDSS) — 37 (18 чоловіків та 19 жінок) хворих, середнім (3,5—5,5 бала) — 20 (10 жінок та 10 чоловіків), тяжким (6,0 балів та більше) — 13 (6 чоловіків та 7 жінок). Середній бал за шкалою EDSS становив ( $3,3 \pm 1,5$ ) бала.

За результатами оцінки СФ залежно від рівня інвалідизації у хворих чоловіків виявлено достовірні зміни СФ за всіма показниками, зокрема стійку залежність зниження СФ від вираженості неврологічного дефіциту (рис. 1). Установлено статистично значущу різницю між легким і тяжким ступенем тяжкості за всіма показниками ( $p \leq 0,05$ ).

У жінок не виявлено статистично значущої різниці між ступенями тяжкості за всіма показниками ( $p \leq 0,05$ ), але відзначено вираженіше зниження СФ за всіма показниками у хворих із середнім ступенем тяжкості за шкалою EDSS (рис. 2).

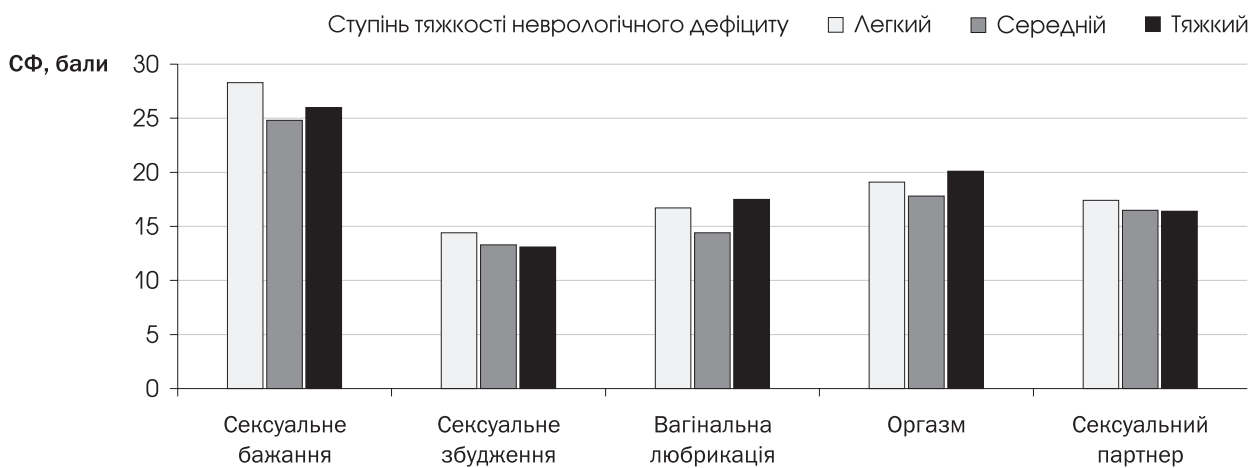
За результатами анкетування сексуальних партнерів виявлено стійке погіршення їхніх стосунків у міру поглиблення неврологічного дефіциту (рис. 3). Установлено статистично значущу різницю щодо сексуальної дисфункції між хворими з різним ступенем неврологічного дефіциту ( $p \leq 0,05$ ).

Привертає увагу різке погіршення сексуальних стосунків у хворих з вираженим ступенем неврологічного дефіциту, особливо за показниками сексуального та загального задоволення.

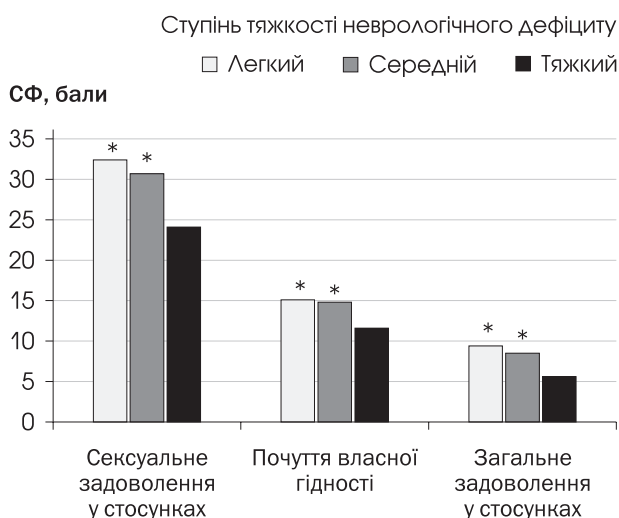


\* Різниця щодо важкого ступеня статистично значуща ( $p \leq 0,05$ ).

**Рис. 1.** Залежність зниження СФ у чоловіків від вираженості неврологічного дефіциту за шкалою EDSS



**Рис. 2.** Оцінка СФ у жінок з різним ступенем тяжкості неврологічного дефіциту за шкалою EDSS



\* Різниця щодо важкого ступеня статистично значуща ( $p \leq 0,05$ ).

**Рис. 3.** Залежність сексуальних стосунків між партнерами від вираженості неврологічного дефіциту за шкалою EDSS

Таким чином, рівень неврологічного дефіциту суттєвим чином впливає на порушення СФ: що вищий рівень інвалідизації хворих, то вираженіша сексуальна дисфункція.

Для аналізу стану СФ у хворих на РС залежно від тривалості захворювання пацієнтів розподілили на три групи: з тривалістю захворювання до 5 років (19 чоловіків та 16 жінок), від 6 до 10 років (10 чоловіків та 12 жінок) та понад 11 років (5 чоловіків та 8 жінок).

Виявлено статистично незначуще зниження СФ у чоловіків з тривалістю захворювання від 6 до 10 років (рис. 4).

При аналізі змін СФ у жінок залежно від тривалості захворювання також не було виявлено статистично значущої різниці (рис. 5).

На відміну від власне СФ сексуальні стосунки між партнерами залежали від тривалості захворювання. Так, стосунки суттєво погіршувалися після 6 років захворювання (вірогідно порівняно з попередніми п'ятьма роками). У разі тривалості

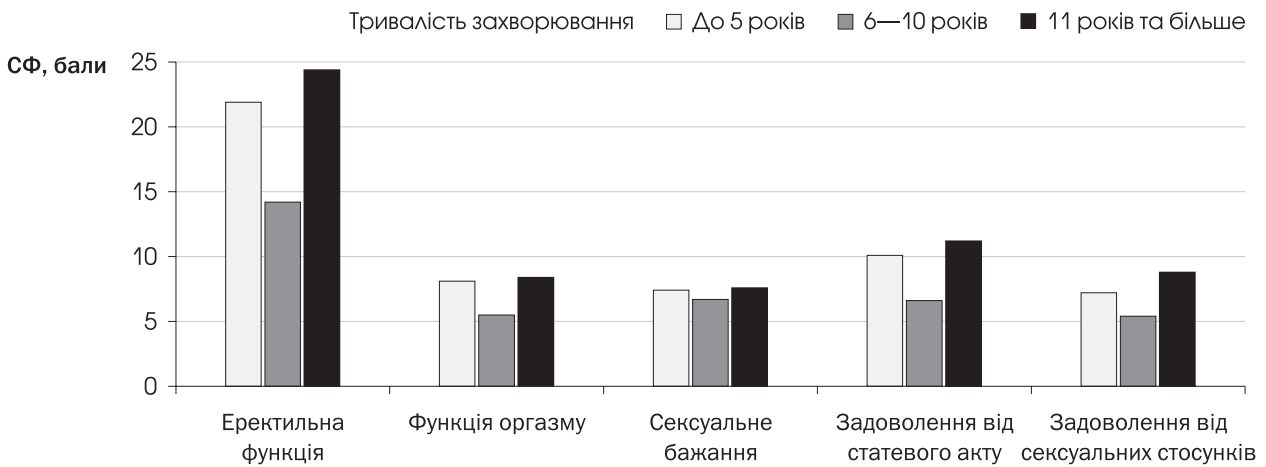


Рис. 4. Рівень сексуальної дисфункції у чоловіків, хворих на РС, залежно від тривалості захворювання

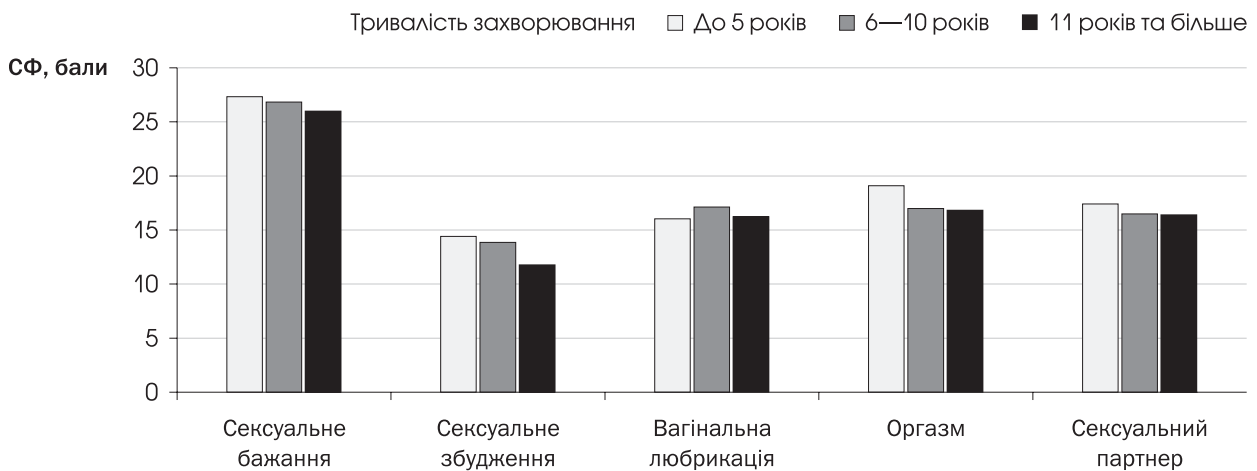
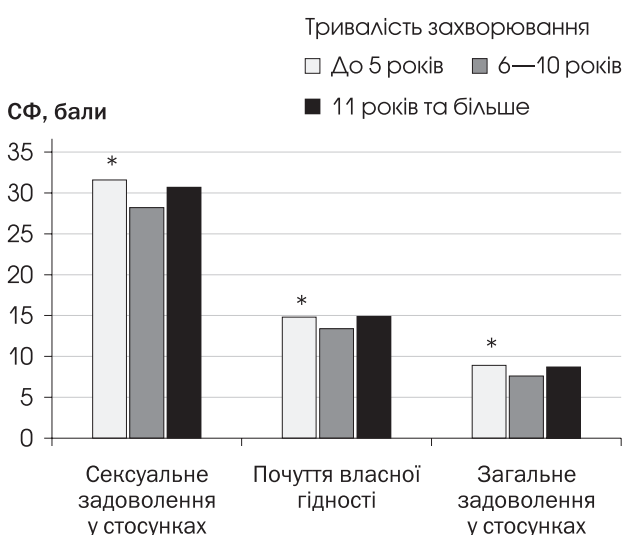


Рис. 5. Рівень сексуальної дисфункції у жінок, хворих на РС, залежно від тривалості захворювання



\* Різниця щодо пацієнтів із тривалістю захворювання 6—10 років статистично значуща ( $p \leq 0,05$ ).

Рис. 6. Залежність стану сексуальних стосунків партнерів від тривалості захворювання у хворих на РС

захворювання понад 10 років не виявлено вірогідного погіршення стосунків (рис. 6). Можливо, це пов'язано зі зменшенням актуальності сексуальних порушень у старшому віці або свідчить про зменшення критичного ставлення пацієнтів до свого стану на тлі когнітивних розладів. Це питання потребує детального вивчення.

Таким чином, на стан СФ у хворих чоловіків та стосунки між сексуальними партнерами впливає переважно рівень неврологічного дефіциту і тривалість захворювання.

### Висновки

У жінок суттєвих відмінностей стану СФ залежно від рівня інвалідизації та тривалості захворювання не виявлено. У чоловіків встановлено зниження СФ у разі вираженішого неврологічного дефіциту та за тривалості захворювання 6—10 років порівняно з іншими підгрупами. Виявлено стійке погіршення стосунків між сексуальними партнерами в міру поглиблення неврологічного дефіциту, а також у перші 10 років захворювання.

## Література

- Віничук С. М. Розсіяний склероз. Неврологія: Підручник / За ред. С. М. Віничука. — К.: Здоров'я, 2010. — С. 400—423.
- Віничук С. М., Колендо О. О. Патолофізіологічні механізми втоми у хворих на розсіяний склероз // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 2 (40). — С. 83—87.
- Віничук С. М., Копчак О. О., Бренер І. П. Центральні механізми розвитку втоми у хворих на розсіяний склероз // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 1 (45). — С. 119—124.
- Волошина Н. П., Грицай Н. Н., Дыкан І. Н. и др. Рассеянный склероз: актуальность проблемы в Украине, современные аспекты иммунопатогенеза, клиники, диагностики и лечения. Украинский междисциплинарный консенсус // Нов. мед. и фармац. — 2007. — № 215. — С. 20—24.
- Гусев Е. І. Розсіяний склероз. Хвороби нервової системи / За ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2001. — Т. 1. — С. 443—459.
- Кирилук С. Я. Когнітивна дисфункція в патогенезі розсіяного склерозу // Укр. неврол. журн. — 2012. — № 2. — С. 28—34.
- Корсунская Л. Л. Коррекция нарушений мочеиспускания у больных рассеянным склерозом при применении тамсулозина (ОмникОкас) // Междунар. неврол. журн. — 2008. — № 5 (21). — С. 58—64.
- Лукина Е. В., Кузнецова Д. Е. Оценка уровня тревожности и депрессии у больных рассеянным склерозом // Саратов. науч.-мед. журн. — 2012. — Т. 8, № 2. — С. 484—488.
- Негрин Т. І., Сорокін Б. В., Євтушенко С. К. Від вірогідної діагностики до ефективної терапії розсіяного склерозу // Междунар. неврол. журн. — 2012. — № 3 (49). — С. 152—158.
- Соколова Л. І. Розсіяний склероз: проблема медична чи соціальна // Ваше здоров'я. — 2012. — С. 4—5.
- Шестопалова Л. Ф., Гант Е. Е. Особенности нарушения когнитивных функций у больных с различными типами течения рассеянного склероза // Неврология. — 2009. — С. 3—6.
- Azadzi K. M., Siroky M. B. Neurological factors in female sexual function and dysfunction // Korean J. Urol. — 2010. — N 51. — P. 443—449.
- Bagnato F, Centonze D., Galgani S. et al. Painful and involuntary Multiple sclerosis // NIH Public Access. — 2011. — N 12 (5). — P. 763—777.
- Baumstarck-Barrau K., Simeoni M.-C., Reuter F. et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study // BMC Neurology. — 2011. — Vol. 11, N 17. — P. 1—10.
- Bronner G., Elran E., Golomb J., Korczyn A. D. Female sexuality in multiple sclerosis: the multidimensional nature of the problem and the intervention // Acta Neurol. Scand. — 2010. — Vol. 121. — P. 289—301.
- Cappelleri J. C., Althof S. E., Siegel R. L. et al. Development and validation of the Self-Esteem and Relationship (SEAR) questionnaire in erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. — 2004. — Vol. 16. — P. 30—38.
- Cheng E. M., Crandall C. J., Bever C. T. et al. Quality indicators for multiple sclerosis // Mult. Scler. — 2010. — Vol. 16 (8). — P. 970—980.
- Dean R. C., Lue T. F. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction // Urol. Clin. North Am. — 2005. — Vol. 32 (4). — P. 379—399.
- Fode M., Krogh-Jespersen S., Brackett N. L. et al. Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders // Asian J. Androl. — 2012. — Vol. 14. — P. 61—68.
- Goldenberg M. M. Multiple sclerosis review // P and T. — 2012. — Vol. 37, N 3. — P. 175—184.
- Guo Z. N., He S. Y., Zhang H. L. et al. Multiple sclerosis and sexual dysfunction // Asian J. Androl. — 2012. — Vol. 14 (4). — P. 530—535.
- Hultcrantz B. H., Lundberg O. L. Sexual function in women with advanced multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1995. — Vol. 59. — P. 83—86.
- Kessler T. M., Fowler C. J., Panicker J. N. Sexual dysfunction in multiple sclerosis // Exp. Rev. Neurother. — 2009. — Vol. 9 (3). — P. 341—350.
- Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an Expanded Disability Status Scale (EDSS) // Neurology. — 1983. — Vol. 33. — P. 1444—1452.
- McCoy N. L. The McCoy Female Sexuality Questionnaire // Quality of Life Research. — 2009. — Vol. 9 (6a). — P. 739—745.
- Persu C., Cauni S., Gutue S. et al. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction — a practical update // J. Med. Life. — 2009. — Vol. 2, N 4. — P. 394—400.
- Polite L. C., Huffman C., Stern T. A. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis // Prim. Care Comp. J. Psychiatr. — 2008. — Vol. 10 (4). — P. 318—324.
- Rosen R. C., Cappelleri J. C., Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review // Int. J. Impot. Res. — 2002. — Vol. 14 (4). — P. 226—270.
- Siebert R. J., Abernethy D. A. Depression in multiple sclerosis: a review // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2005. — Vol. 76. — P. 469—475.
- Thompson A. J., Jarrett L., Loskley L. et al. Clinical management of spasticity // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2005. — Vol. 76. — P. 459—463.

Н. С. РАДЗИХОВСКАЯ<sup>1</sup>, Л. И. СОКОЛОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Киевская городская клиническая больница № 4

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

## Сексуальная дисфункция у больных рассеянным склерозом разной тяжести и продолжительности

**Цель** — установить частоту нарушений сексуальной функции (СФ) у больных рассеянным склерозом (РС) и их взаимосвязь с демографическими и клиническими характеристиками.

**Материалы и методы.** Обследовано 70 (36 женщин и 34 мужчины) больных РС. Средний возраст больных составил (32,8±6,5) года, средняя длительность заболевания — (6,2±4,9) года, степень инвалидизации по шкале EDSS — (3,3±1,5) бала. Больным проведено комплексное клиничко-неврологическое обследование, анонимное тестирование с помощью опросников MFSQ, IIEF, SEAR.

**Результаты.** У женщин не выявлено статистически значимых различий в изменениях СФ в зависимости от уровня инвалидизации и длительности заболевания. Установлена зависимость уровня снижения СФ у мужчин от степени неврологического дефицита, а также ухудшение отношений между партнерами при более выраженной инвалидизации больных РС. У больных мужчин с длительностью болезни 6—10 лет обнаружено более заметное снижение СФ. Установлены статистически значимые различия между больными с длительностью болезни до 5 лет и 6—10 лет относительно ухудшения отношений между партнерами.

**Выводы.** У женщин существенных нарушений СФ не обнаружено. У мужчин выявлено снижение СФ при наличии более выраженного неврологического дефицита, а также при длительности болезни от 6 до 10 лет по сравнению с другими подгруппами. Отмечено ухудшение отношений между партнерами в первые 10 лет болезни.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, сексуальная функция.

N. S. RADZIKHOVSKA<sup>1</sup>, L. I. SOKOLOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kyiv City Clinical Hospital N 4

<sup>2</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis of different severity and duration

**Objective** — to reveal the frequency of sexual dysfunctions (SD) in patients with multiple sclerosis (MS) and their relation to demographic and clinical characteristics.

**Methods and subjects.** 70 patients (36 women and 34 men) with MS have been examined. Average age of patients was  $32.8 \pm 6.5$ , mean duration of disease —  $6.2 \pm 4.9$  years, degree of disability by EDSS scale —  $3.3 \pm 1.5$  points. Patients have undergone complex clinical and neurological investigation, anonymous testing by questionnaires MFSQ, IIEF, SEAR.

**Results.** We haven't determined any statistically significant difference of SD changes depending on the level of disability and duration of disease in women. We have found out the dependence of sexual dysfunction level on the neurological status in men and worsening of partners' relationship in more expressed disability of patients with MS. In men with the duration of disease 6—10 years, we have found out the significant decline of sexual functions. We have revealed the statistically significant difference in worsening of relations between partners in patients with the duration of disease not more than 5 years and 6—10 years.

**Conclusions.** We haven't determined any profound SD in women. SD is more expressed in men with more progressive neurological deficit and duration of disease 6—10 years in comparison to other subgroups. Partners' relation worsening is also marked during the first 10 years of the disease.

**Key words:** multiple sclerosis, sexual function.

О. В. ЕГОРКИНА<sup>1</sup>, В. В. РЯЗАНЦЕВ<sup>2</sup><sup>1</sup>ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков<sup>2</sup>Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков

## Лактатдисক্রазія при боковом амиотрофічному склерозі

**Цель** — оценить активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови и ликворе больных боковым амиотрофическим склерозом (БАС) в качестве диагностического теста для оценки тяжести тканевой гипоксии.

**Материалы и методы.** В группу БАС были включены больные с достоверным диагнозом БАС, установленным на основании пересмотренных диагностических критериев El Escorial, которые проходили стационарное лечение в отделе нейроинфекций и рассеянного склероза Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины в 2012—2013 гг. Объект исследования — 45 проб сыворотки крови и 35 проб ликвора больных БАС, в которых кинетическим спектрофотометрическим методом определяли активность ЛДГ. Уровни ЛДГ в сыворотке крови и ликворе пациентов с разными формами БАС анализировали с учетом пола, оценки по шкале ALSFRS-R (Functional Rating Scale ALS, Revised) и длительности заболевания.

**Результаты.** Среди пациентов с повышенным уровнем ЛДГ в сыворотке крови 59% имели также повышенный уровень ЛДГ в ликворе. Источником ЛДГ в ликворе может быть плазма крови, так как у больных БАС уровень ЛДГ в крови в наибольшей степени повышается при развитии амиотрофий на стадии генерализации заболевания.

**Выводы.** Увеличение активности ЛДГ в сыворотке крови и ликворе, наблюдаемое у 40% пациентов, наиболее выражено на стадии генерализации заболевания и связано с дисфункцией дыхательной цепи митохондрий, приводящей к кислородному голоданию клеток, активации анаэробного гликолиза, являющегося причиной лактатацидоза. По содержанию этого фермента можно косвенно судить о выраженности процесса.

**Ключевые слова:** боковой амиотрофический склероз, лактатдегидрогеназа, лактатацидоз, тканевая гипоксия.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — нейродегенеративное заболевание, ассоциированное с селективной гибелью мотонейронов в нервной системе. Прогрессивная дегенерация двигательных нейронов приводит к гибели пациента через 3—5 лет после проявления заболевания. Болезнь разнообразна по клинической презентации, течению и прогрессированию. До сих пор не установлена точная причина болезни, механизмы ее прогрессирования, и, соответственно, нет эффективных средств для лечения этого заболевания.

В основе представлений о патогенезе БАС лежит концепция о его мультифакторности и о том, что БАС является конечным результатом множества патогенетических механизмов [3], включая не-

сколько универсальных механизмов повреждения нервной системы (эксайтотоксичность, оксидантный стресс, повреждение ДНК, митохондриальная дисфункция, нарушение деградации белков с образованием включений), а также нарушения цитоскелета, которые являются относительно специфичными для двигательной системы.

Ряд авторов [5] предлагают новую молекулярную модель патогенеза БАС, которая включает АТФ-зависимый нейронально-мышечный шаттл лактата (НМШЛ) в нервно-мышечном соединении (НМС), регулирующий поток лактата из мышц в нейроны и наоборот. Сбой НМШЛ из-за дисфункции дыхательной цепи предложено рассматривать как причину лактат-токсичности и дегенерации нервных окончаний в НМС, приводящих к денервации мышечного волокна. При критическом порого-

© О. В. Егоркина, В. В. Рязанцев, 2014

когда денервация опережает реиннервацию, образуется порочный круг, когда оставшиеся иннервируемые мышечные волокна должны больше работать для компенсации нарушенного функционирования (что подтверждается нейрофизиологическими исследованиями гигантских F-волн или их блоков) и поэтому продуцируют токсичную концентрацию лактата, являющуюся причиной дальнейшей денервации и гибели нейронов. Этот механизм позволяет объяснить прогрессирование БАС, приводящее к обездвиженности.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — фермент, участвующий в процессе окисления глюкозы и образования молочной кислоты. ЛДГ является неспецифичным показателем тканевого повреждения — ее активность в сыворотке крови и ликворе используют как объективный диагностический тест для оценки тяжести кислородной недостаточности нервной ткани при заболеваниях нервной системы.

При полноценном снабжении кислородом лактат в крови не накапливается, а разрушается до нейтральных продуктов и выводится. В условиях гипоксии он накапливается, вызывая чувство мышечной усталости, и нарушает процесс тканевого дыхания.

Все заболевания, протекающие с разрушением клеток, сопровождаются резким повышением активности ЛДГ в сыворотке крови. Образующийся в ходе анаэробного гликолиза лактат диффундирует во внеклеточную жидкость и является причиной длительного лактатацидоза [2]. Таким образом, причиной повышения уровня лактата в крови чаще всего служит тканевая гипоксия (кислородное голодание клеток). По содержанию этого вещества можно косвенно судить о выраженности процесса. Однако метод определения содержания сывороточных ферментов имеет недостаточную чувствительность и специфичность для использования в качестве индекса неврологического повреждения.

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что из-за выраженной защитной и регуляторной функции гематоэнцефалического барьера спинномозговая жидкость точнее отражает биохимические изменения, происходящие в мозге, чем кровь. Кроме того, на активность ЛДГ в крови значительное влияние оказывают физиологические и патологические процессы, происходящие во внутренних органах, что осложняет интерпретацию данных. С учетом этого при заболеваниях центральной нервной системы исследование спинномозговой жидкости, несмотря на большие методические трудности, наиболее целесообразно.

У здоровых людей показатели активности ЛДГ в ликворе существенно ниже, чем в сыворотке крови. Повышение уровня этого фермента в ликворе свидетельствует о нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера. По данным литературы, не выявлено корреляции между увеличе-

нием содержания в ликворе ЛДГ, креатинфосфокиназы (КФК) и их изоферментов и обширностью или тяжестью поражения мозга.

S. Vadakkadath Meethal и C. S. Atwood [5] предложили теорию о существовании НМШЛ для поддержания гомеостаза лактата в НМС (рис. 1). Согласно этой теории нарушение из-за дисфункции дыхательной цепи гипотетического АТФ-зависимого НМШЛ приводит к токсичности лактата и последующему разрушению НМС при БАС. Этот шаттл, действующий в НМС между мышечной клеткой и нервным окончанием, регулирует поток лактата от мышцы в нейрон (или наоборот). Активность НМШЛ зависит как от энергетического состояния, так и от порогового уровня толерантности к лактату мышечных клеток и нейронов, составляющих НМС. Поскольку энергетическое состояние клетки зависит от генерации АТФ, авторы предложили молекулярный механизм, включающий гликолиз, цикл Кребса и дыхательную цепь, основные метаболические составляющие которого представлены лактатом, малатом, оксалоацетатом, цитратом и аспартатом. Механизм может быть объяснен следующим образом. При нормальных состояниях клетки в дыхательной цепи образуется протон, необходимый для транспорта аспартата от митохондрий в цитозоль через шаттл аспартата (иначе аспартат не может пройти через митохондриальную мембрану). Аспартат в цитозоле может быть преобразован в оксалоацетат содержащейся в цитоплазме аспартаминотрансферазой. Оксалоацетат, который не может пройти сквозь митохондриальную мембрану, преобразуется в малат содержащейся в цитоплазме малатдегидрогеназой, который в свою очередь может быть преобразован малеиновым ферментом в пируват. Оксалоацетат также может быть преобразован в фосфоенолпируват (ФЕП) фосфоенолпируват-карбоксилазой, содержащейся в цитоплазме. ФЕП может быть преобразован пируваткиназой в пируват, а тот в свою очередь — в лактат с помощью ЛДГ. Пируват также может объединиться с ацетил-КоА и быть вовлеченным в цикл Кребса для генерации цитрата вместе с оксалоацетатом через комплекс пируватдегидрогеназы в митохондриях. Цитрат через серию реакций в цикле Кребса, может регенерировать оксалоацетат и малат. Оксалоацетат может быть преобразован в аспартат аспартаминотрансферазой в митохондриях. Малат и цитрат могут либо диффундировать, либо транспортироваться через митохондриальную мембрану белками-транспортёрами (см. рис. 1). Этот комплекс метаболических реакций происходит и в мышечных клетках, и в мотонейронах, составляющих НМС. Таким образом, при нормальных условиях повышению уровня лактата в НМС препятствует: 1) преобразование лактата в пируват, 2) нормальное функционирование митохондрий для генерации протонов и АТФ, 3) активность АТФ-зависимого НМШЛ.

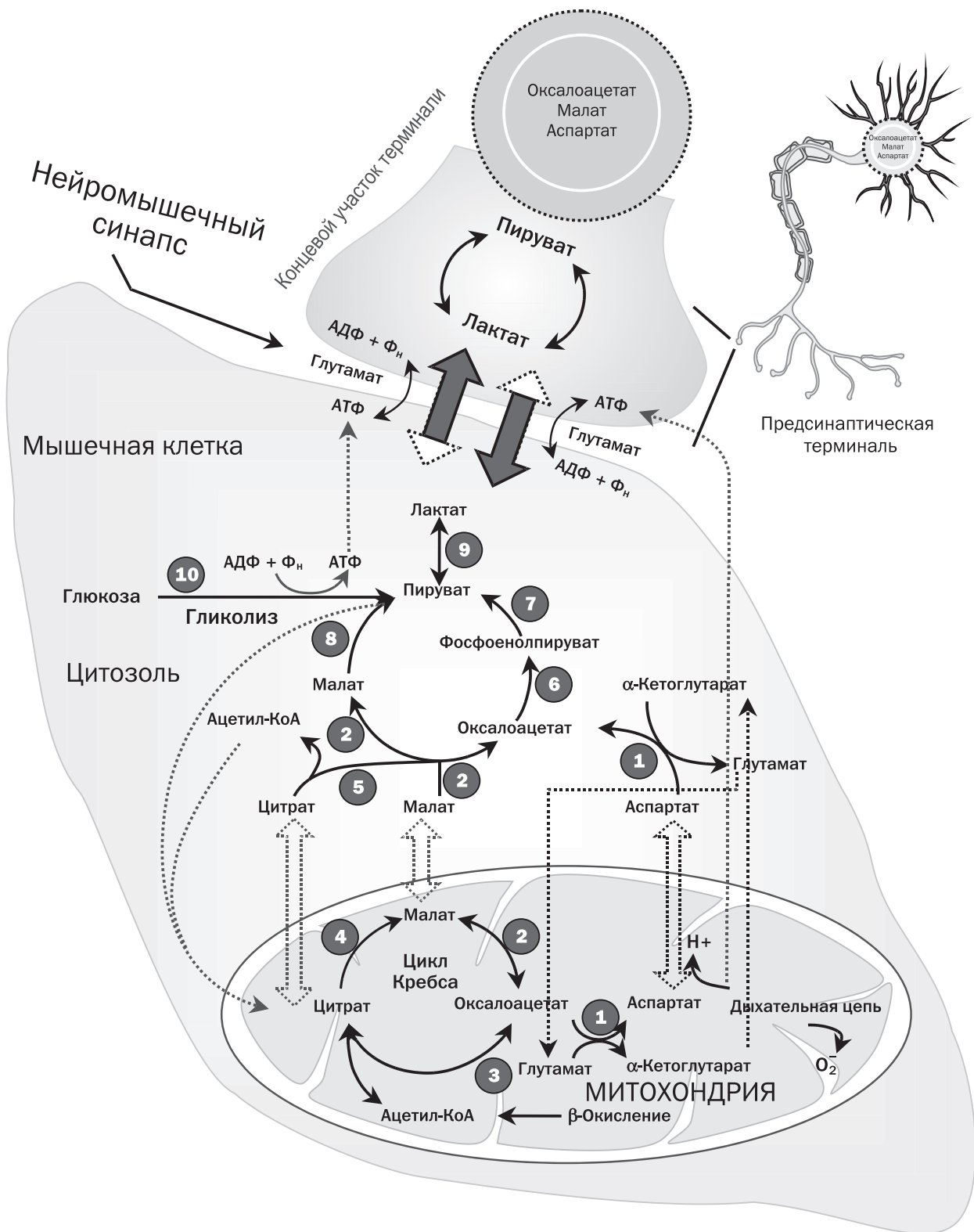


Рис. 1. Молекулярная модель патогенеза БАС (5). Пояснения в тексте

Когда дыхательная цепь больше не может поставлять протоны, необходимые для транслокации аспартата от митохондрий в цитоплазму клетки, накоплению аспартата в митохондриях препятствует преобразование оксалоацетата в аспартат аспартатаминонотрансферазой (1). Накопленный оксалоацетат чаще преобразовывается в малат содер-

жащейся в митохондриях малатдегидрогеназой (2) или в цитрат с помощью цитратсинтазы (3). Цитрат может быть преобразован в малат ферментами цикла Кребса (4), такими как аконитаза, изоцитратдегидрогеназа,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназа, сукцинил-КоА-синтаза, сукцинатдегидрогеназа и фумараза. Малат и цитрат образуются либо диф-

Таблиця 1  
 Распределение пациентов в зависимости от формы БАС и уровня ЛДГ в сыворотке крови

Показатель	Бульбарная БАС			Пояснично-крестцовая БАС			Шейно-грудная БАС		
	Женщины	Мужчины	Вместе	Женщины	Мужчины	Вместе	Женщины	Мужчины	Вместе
Уровень ЛДГ в пределах нормы	6	1	7	2	3	5	5	10	15
Уровень ЛДГ выше нормы	3	1	4	1	1	2	5	7	12
Всего	9	2	11	3	4	7	10	17	27

фузно, либо переносятся в цитоплазму неэнергетически зависимыми дикарбоксилатным и трикарбоксилатным носителями для преобразования в пируват. В цитоплазме малат с помощью малатдегидрогеназы преобразуется в оксалоацетат (2). Цитрат с помощью цитратлиазы расщепляется до оксалоацетата (5). Последний преобразуется фосфоенолпируват карбоксикиназой в фосфоенолпируват (6) или малатдегидрогеназой в малат (2). Цитоплазматические фосфоенолпируват и малат преобразуются в пируват с помощью пируваткиназы (7) и малеинового фермента (8) соответственно. Накопление пирувата будет ингибировать дальнейший гликолиз (10), и анаэробный метаболизм будет способствовать преобразованию пирувата с помощью содержащейся в цитоплазме лактатдегидрогеназы в лактат (9).

Дисфункция дыхательной цепи и неспособность ее вследствие этого поставлять протоны, необходимые для транслокации аспартата из митохондрий в цитоплазму клетки, могут привести к накоплению аспартата в митохондриях. Преобразование оксалоацетата в аспартат предотвращает это. Накопленный оксалоацетат будет преобразовываться в малат или цитрат, которые либо диффундируют, либо транспортируются в цитоплазму неэнергетически зависящими карбоксилатными переносчиками для преобразования в пируват (см. рис. 1). Это непрерывное накопление пирувата приводит к его активному преобразованию содержащейся в цитоплазме ЛДГ в лактат для поддержания синтеза АТФ путем гликолиза (см. рис. 1). Снижение дыхательной функции непосредственно ухудшит энергозависимый транспорт лактата, приводя к его накоплению в НМС, мышце и/или аксоне нерва. Накопление пирувата в цитоплазме будет сдерживать гликолитический путь генерации АТФ и протонов. Митохондриальная дисфункция и накопление лактата влияют на нейрон в большей степени, чем на миоцит, который, как предполагают, является более толерантным к высоким концентрациям лактата.

Таким образом, когда НМШЛ не осуществляет шаттл лактата из-за недостатка АТФ, накопление лактата может привести к дегенерации нервных окончаний [6] и дисфункции НМС. Потеря НМС приведет

к компенсаторной чрезмерной активности оставшихся НМС и мышечных волокон, что будет способствовать увеличению продуцирования лактата и/или других токсичных радикалов и возникновению порочного круга, который будет причиной двигательной нейротоксичности, приводящей к атрофии мышц и, в конечном итоге, — к обездвиженности.

**Цель работы** — оценить активность ЛДГ в сыворотке крови и ликворе больных БАС в качестве диагностического теста для оценки тяжести тканевой гипоксии.

#### Материалы и методы

Изучены уровни активности метаболического фермента — ЛДГ в сыворотке крови (у 23 мужчин и 22 женщин) и ликворе пациентов с БАС.

Активность ЛДГ определяли при помощи набора реагентов производства DAC-SpectroMed S. R.L. кинетическим спектрофотометрическим методом.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики. Для оценки достоверности различий двух величин использовали параметрический критерий Стьюдента. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

#### Результаты и обсуждение

Уровень ЛДГ был повышен у 18 (40%) пациентов (в среднем до  $(561,43 \pm 103,82)$  МЕ/л), у остальных пациентов он находился в пределах нормы (в среднем —  $(312,08 \pm 87,03)$  МЕ/л).

Данные об уровне ЛДГ в сыворотке крови при разных формах БАС представлены в табл. 1, данные об уровне ЛДГ в сыворотке крови в зависимости от пола — в табл. 2.

Таблиця 2  
 Средний уровень ЛДГ в сыворотке крови у пациентов с БАС, МЕ/л

ЛДГ	Женщины (n = 22)	Мужчины (n = 23)
В пределах нормы	331,14 ± 77,16 (n = 13)	294,39 ± 96,62 (n = 14)
Выше нормы	554,40 ± 76,33 (n = 9)	568,46 ± 130,25 (n = 9)

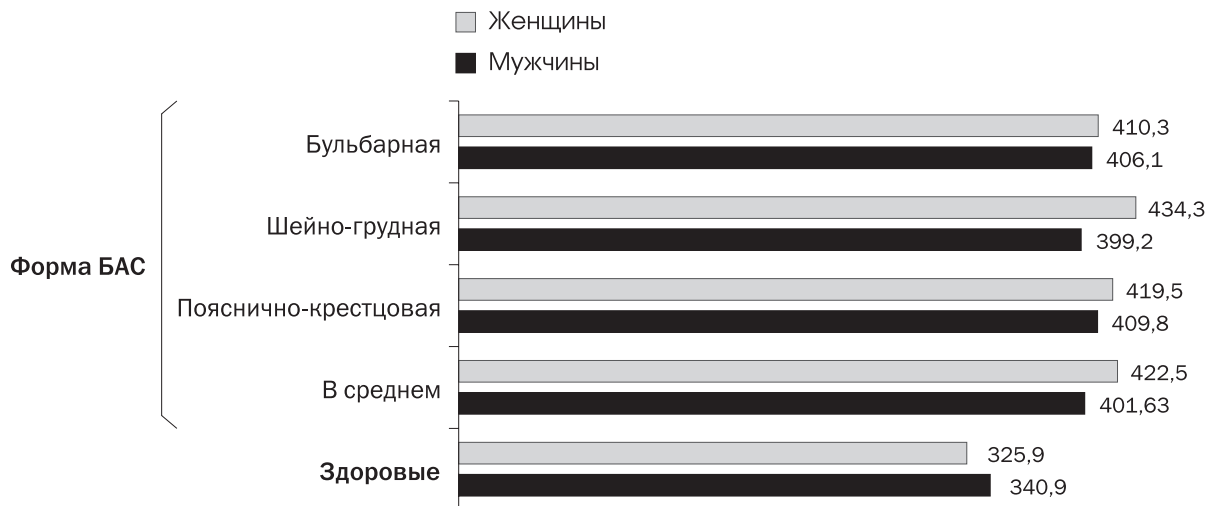


Рис. 2. Средние показатели уровня ЛДГ у пациентов с БАС и здоровых людей

Средние значения уровня ЛДГ и у мужчин, и у женщин с БАС (соответственно  $(401,63 \pm 173,68)$  и  $(422,47 \pm 135,07)$  МЕ/л) были выше средних значений у здоровых людей ( $(340,90$  и  $325,90$  МЕ/л) [1], но без статистически значимых отличий (рис. 2). Различия между мужчинами и женщинами по формам заболевания были недостоверными.

Установлено, что при всех формах заболевания более половины пациентов имеют нормальный уровень ЛДГ (рис. 3).

Наибольшее повышение активности ЛДГ отмечено у пациентов с длительностью заболевания от 2 до 3 лет, но оно не было статистически значимым (рис. 4). Можно предположить, что уровень ЛДГ в крови больных БАС в наибольшей степени повышается при развитии амиотрофий на стадии генерализации заболевания.

В группе больных БАС не выявлено корреляции активности ЛДГ в сыворотке крови с оценкой по шкале ALSFRS-R и длительностью заболевания (рис. 5).

В группу пациентов с БАС, у которых в ликворе была измерена активность ЛДГ, вошло 35 человек. Группу сравнения составили 10 пациентов с другими неврологическими заболеваниями, включая мышечные.

Активность ЛДГ в ликворе пациентов с БАС ( $49,96$  МЕ/л) была выше максимального референсного значения ( $40,00$  МЕ/л), но различия были статистически недостоверны. Этот показатель в крови пациентов с другими неврологическими заболеваниями составил  $64,15$  МЕ/л.

Средний уровень ЛДГ в ликворе у женщин и мужчин статистически не отличался и составил  $47,86$  и  $50,37$  МЕ/л соответственно. Уровень активности ЛДГ в ликворе пациентов с бульбарной, шейно-грудной и пояснично-крестцовой формами БАС также статистически не отличался и составил  $60,45$ ;  $42,94$  и  $58,73$  МЕ/л соответственно.

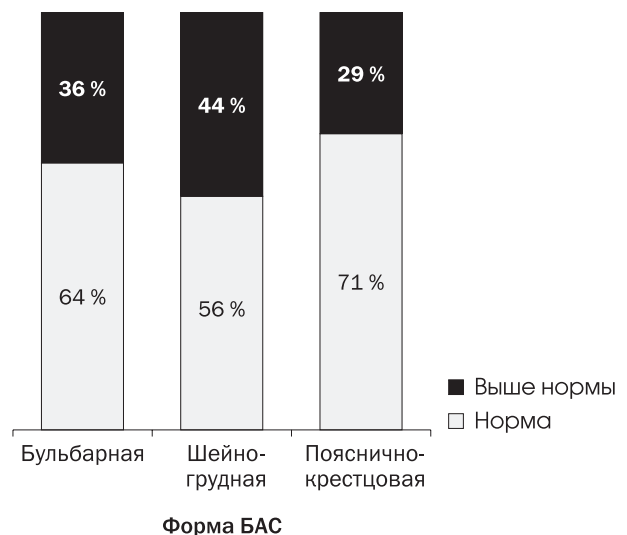


Рис. 3. Доля пациентов с разными формами БАС, имеющих повышенный или нормальный уровень ЛДГ

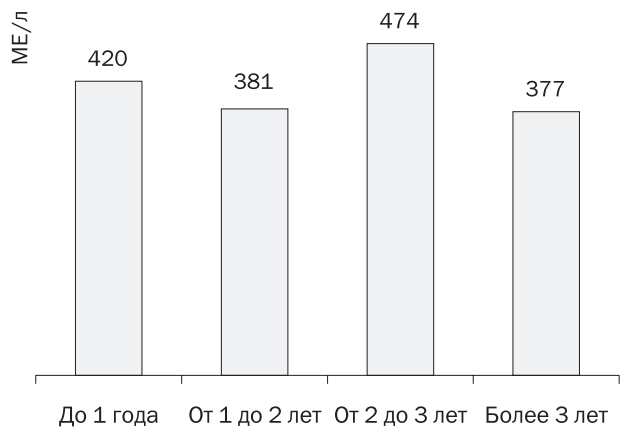


Рис. 4. Средние значения уровня ЛДГ в сыворотке крови пациентов с БАС с разной длительностью заболевания

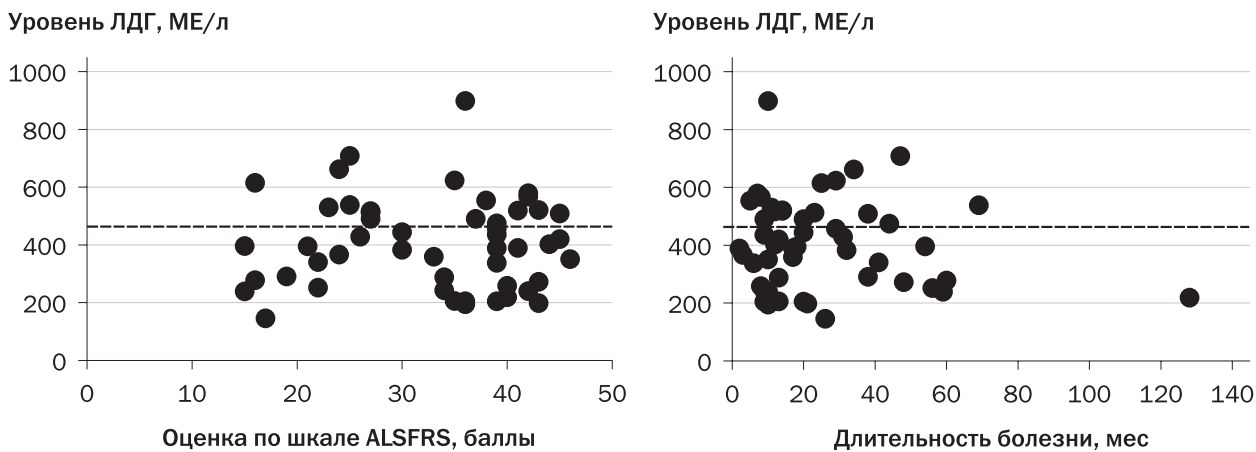


Рис. 5. Корреляция уровня ЛДГ в сыворотке с оценкой по шкале ALSFRS-R и длительностью заболевания (пунктирная линия — максимальное референсное значение)

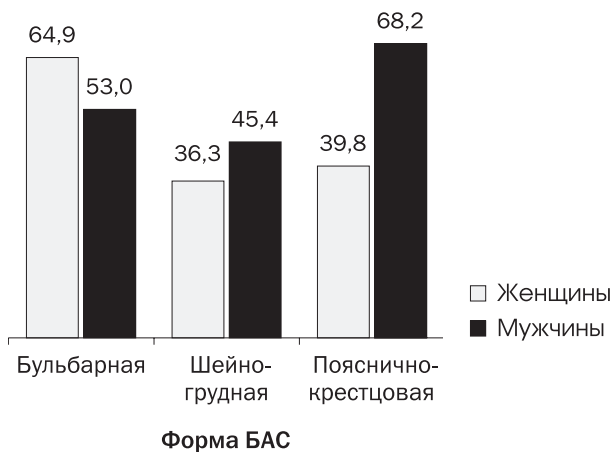


Рис. 6. Средний уровень ЛДГ в ликворе в зависимости от формы БАС и пола



Рис. 7. Распределение пациентов с разными формами БАС в зависимости от уровня ЛДГ в ликворе по отношению к норме

Средние значения уровней ЛДГ в ликворе были выше максимального референсного значения для здоровых людей у женщин — при бульбарной форме, у мужчин — при всех формах заболевания, но без достоверных различий. Различия в средних значениях уровней ЛДГ между женщинами и мужчинами также были статистически недостоверны (рис. 6).

Не выявлено значимых различий в среднем уровне ЛДГ в ликворе между формами БАС.

При бульбарной и пояснично-крестцовой формах БАС было больше пациентов с повышенным уровнем ЛДГ в ликворе (рис. 7).

Корреляции активности ЛДГ в ликворе с оценкой по шкале ALSFRS-R и длительностью заболевания (рис. 8) не выявлено.

Исходя из представлений о преимущественно мозговом происхождении ЛДГ в ликворе, можно предположить, что в ткани мозга больных усиливается активность анаэробных гликолитических процессов. Причиной повышения содержания ЛДГ в ликворе может быть активация анаэробного гликолиза и гибель нейронов в условиях гипоксии у пациентов с дыхательными нарушениями. Источником ЛДГ в ликворе может быть также плазма крови, так как у больных БАС уровень ЛДГ в крови наиболее выражено повышается при развитии амиотрофий на стадии генерализации заболевания. В рамках проведенной работы установить причину повышения активности ЛДГ в ликворе больных БАС не представлялось возможным. Согласно данным литературы, повышение активности ЛДГ в ликворе наблюдается при воспалительных заболеваниях ЦНС и опухолях головного мозга [4].

### Выводы

Среди пациентов с повышенным уровнем ЛДГ в сыворотке крови 59 % имели также повышенный уровень ЛДГ в ликворе. Увеличение активности ЛДГ в сыворотке крови и ликворе, наблюдаемое у 40 % пациентов, наиболее выражено на стадии

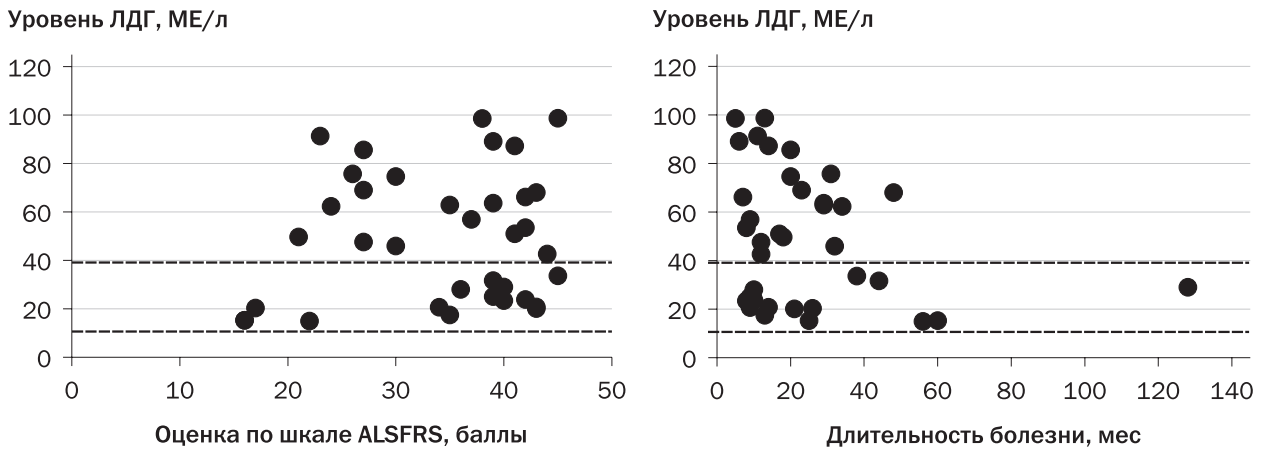


Рис. 8. Корреляція рівня ЛДГ в ликворі пацієнтів з БАС з тяжкістю і тривалістю захворювання

генералізації захворювання і, очевидно, пов'язано з дисфункцією дихальної ланки мітохондрій, приводящої до кислородного голодування кліток, активації анаеробного гліколізу, являючогося причиною лактатацидоза. Предположително, по содержанию этого фермента можно косвенно судить о выраженности процесса.

Перспективою досліджень являється вивчення зв'язи між підвищенням активності ЛДГ, вызваним гибелью нейронів в умовах гіпоксії, і активністю КФК в ликворі хворих БАС.

Вопрос о значении активности ЛДГ в сыворотке крови и ликворе у больных с разными формами БАС остается открытым.

## Литература

1. Журкина О. В. Лактатдегидрогеназа крови и мочи при доброкачественных и злокачественных новообразованиях почки // Сиб. онкол. журн. — 2008. — № 1 (25). — С. 103—105.
2. Каасик А. — Э. Внеклеточный ацидоз головного мозга и его патофизиологическое значение: (экспериментальное и клинико-биохимическое исследование): Автореферат / Тартус. гос. ун-т. — Тарту: Tartu Riiklik Ülikool, 1972. — 64 с.
3. Armon C. Acquired nucleic acid changes may trigger sporadic amyotrophic lateral sclerosis // Muscle & Nerve. — 2005. — Vol. 32. — P. 273—377.
4. Nussinovitch M., Prais D., Finkelstein Y. et al. Lactic dehydrogenase isoenzymes in cerebrospinal fluid of children with Guillain-Barré syndrome // Arch. Dis. Child. — 2002. — Vol. 87 (3). — P. 255—256.
5. Vadakkadath Meethal S., Atwood C. S. Lactate dyscrasia: A novel explanation for amyotrophic lateral sclerosis // Neurobiol. Aging. — 2012. — Vol. 33 (3). — P. 569—581.
6. Vijayvergiya C., Beal M. F., Buck J. et al. Mutant superoxide dismutase 1 forms aggregates in the brain mitochondrial matrix of amyotrophic lateral sclerosis mice // J. Neurosci. — 2005. — Vol. 25. — P. 2463—2470.

О. В. ЄГОРКІНА<sup>1</sup>, В. В. РЯЗАНЦЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

<sup>2</sup> Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, Харків

## Лактатдисक्रазія при бічному аміотрофічному склерозі

**Мета** — оцінити активність ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові та ликворі хворих на бічний аміотрофічний склероз (БАС) як діагностичного тесту для оцінки тяжкості тканинної гіпоксії при БАС.

**Матеріали і методи.** У групу БАС залучено хворих з достовірним діагнозом БАС, визначеним на підставі переглянутих діагностичних критеріїв El Escorial, які проходили стаціонарне лікування у відділі нейроінфекцій та розсіяного склерозу Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України у 2012—2013 рр. Об'єкт дослідження — 45 проб сироватки крові та 35 проб ликвору хворих на БАС, в яких кінетичним спектрофотометричним методом визначали активність ЛДГ. Рівні ЛДГ у сироватці крові та ликворі пацієнтів з різними формами БАС аналізували з урахуванням статі, оцінки за шкалою ALSFRS-R (Functional Rating Scale ALS, Revised) і тривалості захворювання.

**Результати.** Серед пацієнтів з підвищеним рівнем ЛДГ у сироватці крові 59 % мали також підвищений рівень ЛДГ у лікворі. Джерелом ЛДГ у лікворі може бути плазма крові, оскільки у хворих на БАС рівень ЛДГ у крові найбільш виражено підвищується при розвитку аміотрофій на стадії генералізації захворювання.

**Висновки.** Збільшення активності ЛДГ у сироватці крові та лікворі, яке спостерігається у 40 % пацієнтів, найбільш виражене на стадії генералізації захворювання і пов'язане з дисфункцією дихального ланцюга мітохондрій, що призводить до кисневого голодування клітин, активації анаеробного гліколізу, який спричиняє лактатацидоз. За вмістом цього ферменту можна побічно судити про вираженість процесу.

**Ключові слова:** бічний аміотрофічний склероз, лактатдегідрогеназа, лактатацидоз, тканинна гіпоксія.

O. V. EGORKINA <sup>1</sup>, V. V. RYAZANTSEV <sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

<sup>2</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of NAS of Ukraine, Kharkiv

## Lactate dyscrasia in amyotrophic lateral sclerosis

**Objective** — to evaluate the activity of the enzyme lactate dehydrogenase (LDH) in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) as a diagnostic test to assess the severity of tissue hypoxia in ALS.

**Methods and subjects.** In a group of ALS there were included patients, who had ALS as defined by revised El Escorial diagnostic criteria and underwent inpatient treatment in the department of neural infections and multiple sclerosis of SI INPN NAMSU in 2012—2013. The object of the study was 45 serum samples and 35 samples of cerebrospinal fluid of ALS patients. Determination of the LDH level was held by kinetic spectrophotometric method. LDH levels in serum and cerebrospinal fluid of patients with different forms of ALS were considered by gender, ALSFRS-R (Functional Rating Scale ALS, Revised) score and duration of the disease.

**Results.** Analysis of the data showed that among patients who had elevated levels of LDH in the blood serum, 59 % had elevated levels of LDH in the cerebrospinal fluid. The source of LDH in the cerebrospinal fluid may also be blood plasma, as the ALS patients LDH level in the blood is most pronounced increases with the development of amyotrophy on the stage of generalization of the disease.

**Conclusions.** We think, the increase in LDH activity in the serum and cerebrospinal fluid observed in 40 % of patients most expressed at the stage of generalization of the disease and is associated with a dysfunction of the mitochondrial respiratory chain leading to cells «hypoxia», activation of anaerobic glycolysis leading to lactic acidosis, and the content of this enzyme can indirectly conclude the severity of the process.

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, lactate dehydrogenase, lactic acidosis, tissue hypoxia.



Ю. В. ФЛОМИН, И. Р. ГАВРЫЛИВ,  
М. В. ГУЛЯЕВА, Н. И. ПИОНТКОВСКАЯ

Инсультный центр, МЦ «Универсальная клиника „Оберіг“», Київ  
Харьковская медицинская академия последипломного образования

## Профилактика и лечение спастичности у пациентов после инсульта: современный междисциплинарный подход и опыт одного центра

Спастичность как один из компонентов синдрома поражения центрального мотонейрона часто встречается у пациентов после инсульта и оказывает неблагоприятное влияние на их повседневную жизнедеятельность. Без лечения спастичность может вызывать значительный дискомфорт и приводить к обездвиженности. В основе современной тактики лечебных мероприятий лежит командная работа и формулировка целей. Ключевую роль играет профилактика спастичности посредством придания телу пациента правильного положения в покое (позиционирование) и раннего начала комплексной физической реабилитации. В лечении спастичности применяют комбинацию медикаментозных и немедикаментозных вмешательств. При фокальной спастичности, которая мешает выполнению движений, сопровождается болью или затрудняет уход, наиболее распространенным терапевтическим подходом являются инъекции ботулотоксина в гиперактивные мышцы. Опыт лечения пациентов с постинсультной спастичностью в нашем центре свидетельствует об эффективности междисциплинарного подхода к реабилитации.

**Ключевые слова:** инсульт, спастичность, физическая реабилитация, междисциплинарный подход, ботулотоксин.

Спастичность — это изменение тонуса конечностей, которое может ограничивать активные и пассивные движения, вызывать болевые ощущения и потерю функций. Точных данных о распространенности спастичности пока нет, но известно, что спастичность наблюдается, по крайней мере, у трети пациентов, перенесших инсульт [28]. По данным одного из недавно проведенных исследований, через 6 мес после инсульта примерно у половины пациентов сформировались контрактуры [11]. У пациентов после инсульта выраженная спастичность затрудняет личную гигиену, самообслуживание и выполнение социальных функций. Даже во время отдыха пациент обычно испытывает значительный дискомфорт, связанный с вынужденным положением туловища и конечностей. На-

рушение функций руки ассоциируется с ограничениями повседневной жизнедеятельности, а спастический гипертонус мышц ноги влияет на походку, общую мобильность и повышает риск падений. Патологическая поза может отрицательно влиять на настроение больного и его социализацию, приводя к увеличению ухода и усложняя обстановку в семье пациента. В данном обзоре, с учетом данных литературы и собственного опыта, рассмотрен современный мультидисциплинарный подход к профилактике, диагностике и лечению спастичности с использованием медикаментозных и немедикаментозных вмешательств.

### Характеристика спастичности

#### Определение

Дать исчерпывающее определение спастичности трудно, поскольку это не самостоятельный фено-

© Ю. В. Фломін, І. Р. Гаврилів, М. В. Гуляєва, Н. І. Піонтьківська, 2014

мен, а один из элементов синдрома центрального мотонейрона. Спектр проявлений при поражении центрального мотонейрона включает признаки «раздражения» (повышение тонуса мышц и сухожильных рефлексов, болезненные спазмы, растормаживание патологических рефлексов, таких как симптом Бабинского, и клонус) и «выпадения» (слабость мышц, уменьшение избирательности, скорости и ловкости движений) [10]. Сложные механизмы, лежащие в основе расстройств мышечного тонуса при различных неврологических заболеваниях, пока изучены недостаточно. Кроме того, в клинической практике часто бывает сложно отличить действие модифицируемых факторов, способствующих спастичности, от стойких изменений в мышцах. Вследствие указанных особенностей определение этого нарушения до сих пор носит описательный характер.

В 1980 г. J.W. Lance определил спастичность как «зависящее от скорости сопротивление пассивным движениям конечности у пациентов с синдромом поражения центрального мотонейрона» [12]. Экспертная группа Европейского Союза уточнила определение, указав, что спастичность — это сенсомоторное расстройство, возникающее вследствие поражения центрального мотонейрона и проявляющееся преходящей или стойкой непропорциональной мышечной активностью [20]. Это определение учитывает вклад проприоцепции и потери эластичности мягких тканей в формирование тугоподвижности конечностей, что особенно актуально в пожилом и старческом возрасте [17]. Таким образом, главной отличительной чертой спастичности является зависимость тонуса конечности от скорости движения: чем быстрее растяжение, тем выше сопротивление мышц. Кроме того, для спастичности характерны феномен «складного ножа» (сопротивление максимальное в начале движения, а затем резко ослабевает) и неравномерное распределение по конечности (например, преобладание в сгибателях кисти и пальцев) [10].

#### *Патофизиология*

Под тонусом понимают сопротивление, которое обусловлено вязко-эластичными свойствами мягких тканей и электрическими импульсами нейронов спинного мозга и ощущается при пассивных движениях расслабленной конечности [10]. Сложные взаимодействия, обеспечивающие нормальный тонус мышц, и роль разных отделов нервной системы в развитии спастичности пока не совсем ясны [23]. Спастичность можно рассматривать как нарушение контроля над спинальными рефлекторными механизмами, обеспечивающими нормальную реакцию на растяжение мышц (при участии Ia и II афферентных двигательных волокон и  $\alpha$ -мотонейронов). Гипертонус обычно появляется вследствие несбалансированных активирующих влияний вестибулоспинальных и ретикулоспиналь-

ных трактов. В результате возникает гиперактивность некоторых мышц, приводящая к изменению положения конечности и ограничению объема движений. Сопротивление движениям обусловлено не только потенциально обратимыми «неврологическими» влияниями. Так, уже через 3—4 нед происходят изменения вязко-эластичных свойств мягких тканей, которые вносят свою лепту в гипертонус [2]. Учитывая возрастные изменения в скелетных мышцах, риск спастичности и контрактур выше у пожилых и старых пациентов [8].

#### *Клинические проявления*

Клинические проявления спастичности варьируют от незначительного повышения мышечного тонуса без функциональных ограничений до грубого гипертонуса с тяжелыми последствиями. Без лечения спастичность может приводить к укорочению мышц и сухожилий, формированию контрактур [10]. К сожалению, мы пока не располагаем данными крупных исследований, посвященных эволюции спастичности. Известно, что стойкое ограничение объема пассивных движений может наблюдаться уже через 3—6 нед после инсульта [19]. В связи с этим важно уделять достаточное внимание профилактике и раннему выявлению спастичности.

При гемиплегии или грубом гемипарезе формируется спастическая дистония: тонус мышц стойко повышен в аддукторах плеча, сгибателях локтя, кисти и пальцев, разгибателях колена и тазобедренного сустава, аддукторах бедра, а также в сгибателях и внутренних ротаторах стопы (поза Вернике — Манна). Спастическая дистония может быть причиной уменьшения скорости перемещений и ходьбы, дискомфорта, боли, контрактур [10]. Гипертонус руки затрудняет ее функциональное использование и гигиену (мытьё ладони), а положение нижней конечности затрудняет одевание нижней половины тела, посещение туалета, личную гигиену, сексуальную функцию, сидение и ходьбу. На фоне спастичности нередко возникают мышечные спазмы (судороги), которые сопровождаются болевыми ощущениями и могут нарушать сон, дополнительно снижая качество жизни. При появлении таких спазмов необходимо тщательно изучить их паттерн и попытаться выявить позиционные триггеры, что позволит определить цели для реабилитационных вмешательств и местных инъекций (в том числе ботулотоксина) [8].

#### **Ведение пациентов со спастичностью**

Оказание помощи пациентам с постинсультной спастичностью включает тщательное обследование, обучение пациента и ухаживающих лиц, правильное расположение тела и его частей (позиционирование) в положении лежа и сидя, комплексную реабилитацию на основе согласованных пациентом, его родственниками и междисциплинарной командой целей [26].

### Принципы обследования пациента

При начальном обследовании следует составить перечень имеющихся проблем и всесторонне оценить влияние спастичности на функциональное состояние и жизнедеятельность пациента [21]. При сборе анамнеза пациента специально спрашивают о наличии боли, тугоподвижности суставов, спазмов, клонуса. Отдельно выясняют влияние патологической позы на сон, перемещения, стояние и ходьбу, самообслуживание, досуг. Важно помнить, что лечение спастичности показано не всегда, особенно если улучшение функции маловероятно. Например, при грубом спастическом гемипарезе устранение гипертонуса сгибателей кисти и пальцев целесообразно лишь в тех случаях, когда невозможен уход за кожей ладони. В некоторых случаях спастичность помогает пациенту ходить, стоять или сидеть прямо. Также следует собрать сведения о предшествующем лечении (медикаменты, физическая реабилитация), его эффективности и переносимости. Кроме того, необходимо уделить внимание падениям в анамнезе как главному фактору риска новых падений во время реабилитации в стационаре. В случае падений в прошлом (особенно в течение последнего года) следует исключить переломы и принять необходимые профилактические меры.

При физическом осмотре мы оцениваем состояние кожных покровов, мышц и суставов, объем и болезненность пассивных движений, а также неврологический статус. При ухудшении состояния пациента мы обычно проводим повторную невровизуализацию, чтобы исключить повторный инсульт или гидроцефалию. В случае длительно существующей патологической позы часто бывает сложно определить, активность каких именно мышц и в какой степени способствует ее поддержке. Если в подобных случаях рассматривается лечение ботулотоксином, то для более точной диагностики мы используем углубленное исследование силами физических реабилитологов и игольчатую электронейромиографию. Существует целый ряд состояний, вызывающих дискомфорт и способствующих появлению или увеличению спастичности. К ним относятся пролежни и другие поражения кожи и подкожной клетчатки, уроинфекции, нарушения функции тазовых органов, запоры, длительная иммобилизация, тромбозы глубоких вен и системные инфекции [8, 10].

### Стандартизованная оценка

Стандартизованная оценка до и после лечения играет ключевую роль в исследовании эффективности лечения как в ходе научных исследований, так и в клинической практике. В идеале, оценка должна включать как различные измерения последствий болезни (неврологический дефицит, функциональные нарушения, ограничения жизнедеятельности и степень участия в социальной жизни), так и степень достижения целей [1]. Для оценки

тяжести неврологического дефицита мы используем инсультную шкалу Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale), а для оценки функционального состояния и функций ноги — индекс Бартел, индекс мобильности Ривермид, шкалу равновесия Берга, тест «Встать и идти» и 10-метровый тест ходьбы, а общий исход оцениваем с помощью модифицированной шкалы Ренкина. Для детальной оценки функции руки мы применяем тест для исследования действий руки (Action Research Arm Test (ARAT)) и тест с колышками и 9 отверстиями (Nine-Hole Peg Test).

Для оценки спастичности как неврологического нарушения у пациентов с инсультом обычно используют модифицированную шкалу Эшворта (Modified Ashworth Scale) или шкалу Тардьё (Tardieu Scale), хотя обе имеют существенные недостатки. Так, шкала Тардьё слишком сложна, и ее использование занимает много времени, а шкала Эшворта имеет ограниченную валидность, надежность и чувствительность к изменениям, не дифференцирует спастичность и мягкотканые контрактуры [10, 16]. В своей клинической практике для оценки тяжести спастичности до и после лечения мы пользуемся модифицированной шкалой Эшворта. Кроме того, мы снимаем пациентов на видео, а для исследования объема движений в суставе применяем гониометрию.

### Лечебная тактика

Цель лечения спастичности — ограничение ее неблагоприятного влияния на жизнедеятельность, предотвращение прогрессирования и вторичных осложнений [10]. Прежде чем рассматривать какие-либо медикаментозные вмешательства, необходимо обеспечить адекватное позиционирование (положение головы, туловища и конечностей) [9]. В настоящее время считается общепризнанным, что компенсаторная активация мышц, направленная на уменьшение влияния пареза, способствует повышению общего мышечного тонуса [8]. Реабилитологи ищут компромисс между стремлением пациента быстрее восстановить свою мобильность и важностью сохранить правильный паттерн движений. Большую роль в профилактике и лечении спастичности также играют раннее начало пассивных движений, поддержание максимального объема движений в суставах и растяжение мышц (стретчинг) [24]. Кроме того, полезны аэробные физические упражнения (велотренажер, беговая дорожка), которые укрепляют мышцы туловища и плечевого пояса, обеспечивают необходимую устойчивость при перемещениях, но при этом (в отличие от бытовавших ранее представлений) не увеличивают спастичности [18].

Предпосылкой успешного лечения является хорошее позиционирование пациента в постели как в дневное, так и в ночное время. Необходимо провести специальное обучение сестер правилам по-

зиціонування і переміщення пацієнтів. Наприклад, при довго зберігаючійся зовнішній ротации бедра паретичної ноги збільшується ймовірність захворюваності в тазобедренному сугугаві, котра в наступному буде ускладнювати ходьбу. Якщо ж пацієнта тягнуть за паретичну руку, то збільшується ризик мучительної болю в плечі в майбутньому. Желательне положення пацієнта досягається з допомогою валиків і подушок (рис. 1—4). В основі правильного позиціонування лежить принцип достаточної зовнішньої підтримки, що дозволяє уникнути збільшення м'язового тону. В положенні лежачи створюється підтримка туловища і тазу. В положенні сидіти необхідна адекватна підтримка туловища, голови і шиї. Ми використовуємо крісло з високою спинкою і підголовником, а при необхідності — жорсткий шийний воротник. Крім більшої стійкості і профілактики спастичності, правильне позиціонування сприяє покращенню рухових функцій.

Стояння в течение 30 мин в день сприяє зменшенню спастичності [25]. Протримання в положенні стоя (використовуючи високі ходунки, баланстренажер или стол-вертикалізатор) також сприяє розтягненню ікроножних м'язів і профілактиці розвитку контрактур в голеностопному сугугаві. Особливо велике значення цих процедур після довгої іммобілізації. Наряду з ручним розтягиванням м'язів для збільшення об'єму рухів використовують ортези, шини і гіпсові пов'язки, хоча доказательств ефективності цих ме-

тодов пока недостатньо [27]. У пацієнтів з постінсультною спастичністю особливо перспективною представляється комбінація ортезування з введенням ботулотоксину [5].

### Фармакотерапія

Доказательна база переваг медикаментозного лікування спастичності у пацієнтів після інсульту поки невелика, особливо в аспекті покращення функціональних результатів. В частині основаним для призначення пероральних засобів являються лише думки експертів і клінічний досвід окремих центрів [2].

### Пероральні засоби

Найбільше часто використовуваним пероральним лікарським засобом для лікування спастичності є баклофен. Засіб викликає системну дію, тому показано переважно при генералізованому збільшенні м'язового тону. Механізм дії баклофену не зовсім ясний, але відомо, що це агоніст ГАМК-В рецепторів, котрий угнетає моносинаптичні і полісинаптичні рефлексні реакції на спинальному рівні. У пацієнтів з інсультом лікування баклофеном дозволяє знизити оцінку по шкалі Ешворта, однак впливу на функціональний результат не зареєстровано [8]. Из-за короткого часу напівжиття (3—4 ч) баклофен необхідно приймати 3 рази в добу. Починати лікування слід з малих доз (5 мг 3 рази в добу). Дозу звичайно збільшують поступово (на 5—10 мг в тиждень) до досягнення

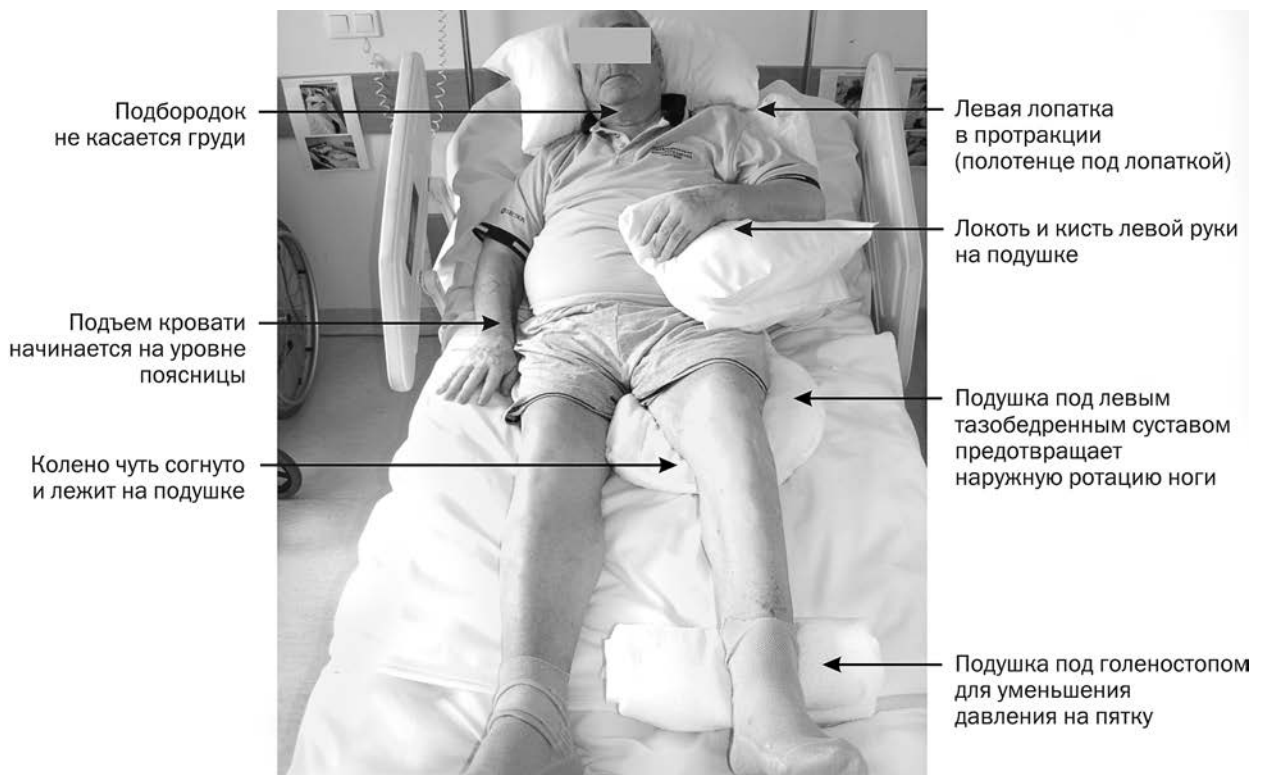


Рис. 1. Правильне позиціонування пацієнта з інсультом в положенні лежачи на спині

необходимого эффекта, однако максимальная суточная доза не должна превышать 120 мг. При приеме баклофена примерно у половины пациентов наблюдаются побочные эффекты, такие как сонливость, общая слабость, парестезии, тошнота, рвота или сухость во рту. Риск побочных эффектов особенно велик у людей пожилого возраста, а также при когнитивных нарушениях и почечной недо-

статочности. При резком прекращении приема баклофена возможен феномен отдачи [10].

Другое популярное пероральное средство — тизанидин — является мощным селективным агонистом  $\alpha_2$ -адренорецепторов, угнетающим рефлекторные реакции на растяжение мышц. Результаты проведенного в 1980-х исследования у пациентов с инсультом свидетельствуют, что при лече-



Рис. 2. Правильное позиционирование пациента с инсультом в положении лежа на боку на стороне пареза

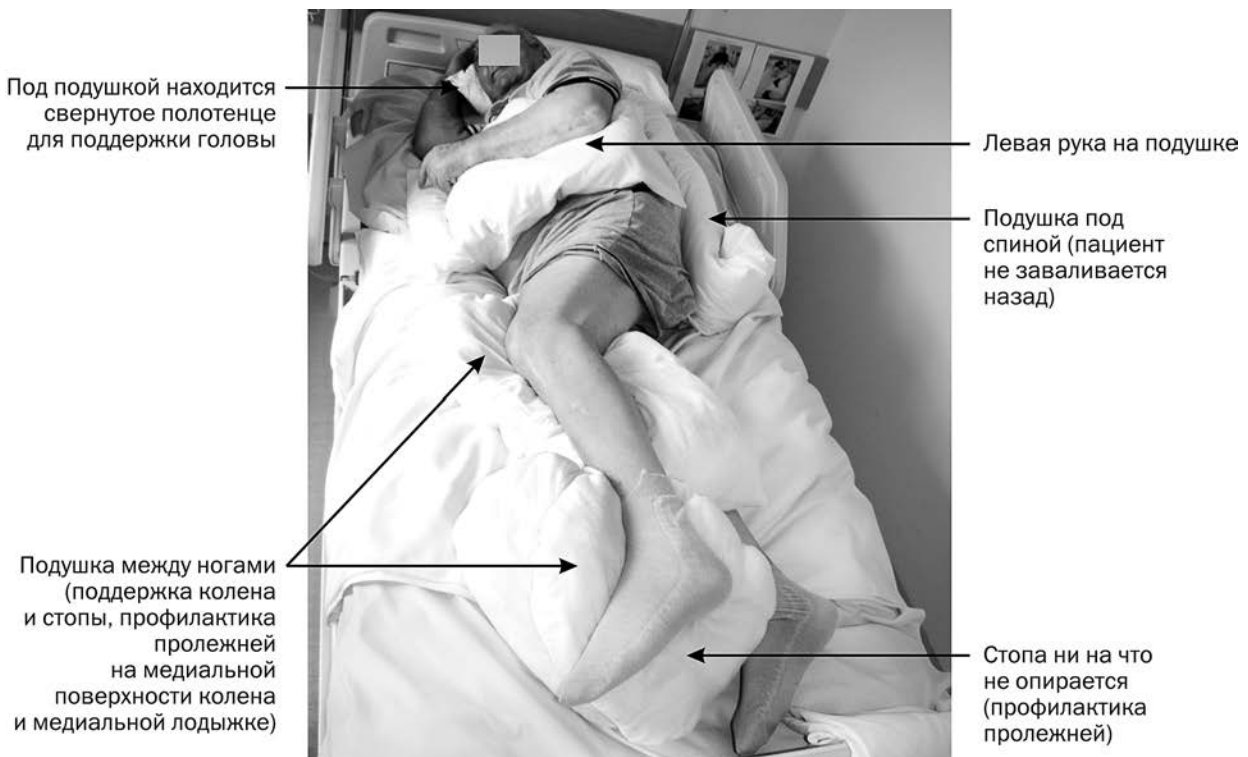


Рис. 3. Правильное позиционирование пациента с инсультом в положении лежа на боку на здоровой стороне

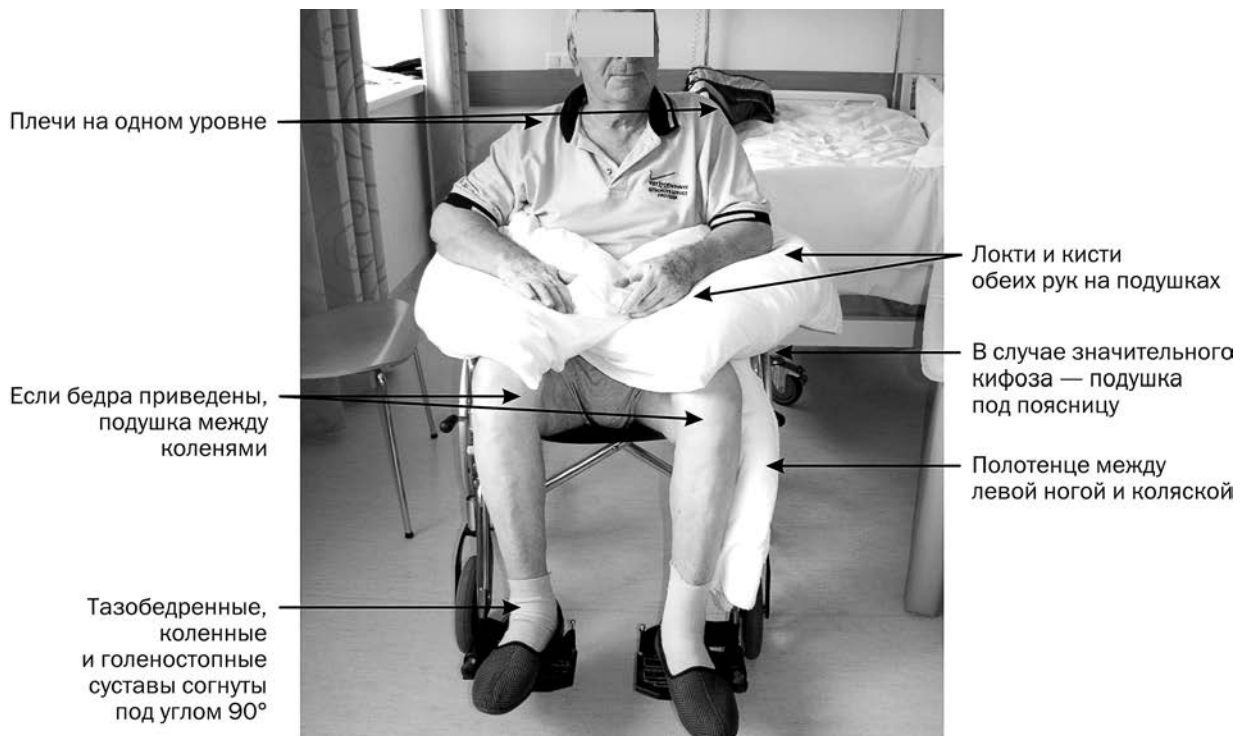


Рис. 4. Правильное позиционирование пациента с инсультом в коляске

нии тизанидином уменьшается мышечный тонус и спазмы, причем величина эффекта сопоставима с таковой баклофена [8]. Побочные эффекты также сходны с такими баклофена. В связи с коротким временем полужизни тизанидин назначают 3—4 раза в день. Начинают лечение с 2 мг на ночь, постепенно увеличивая дозу на 2—4 мг в неделю до достижения необходимого эффекта или максимальной дозы 36 мг/сут. Внезапная отмена тизанидина может вызвать адреналовый криз: чувство страха, внутреннюю дрожь, тахикардию и артериальную гипертензию [10].

Благодаря воздействию на ГАМК-А-рецепторы, бензодиазепины обладают способностью снижать тонус мышц, однако их использование ограничивается побочными эффектами, риском зависимости и неблагоприятным влиянием на нейропластичность. Имеются небольшие исследования, подтверждающие эффективность габапентина и прегабалина, особенно при сочетании спастичности с болевым синдромом [3, 7]. Эти противоэпилептические средства в целом хорошо переносятся. Для снижения риска побочных эффектов лечение габапентином следует начинать с дозы 100—300 мг/сут и медленно повышать дозу до терапевтической (максимальная доза — 3600 мг/сут). Начальная доза прегабалина составляет 75 мг 2 раза в сутки, но, если эффект недостаточен, средство можно титровать до 300 мг 2 раза в сутки. В некоторых странах для лечения боли и спастичности применяют препараты из конопли, однако показания к их использованию ограничиваются грубой спастичностью, устойчивой к другому лечению [2].

#### Местное лечение

Необратимое химическое разрушение нервов посредством локального введения фенола или этанола практически утратило свое значение. В настоящее время для местного лечения спастичности, как правило, используют ботулотоксин — мощный нейротоксин, производимый *Clostridium botulinum*. Из 7 описанных подтипов ботулотоксина в медицинских целях применяют два — А и В [2]. Из имеющихся на мировом рынке препаратов ботулотоксина типа А в Украине доступны только два — Диспорт (Ипсен Фарма) и Ботокс (Аллерган).

Ботулотоксин блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных соединениях, вызывая преходящий вялый паралич мышцы. Побочные эффекты при лечении ботулотоксином, связанные с его антихолинергическим действием, включают раздражающее действие в месте введения, легкие нарушения глотания и, в редких случаях, генерализованную мышечную слабость. Для снижения риска побочных эффектов следует четко соблюдать рекомендованный режим дозирования (индивидуальный для каждого из препаратов ботулотоксина) и не допускать попадания раствора ботулотоксина в кровеносный сосуд. Побочные эффекты обычно являются нетяжелыми и быстро проходят. Действие ботулотоксина сохраняется в течение 3—4 мес, после чего может потребоваться повторное введение. Поскольку ботулотоксин лишен таких неблагоприятных эффектов, как седация или нарушение когнитивных функций, мы отдаем ему предпочтение при лечении пациентов с фокальной постинсультной спастичностью.

Схема введення ботулотоксину залежить від локалізації та тяжкості спастического гіпертонуса, результатів міждисциплінарного обстеження та цілей лікування. Места ін'єкцій визначають на основі топографічної анатомії, шляхом пальпації або з допомогою додаткових досліджень (електроміографія, ультразвук) [13]. Який з цих методів переважніший, поки невідомо.

Існують надійні докази того, що ботулотоксин знижує тонус м'язів у пацієнтів після інсульту, однак свідчень про переваги лікування в відношенні функціонального результату поки недостатньо [4]. В недавньому закінченому клінічному дослідженні BoTULS продемонстровано, що після постінсультної спастичності лікування ботулотоксином дозволяє значимо знизити оцінку за шкалою Ешворта, полегчає одягання та догляд за рукою, але не покращує функції верхньої кінцівки [22]. Разом з тим, автори недавнього метааналізу дійшли до висновку про те, що лікування ботулотоксином помірно покращує функцію руки у пацієнтів після інсульту [6]. Дані про позитивний вплив лікування ботулотоксином на функцію нижньої кінцівки та ходьбу також незначущі, хоча результати 4 невеликих досліджень свідчать про деякі переваги втручання [15]. На жаль, проведені дослідження були невеликими, мали суттєві методологічні обмеження та помітно відрізнялися від сучасної клінічної практики, що не дозволяє зробити однозначні висновки про місце ботулотоксину в лікуванні пацієнтів після інсульту. Очікуються результати нового систематичного огляду досліджень ботулотоксину при постінсультній спастичності [14]. В нашій практиці ми обговорюємо з пацієнтами потенційні переваги введення ботулотоксину в контексті цілей лікування та в разі отримання інформованого згоди проводимо лікування.

За останні 3 роки в нашому Інсультному центрі лікування ботулотоксином при постінсультній

спастичності проведено 38 разів, з яких 28 — вперше та 10 — повторно. В 24 (60%) випадках ін'єкції виконували в м'язи руки, в 14 — в м'язи ноги. При оцінці за допомогою шкали Ешворта перед ін'єкціями у 1% пацієнтів спастичність була оцінена в 2 бали, у 86% — в 3 бали та у 13% — в 4 бали. Зниження оцінки за шкалою Ешворта на 1 бал документовано у 94% досліджуваних, однак лише в 75% випадків це супроводжувалося покращенням функції кінцівки. Таким чином, місцеве лікування постінсультної спастичності на фоні інтенсивної реабілітації в стаціонарі може бути ефективним навіть при важких порушеннях.

## Висновки

Спастичність як клінічне проявлення ураження центрального мотонейрона часто зустрічається після інсульту та надає небагаточисне вплив на повсякденну життєдіяльність та якість життя пацієнтів. Без лікування спастичність може призводити до значущого дискомфорту, обмеженню мобільності та збільшенню потреби в сторонній допомозі. Ведущу роль в профілактиці та лікуванні спастичності у пацієнтів після інсульту грають фізичні заходи: правильне положення (позиціонування), усунення провокуючих факторів та рання комплексна реабілітація. Переваги яких-небудь лікарських засобів поки не підтверджені результатами контролюваних клінічних досліджень, однак накопичується все більше доказів того, що введення ботулотоксину типу А не тільки усуває гіпертонус м'язів, але й може покращувати функцію верхньої та нижньої кінцівки. Сучасний підхід до лікування спастичності передбачає участь команди спеціалістів та комбінацію медикаментозних та реабілітаційних втручань. Наш досвід підтверджує ефективність активного міждисциплінарного підходу.

## Література

1. Ashford S., Turner-Stokes L. Goal attainment for spasticity management using botulinum toxin // *Physiother. Res. Int.* — 2006. — Vol. 11. — P. 24—34.
2. Bakheit A. M. The pharmacological management of post-stroke muscle spasticity // *Drugs Aging.* — 2012. — Vol. 29 (12). — P. 941—947.
3. Bradley L. J., Kirker S. G. Pregabalin in the treatment of spasticity: a retrospective case series // *Disabil. Rehabil.* — 2007. — Vol. 11. — P. 1—3.
4. Demetrios M., Khan F., Turner-Stokes L. et al. Multidisciplinary rehabilitation following botulinum toxin and other focal intramuscular treatment for post-stroke spasticity // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2013. — 6. — CD009689.
5. Farina S., Migliorini C., Gandolfi M. et al. Combined effects of botulinum toxin and casting treatments on lower limb spasticity after stroke // *Funct. Neurol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 87—91.
6. Foley N., Pereira S., Salter K. et al. Treatment with botulinum toxin improves upper-extremity function post stroke: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2013. — Vol. 94 (5). — P. 977—989.
7. Formica A., Verger K., Sol J. M., Morralla C. Gabapentin for spasticity: a randomised, double-blind placebo controlled trial // *Med. Clin. (Barc.)* — 2005. — Vol. 124. — P. 81—85.
8. Graham L. A. Management of spasticity revisited // *Age Ageing.* — 2013. — Vol. 42 (4). — P. 435—441.
9. Herman J. H., Lange M. L. Seating and positioning to manage spasticity after brain injury // *Neuro Rehabil.* — 1999. — Vol. 12. — P. 105—117.

10. Kheder A., Nair K. P. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management // *Pract. Neurol.* — 2012. — Vol. 12 (5). — P. 289—298.
11. Kwah L., Harvey L., Diag J., Herbert R. Half of adults who present to hospital with stroke develop at least one contracture within 6 months: an observational study // *J. Physiotherapy.* — 2012. — Vol. 58. — P. 41—47.
12. Lance J. W. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg lecture // *Neurology.* — 1980. — Vol. 30. — P. 1303—1313.
13. Lapatki B., van Dijk J., van de Warrenburg B., Zwarts M. Botulinum toxin has an increased effect when targeted towards the muscle's endplate zone: a high-density surface EMG guided study // *Clin Neurophysiol.* — 2011. — Vol. 122. — P. 1611—1616.
14. Lyons B. E., Moore P., Bhakta B. B. et al. Botulinum toxin for adult spasticity after stroke or non-progressive brain lesion (Protocol) // *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 6. — CD002926.
15. McIntyre A., Lee T., Janzen S. et al. Systematic review of the effectiveness of pharmacological interventions in the treatment of spasticity of the hemiparetic lower extremity more than six months post stroke // *Top Stroke Rehabil.* — 2012. — Vol. 19(6). — P. 479—490.
16. Mehrholz J., Wagner K., Meissner D. et al. Reliability of the modified Tardieu scale and the modified Ashworth scale in adult patients with severe brain injury: a comparison study // *Clin. Rehabil.* — 2005. — Vol. 19. — P. 751—759.
17. Narici M., Maffulli N., Maganaris C. Ageing of human muscles and tendons // *Disabil Rehabil.* — 2008. — Vol. 30. — P. 1548—1554.
18. Pak S., Patten C. Strengthening to promote functional recovery post stroke: an evidence based review // *Top Stroke Rehabil.* — 2008. — Vol. 15. — P. 177—199.
19. Pandyan A. D., Cameron M., Powell J. et al. Contractures in the wrist post-stroke: a pilot study of its time course development and its association with upper limb recovery // *Clin Rehabil.* — 2003. — Vol. 17. — P. 88—95.
20. Pandyan A. D., Gregoric M., Barnes M. P. et al. Spasticity: clinical perception, neurological realities and meaningful measurement // *Disabil. Rehabil.* — 2005. — Vol. 27. — P. 2—6.
21. Royal College of Physicians, British Society of Rehabilitation Medicine, Chartered Society of Physiotherapy, Association of Chartered Physiotherapists Interested in Neurology. Spasticity in adults: management using botulinum toxin // *National Guidelines London: RCP, 2009.*
22. Shaw L., Price C., van Wijck F. M. et al. Botulinum toxin for the upper limb after stroke (BoTULS) trial: effect on impairment, activity limitation and pain // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42. — P. 1371—1379.
23. Sheehan G. The pathophysiology of spasticity // *Eur. J. Neurol.* — 2002. — Vol. 9 (S1). — P. 3—9.
24. Smania N., Picelli A., Munari D. et al. Rehabilitation procedures in the management of spasticity // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* — 2010. — Vol. 46. — P. 423—438.
25. Stevenson V. L. Spasticity management // *Clin. Rehabil.* — 2010. — Vol. 24. — P. 293—304.
26. Turner Stokes L., Ashford S. Serial injection of botulinum toxin for muscle imbalance due to regional spasticity in the upper limb // *Disabil. Rehabil.* — 2007. — Vol. 29. — P. 1806—1812.
27. Tyson S., Kent R. The effect of upper limb orthotics after stroke: a systematic review // *NeuroRehabilitation.* — 2011. — Vol. 28. — P. 29—36.
28. Watkins C. L., Leathley M. J., Gregson J. M. et al. Prevalence of spasticity post-stroke // *Clin. Rehabil.* — 2002. — Vol. 16. — P. 515—522.

Ю. В. ФЛОМІН, І. Р. ГАВРИЛІВ, М. В. ГУЛЯЄВА, Н. І. ПІОНТКІВСЬКА

Інсультний центр, МЦ «Універсальна клініка „Оберіг“», Київ  
Харківська медична академія післядипломної освіти

## Профілактика і лікування спастичності у пацієнтів після інсульту: сучасний міждисциплінарний підхід і досвід одного центру

Спастичність як один із компонентів синдрому ураження центрального мотонейрона часто трапляється у пацієнтів після інсульту і несприятливо впливає на їх повсякденну життєдіяльність. Без лікування спастичність може спричинити значний дискомфорт і призвести до знерухомлення. В основі сучасної тактики лікувальних заходів лежить командна робота і формулювання цілей. Ключову роль відіграє профілактика спастичності за допомогою надання тілу пацієнта правильного положення у спокої (позиціонування) і раннього початку комплексної фізичної реабілітації. У лікуванні спастичності застосовують комбінацію медикаментозних та немедикаментозних втручань. При фокальній спастичності, яка заважає виконанню рухів, супроводжується болем або ускладнює догляд, найпоширенішим терапевтичним підходом є ін'єкції ботулотоксину в гіперактивні м'язи. Досвід лікування пацієнтів з постінсультною спастичністю в нашому центрі свідчить про ефективність міждисциплінарного підходу до реабілітації.

**Ключові слова:** інсульт, спастичність, фізична реабілітація, міждисциплінарний підхід, ботулотоксин.

Yu. V. FLOMIN, I. R. GAVRYLIV, M. V. GULIAEVA, N. I. PIONTKIVSKA

Stroke center, «Universal clinic „Oberig“», Kyiv  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

## Spasticity prophylaxis and treatment for post-stroke patients: modern interdisciplinary approach and experience of the center

Spasticity, as one of the central motoneuron damage syndrome component, often occurs in post-stroke patients and affects their everyday activity. Without treatment spasticity can cause significant discomfort and immobility. The main medical tactics approaches include team work and objectives setting. Spasticity preventive measures are key factors of medical tactics: patient's body right positioning at rest and early introduction of complex physical rehabilitation. The combination of drug-induced and not drug-induced therapy is applied. The injection of botulin toxin into overactive muscles is widely used for focal spasticity which affects movements, is accompanied with pain or complicates care. Treatment experience of patients with post-stroke spasticity evidences the efficacy of interdisciplinary rehabilitation approach.

**Key words:** stroke, spasticity, physical rehabilitation, interdisciplinary approach, botulin toxin. □



И. Д. АВАШАВИЛИ, В. В. МОРОЗ, Ю. А. ЗОЗУЛЯ

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины»,  
Київ

## Профилактика и хирургическое лечение острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу

**Цель** — улучшить диагностику и результаты хирургического лечения больных со стенотическим поражением проксимального отдела внутренней сонной артерии.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов хирургического лечения 124 пациентов со стенотическими поражениями проксимального отдела внутренней сонной артерии. Пациентов распределили на две группы в зависимости от метода лечения. В группе каротидной эндартерэктомии (КЭ) выполнено 31 операцию у 30 больных, в группе каротидной ангиопластики со стентированием (КАС) — 104 операции с церебральной протекцией у 94 больных. Для диагностики поражения брахиоцефальных артерий основными методами были ультразвуковая доплерография с дуплексным сканированием и церебральная ангиография.

**Результаты.** Установлена одинаковая профилактическая и лечебная эффективность методов КЭ и КАС у больных со стенозами сонных артерий в сроки наблюдения до 36 мес.

**Выводы.** У пациентов со стенозом сонных артерий 60—99%, которые прооперированы после острого нарушения мозгового кровообращения, КЭ и КАС улучшают неврологический статус, качество жизни и когнитивные функции.

**Ключевые слова:** каротидная эндартерэктомия, каротидная ангиопластика со стентированием.

Профилактика и лечение острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу являются одной из актуальных задач клинической неврологии и нейрохирургии [1, 3]. В структуре мозгового инсульта ишемические нарушения мозгового кровообращения занимают лидирующее положение, так как они значительно чаще встречаются, чем геморрагические. В развитых странах мира их соотношение составляет 7 : 1, в Украине — 3,6 : 1,0. В нашей стране вследствие инсульта ежегодно умирают около 45 тыс. человек, или 92,2 на 100 тыс. населения. Этот показатель почти в 2 раза выше, чем в развитых странах Европы [1].

Для профилактики ишемического инсульта каротидную эндартерэктомию (КЭ) применяют с 1954 г. [4], а каротидную ангиопластику со стентированием (КАС) — со середины 1980-х [2]. Перспективные рандомизированные мультицентровые ис-

следования NASCET, ECST и ACAS [1, 2, 4] продемонстрировали долговременную эффективность КЭ по сравнению с консервативной терапией у симптомных и асимптомных пациентов при выраженном стенозе сонных артерий. Благодаря этому КЭ стала операцией выбора при условии соблюдения стандартов, разработанных Stroke Council и American Heart Association в 1989 г. [4].

В сравнительных исследованиях КАС и КЭ первые эндоваскулярные вмешательства на сонных артериях (СА) с использованием стентов и систем защиты были проведены у пациентов с высоким риском хирургического лечения. Они продемонстрировали преимущество КАС перед открытой операцией [3]. Однако при лечении симптомных пациентов лучшие результаты получены при использовании КЭ [2]. Ряд исследователей установили, что при КАС также имеются факторы риска [4].

Проведение исследований по выявлению и изучению факторов риска для каждого из указанных

© И. Д. Авазашвілі, В. В. Мороз, Ю. А. Зозуля, 2014

методов и формирование на основании полученных данных современной тактики хирургического лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения у больных со стенозами СА является актуальным.

**Цель работы** — улучшить диагностику и результаты хирургического лечения больных со стенозом сонной артерии.

### Материалы и методы

В период с октября 2008 г. по ноябрь 2012 г. в отделении неотложной сосудистой нейрохирургии Института нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова прошли лечение 124 пациента со стенозом сонной артерии. Пациенты были распределены на две основные группы в зависимости от метода лечения. В группе КЭ выполнена 31 операция у 30 больных, в группе КАС — 104 операции с церебральной протекцией у 94 больных.

Все пациенты перед операцией были осмотрены неврологом, терапевтом, нейроофтальмологом, отоневрологом и анестезиологом.

Объем диагностики больных включал: сбор анамнеза, клинический осмотр (пальпация, аускультация, тонометрия, изучение неврологического статуса), лабораторные методы (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), ЭКГ, а также комплекс инструментальных методов исследований — ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) с дуплексным сканированием, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), магнитно-резонансную ангиографию (МРА), селективную церебральную ангиографию (ЦАГ). Для диагностики поражения брахиоцефальных артерий основными методами были УЗДГ с дуплексным сканированием и ЦАГ. Комбинация этих методов позволила полноценно оценить состояние экстракраниальных артерий с определением типа атеросклеротической бляшки (АСБ) и выявить аномалии интракраниальных артерий и наличие патологических очагов в головном мозге.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Наличие стеноза СА более 60 % в сочетании с:
  - перенесенными ранее транзиторными ишемическими атаками;
  - дисциркуляторной энцефалопатией;
  - перенесенным ранее ишемическим инсультом;
  - наличием эмболоопасной АСБ.
- Наличие стеноза СА более 70 % при отсутствии клинических проявлений хронической сосудистой недостаточности (ХНМН).

При клиническом осмотре пациентов обращали внимание на наличие или отсутствие пульсации в проекциях общих сонных артерий (ОСА) и шумовой симптоматики. При этом мы учитывали, что отсутствие систолического шума не исключает поражение СА.

В обеих группах у пациентов с сочетанием высокого кардиоваскулярного риска (стенокардия, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование (АКШ) или коронароангиопластика в анамнезе) и высокого цереброваскулярного риска (контралатеральная окклюзия, эмболоопасная бляшка, перенесенный ранее инсульт) вопрос относительно применения КАС или КЭ и этапности реваскуляризации каротидного и коронарного бассейна решался консилиумом в составе нейрососудистого хирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга, терапевта, невролога и анестезиолога.

У 30 пациентов выполнено 31 первичную операцию КЭ по классической методике (рис. 1). У 1 пациента проведена двусторонняя поэтапная КЭ. Все операции выполнены под общим обезболиванием в условиях тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких.

Наложены сосудистые зажимы на ОСА, внутреннюю сонную артерию (ВСА), наружную сонную артерию. Визуализирована и удалена атероматозная бляшка, проведена эндартерэктомия в условиях удовлетворительного ретроградного кровотока по правой ВСА (рис. 2). Средняя длительность блокировки кровотока — 17—24 мин.

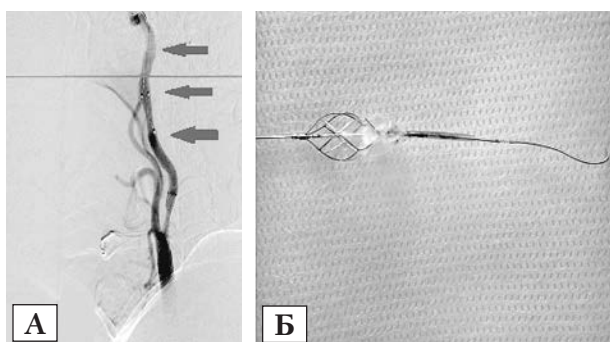
В группе КЭ в ближайший послеоперационный период пациенты получали Фраксипарин или Клексан в соответствующих дозировках, с переходом на прием непрямых антикоагулянтов или антиагрегантов, начиная с 5—6-х суток под контролем показателей коагулограммы. В дальнейшем (через



Рис. 1. Этап выделения и взятия на держалки-турникеты сонных артерий



Рис. 2. Удаление атероматозной бляшки



**Рис. 3.** Операція ангиопластики со стентированием ВСА с применением системы противэмболической защиты: А — установка защитного устройства; Б — содержимое фильтра церебральной протекции

3—6 мес) пациентов переводили на прием антиагрегантов. При дислипидемии назначали статины.

Во второй группе у 10 пациентов выполнено двустороннее поэтапное стентирование. С целью профилактики тромботических осложнений на протяжении 3—5 суток все пациенты получали Плавикс (75 мг) и ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут).

Основные этапы операции стентирования ВСА:

1. Пункция артерии доступа и введение интрадьюсера.
2. Катетеризация ветвей дуги аорты.
3. Ангиография экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга.
4. Ангиометрия по данным ангиографии.
5. Подбор размера стента, защитного устройства и диаметра баллонного катетера.
6. Проведение и установка защитного устройства (рис. 3).
7. Выполнение баллонной ангиопластики и/или стентирования.
8. Удаление защитного устройства.
9. Выполнение контрольной ангиографии.

Некоторые этапы продемонстрированы на рис. 4.

После вмешательства всем больным 2-й группы выполняли контрольную ЦАГ области бифуркации СА и интракраниальных сосудов, по меньшей мере, в двух ортогональных проекциях. Расчет степени стеноза до и после ангиопластики и стентирования проводили ангиографическим методом Common Carotid (CC).

Оценку неврологического статуса осуществлял невролог методом динамического наблюдения до, во время и после процедуры.

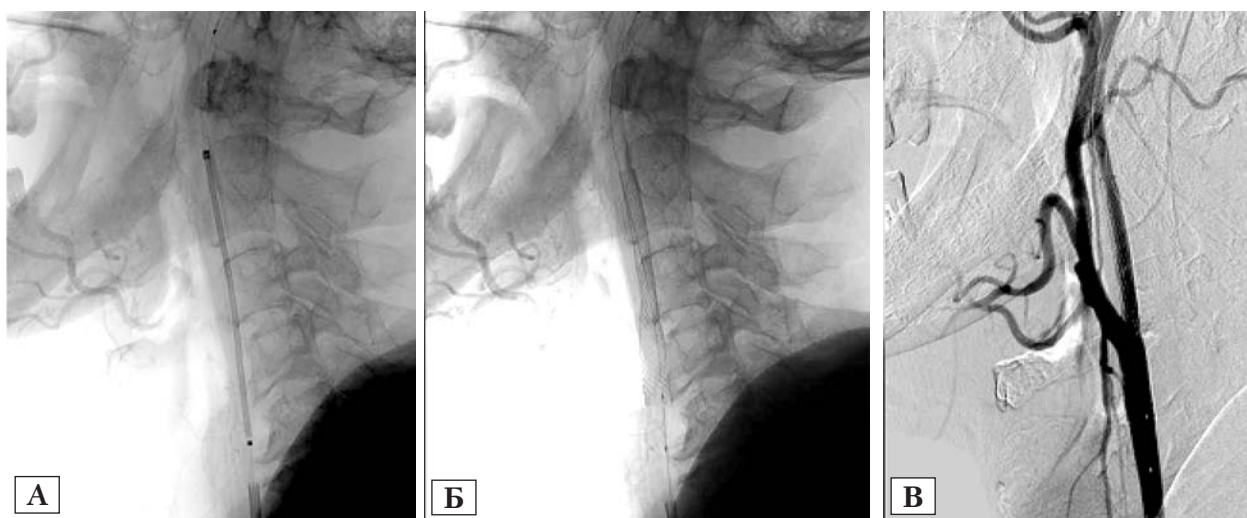
### Результаты и обсуждение

При анализе результатов КЭ и КАС в отдаленный послеоперационный период (через 12 мес) выявлено, что у 3 больных имела место симптоматика острого нарушения мозгового кровообращения, классифицированного в дальнейшем как 1 (3,2%) инсульт и 2 (6,4%) транзиторных ишемических атаки в неоперированных сосудистых бассейнах. Ипсилатеральных нарушений мозгового кровообращения в периоперационный период, случаев острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда не отмечено.

Полученные данные свидетельствовали об одинаковой профилактической и лечебной эффективности методов каротидной эндартерэктомии и каротидного стентирования у больных со стенозами СА при сроках наблюдения до 36 мес. Отмечено, что количество осложнений зависит от частоты отрицательных событий в периоперационный и ранний послеоперационный период, поэтому при выборе хирургического метода лечения таких больных следует исходить из оценки возможного риска осложнений в упомянутые периоды.

### Выводы

Хирургическая реваскуляризация головного мозга, выполненная в сроки от 1 до 6 мес после



**Рис. 4.** Этапы операции стентирования: А — подведение стента к сегменту бифуркации ВСА; Б — расправление и установка стента; В — контрольная ЦАГ: удаление защитного устройства

перенесеного ішемічного інсульту, являється оптимальним способом досягнення кращого клінічного ефекта і підвищення якості життя в ранні терміни після реконструкції сонних артерій.

КЕ і КАС покращують неврологічний статус, якість життя і когнітивні функції у пацієн-

тов со стенозом СА 60—99 %, які оперировані після ОНМК.

КЕ і КАС являються ефективними методами профілактики і лікування порушень мозгового кровообігу у хворих со стенозами СА, а результати лікування в термін 36 міс достовірно не відрізняються ( $p > 0,05$ ).

## Література

1. Цимейко О. А., Авазашвілі І. Д. Сучасні методи профілактики і лікування ішемічних інсультів при стенозах сонних артерій // *Вісник неврології (Матеріали XIV Міжнарод. конф. 18—20 апр. 2012, г. Судак) / Під ред. С. М. Кузнецової.* — К., 2012. — С. 116—118.
2. Davis S. M., Donnan G. A. Carotid-artery stenting in stroke prevention // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363, N 1. — P. 80—82.
3. Jin S. C., Kwon O. K., Oh C. W. et al. A technical strategy for carotid artery stenting: suboptimal pre-stent balloon angioplasty without post-stenting balloon dilatation // *Neurosurgery.* — 2010. — Vol. 67, N 5. — P. 1438—1442.
4. McCabe D. J., Pereira A. C., Clifton A. et al. Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36, N 2. — P. 281—286.

І. Д. АВАЗАШВІЛІ, В. В. МОРОЗ, Ю. А. ЗОЗУЛЯ

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

## Профілактика і хірургічне лікування гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом

**Мета** — поліпшити діагностику та результати хірургічного лікування хворих зі стенотичними ураженнями проксимального відділу внутрішньої сонної артерії.

**Матеріали і методи.** Проведено аналіз результатів хірургічного лікування 124 пацієнтів зі стенотичними ураженнями проксимальних відділів внутрішньої сонної артерії. Пацієнтів розподілили на дві групи залежно від методу лікування. У групі каротидної ендартеректомії (КЕ) виконано 31 операцію у 30 хворих, у групі каротидної ангіопластики зі стентуванням (КАС) — 104 операції з церебральною протекцією у 94 хворих. Для діагностики ураження брахіоцефальних артерій основними методами були ультразвукова доплерографія з дуплексним скануванням і церебральна ангіографія.

**Результати.** Встановлено однакову профілактичну та лікувальну ефективність методів КЕ та КАС у хворих зі стенозом сонної артерії у строки спостереження до 36 міс.

**Висновки.** У пацієнтів зі стенозом сонної артерії 60—99 %, прооперованих після гострого порушення мозкового кровообігу, КЕ та КАС поліпшують неврологічний статус, якість життя і когнітивні функції.

**Ключові слова:** каротидна ендартеректомія, каротидна ангіопластика зі стентуванням.

I. D. AVAZASHVILI, V. V. MOROZ, Yu. A. ZOZULIA

SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

## Prevention and surgical treatment of acute stroke ischemic type

**Objective** — improved diagnosis and results of surgical treatment of patients with stenotic lesions of the proximal internal carotid artery.

**Methods and subjects.** The analysis of surgical treatment of 124 patients with stenotic lesions of the proximal internal carotid artery was carried out. Patients were divided into two main groups according to the method of treatment. 31 operation were performed for 30 patients with carotid endarterectomy (CEA), 104 operations with cerebral patronage were performed for 94 patients in the group of carotid angioplasty with stenting (CAS). For the diagnosis of lesions of the brachiocephalic arteries the main diagnostic methods such as ultrasound dopplerography (ultrasonography) with duplex scanning and cerebral angiography were used.

**Results.** The results obtained in our study data show the same effectiveness of preventive and curative methods of carotid endarterectomy and carotid stenting in patients with carotid stenosis in the long term with a term up to 36 months of observation.

**Conclusions.** In patients with 60—99% stenosis who underwent surgery after a stroke, CEA and CAS improves neurological status, quality of life and cognitive function.

**Key words:** carotid endarterectomy, carotid angioplasty and stenting.



I. M. ПОЯСНИК

Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр

## Венозна енцефалопатія у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень

Висвітлено проблему цереброваскулярної патології. Описано патогенетичні механізми розвитку та подано характеристику клінічної картини венозної енцефалопатії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. Наведено власні результати клініко-неврологічного обстеження хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень різних стадій.

**Ключові слова:** венозна енцефалопатія, хронічне обструктивне захворювання легень, патогенез, клінічні вияви.

**Х**ронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — одне з найпоширеніших захворювань легень і одна з провідних причин смертності у світі, що пояснює економічну та соціальну значущість цієї патології. Летальність унаслідок ХОЗЛ продовжує збільшуватися як у розвинених країнах, так і в тих, які розвиваються. В Україні смертність від ХОЗЛ становить 86,3 випадку на 100 тис. населення [6].

Згідно з керівництвом Глобальної ініціативи з обструктивного захворювання легень (GOLD, 2011) ХОЗЛ — це захворювання, якому можна запобігти, воно піддається лікуванню, характеризується персистентним обмеженням повітропровідних шляхів, зазвичай прогресує і асоціюється з запальною відповіддю легень на шкідливі частинки або газу. Загострення та супутні захворювання посилюють загальну тяжкість стану в окремих пацієнтів [21].

У похилому та старечому віці відбуваються морфологічно-функціональні зміни — знижується ефективність вентиляції, скорочуються резерви дихання, погіршується біомеханіка дихання [11] порушується бронхіальна прохідність, знижується еластичність легеневої тканини, утворюються місцеві ате-

лектази, зменшується поверхня функціонально активної легеневої тканини, розвивається дискоординація вентиляції і кровотоку в легенях. Ці зміни зумовлюють зниження дифузійної здатності і порушення рівномірності вентиляції легень у людей похилого віку [9, 24]. Своєю чергою вікове зниження дифузійної здатності та порушення рівномірності вентиляції легень погіршують стан легеневого газообміну і призводять до розвитку артеріальної гіпоксемії у людей похилого віку вже при диханні атмосферним повітрям [7]. Через особливості кривої дисоціації оксигемоглобіну при високих значеннях  $pO_2$  в альвеолах, які надмірно вентилюються, насичення артеріальної крові киснем підвищується, а при низьких значеннях у ділянках гіповентиляції спостерігається значне недонасичення крові киснем, що відбивається на кисневому насиченні і тиску кисню в змішаній артеріальній крові, яка відтікає від легень [2].

Обмеження прохідності дихальних шляхів зазвичай прогресує і асоціюється із запальною відповіддю легень на шкідливі частинки чи газу, які потрапляють в організм переважно внаслідок куріння. Окрім ураження легеневої системи, ХОЗЛ призводить до розвитку виражених позалегенових системних ефектів, супутньої патології, яка зна-

© I. M. Поясник, 2014

чною мірою обтяжує його перебіг. Характерними є системні порушення (кахексія з втратою жирової і м'язової маси, дистрофія скелетної мускулатури та її слабкість, остеопороз, анемія, депресія, серцево-судинні захворювання), які потрібно враховувати при клінічному веденні пацієнтів [22].

За наявних вентиляційно-перфузійних порушень виникають певні зміни в судинах малого кола кровообігу, формуються передумови для підвищення рівня тиску в легеневій артерії, в результаті чого розвивається легенева гіпертензія. Таким чином, при ХОЗЛ виникають множинні патологічні зміни, формується гіпоксія. При цьому порушується скоординована робота органів, підвищується рівень метаболічних процесів, насамперед потерпає головний мозок [44]. Вважається, що в патогенезі ураження нервової системи при ХОЗЛ провідну роль відіграє дія гіпоксемії та гіперкапнії, які виникають унаслідок постійного погіршення вентиляції [10].

Відомо, що центральна нервова система раніше за інші органи і тканини реагує навіть на незначну кисневу недостатність. Гіпоксія рано виявляється не лише розладом функції, а й порушенням будови різних клітин мозку (нейрони, глія) та синаптичних структур. У відповідь на кисневе голодування активуються різні компенсаторні механізми, проте за вираженої гіпоксії їх дія відносно нетривала. У головному мозку розвиваються глибокі порушення обміну речовин, виникають набряк, венозний застій і дисциркуляція [4].

Для кращого розуміння неврологічних розладів при ХОЗЛ неврологів важливо знати особливості будови венозної системи головного мозку, її функціонування, патологічних змін.

На відміну від схеми кровопостачання більшості органів розташування вен головного мозку не повністю копіює хід артерій. Венозна система головного мозку слугує не лише для відтоку венозної крові, а і для всмоктування ліквору. Резорбція ліквору здійснюється крізь пахіонові грануляції у венозні синуси головного мозку, тобто від нормального стану і функціонування венозної системи безпосередньо залежить внутрішньочерепний тиск та вірогідність розвитку набряку головного мозку.

У венозній системі головного мозку виділяють кілька рівнів: поверхневі та глибокі вени, синуси твердої мозкової оболонки, вени-випускники, сплетення основи черепа. Оскільки система анастомозів значно розвинена, до неї також належать вени склепіння черепа та обличчя, хребта. Через поверхневі мозкові вени кров відводиться від кори і тих відділів білої речовини, які розташовані на невеликій відстані від неї. Більшість цих вен проходять крізь м'яку і тверду мозкові оболонки та впадають у великі вени або синуси: поперечний, кавернозні, прямий, кам'янисті, верхній сагітальний, у базальне сплетення. Важливе значення мають міжвенозні і міжсинусні анастомози на по-

верхні півкуль мозку. За допомогою системи глибоких мозкових вен здійснюється відтік крові від глибоко розташованих структур головного мозку.

З анатомічної точки зору в цій системі розрізняють короткі і довгі вени. По коротких венах кров відтікає від ядерних утворень мозку та вузьких прошарків білої речовини (внутрішньої капсули), по довгих — від глибоко розташованих ділянок білої речовини і стріатума. Головним колектором вен цієї системи є велика мозкова вена Галена. По ній венозна кров відтікає в прямий синус. Деякі глибокі вени топографо-анатомічно співвідносяться з мозковими артеріями. На основі черепа вени утворюють коло Розенталя, аналогічне артеріальному колу Вілізія. Середня мозкова вена співвідноситься із середньою мозковою артерією. Глибокі мозкові вени пов'язані анастомозами з іншими відділами інтракраніального венозного русла. Це має велике значення для компенсації венозного відтоку при розвитку патологічних процесів, які призводять до порушення прохідності вен. Синуси твердої мозкової оболонки є колекторами для венозної крові мозку та його оболонок. У них впадають вени мозку і диплоїтичні вени черепа. У гирлі вен розташовуються півмісяцеві стулки, які виконують функцію клапанів. Вони можуть змінювати напрям току крові, закриваючи венозні гирла, і запобігають переповненню синусів кров'ю. Таку саму функцію виконують трабекули — еластичні перекладки між стінками синуса. Диплоїтичні вени розташовані у внутрішніх каналах склепіння черепа. Вони забезпечують дренаж крові з кісткової тканини, в них немає клапанів. Ці вени сполучаються з венами м'яких тканин черепа, мозковими венозними синусами, менінгеальними венами. Відтік крові спрямований до основи черепа, в синуси і яремну вену. Вени-випускники (венозні емісарії) проходять усередині кісток склепіння і основи черепа, сполучаючи диплоїтичні вени з венозними синусами і венами м'яких тканин голови. Вени склепіння черепа і обличчя також беруть участь у забезпеченні інтракраніального венозного відтоку. Виявлено анастомози цих вен з диплоїтичними венами та венами-випускниками. Більшість цих анастомозів розташовані в ділянці соскоподібно-тім'яного кісткового шва основи соскоподібного відростка скроневої кістки і в парасагітальній зоні [20].

Об'єм венозного русла перевищує об'єм артеріального. Більшість вен головного мозку мають висхідний напрям, кров рухається по них проти сили тяжіння. Така будова забезпечує можливість відтоку крові за будь-яких положень голови. Просуванню крові у різних напрямках також сприяє велика кількість лакун у синусі, розширення середньої частини верхнього сагітального синуса. Важливу роль у забезпеченні венозного відтоку відіграє кавернозний синус із розташованою в ньому внутрішньою сонною артерією і крайовий або атланта-

потиличний синус із хребтовою артерією, що пульсує в ньому. Окрім цього, на вени мозку впливає дихання: вони дещо спадаються при вдиху і розширюються при видиху. При порушенні носового дихання утруднюється відтік крові, що може спричинити тромбоутворення. Для венозного кровообігу в головному мозку важливе значення має стан серцевої діяльності, присмоктувальна дія дихальних рухів грудної клітки, маса крові (сила тяжіння), а також складна будова синусів, яка сприяє вільному руху крові при різних положеннях голови і запобігає надмірно швидкому її відтоку. Отже, компенсаторні можливості венозної системи головного мозку не поступаються таким артеріальній. Це дає змогу забезпечити відтік венозної крові й ліквору при різних патологічних станах головного мозку, а також компенсаторно перебудувати венозну систему в разі тривалого наростання об'єму ураження мозку. З іншого боку, високорозвинений анастомотичний зв'язок між поверхневими венами голови і обличчя, венами хребта та головного мозку створює умови для поширення інфекції в порожнину черепа з розвитком тяжких ускладнень [23].

Нині встановлено, що провідну роль у формуванні задишки (диспноє) у хворих на ХОЗЛ відіграє порушення діяльності дихальної мускулатури. Основний вклад у створення дихальних відчуттів забезпечує міжреберна мускулатура, в якій розташована найбільша кількість м'язових веретен-рецепторів розтягування. Результати досліджень показали, що у хворих на ХОЗЛ незвичайне збудження пропріорецепторів дихальної мускулатури відбувається внаслідок високої вартості вентиляції, тонічного скорочення інспіраторної мускулатури, порушення реципрокної взаємодії між м'язами вдиху і видиху. Рецептори скорочених м'язів формують спотворений аферентний потік не лише в спинномозковій центри дихальних м'язів, а і в лімбічні структури головного мозку, в яких формується відчуття дихального дискомфорту, страху, тривоги [24].

Таким чином, в умовах хронічного прогресування бронхіальної обструкції та вентиляційної недостатності відбувається етапне порушення функції центральних і периферичних ланок нервової системи. Серед провідних механізмів формування неврологічної симптоматики у хворих на ХОЗЛ — хронічна ішемія мозку і респіраторна м'язова недостатність [33].

М. Я. Бердичівський виділив дві форми венозної дисциркуляції [1]:

1. Первинна форма включає випадки порушення мозкового кровообігу внаслідок регіонарних змін тону внутрішньочерепних вен після закритої черепно-мозкової травми (ЧМТ), гіперінсоляції, при інфекційних і токсичних ураженнях головного мозку, після хронічної алкогольної або нікотинової інтоксикації, вегетосудинної дисфункції, при гіпер- і гіпотонічній хворобі, церебральному атеросклерозі, ендокринних захворюваннях.

2. Вторинна форма розвивається при механічному утрудненні відтоку венозної крові з порожнини черепа:

2.1. Причиною порушення венозного відтоку на інтракраніальному рівні можуть бути: тяжка ЧМТ з переломами кісток черепа та утворенням гематом; інсульти з набряком мозку; здавлення вен при пухлинах мозку і мальформаціях мозкових судин; недорозвинення або зменшення мережі дилатуючих та емісарних вен; тромбози вен і синусів твердої мозкової оболонки.

2.2. Причини порушення відтоку на екстракраніальному рівні: закупорка великих вен тромбом; пухлини в ділянці шиї і середостінні, зоб зі здавленням внутрішньої яремної вени; странгуляційні ураження; травматична компресія грудної клітки і живота; шийний остеохондроз з остеофітами, випадінням міжхребцевих дисків, що утруднюють відтік по хребетних венозних сплетеннях.

2.3. При застої в малому колі кровообігу порушення венозного відтоку нерідко зумовлене тромбозами і тромбоемболіями легеневої артерії та її гілок; гострою правощлуночковою недостатністю при захворюваннях серця й аорти (гострий інфаркт міокарда, аневризма аорти, що розшаровується); хронічною правощлуночковою недостатністю при природжених та набутих вадах серця; хронічною легенево-серцевою недостатністю при захворюваннях легень і порушенні зовнішнього дихання (ожиріння, шварти, деформації грудної клітки).

Інтенсивність ураження головного мозку залежить від ступеня і тривалості гіпоксії, причому філогенетично старіші структури стійкіші за молоді. Навіть після короткочасного (3—5 хв) кисневого голодування метаболічні порушення нормалізуються не раніше, ніж через 30 хв, причому кожен наступний стан гіпоксії супроводжується глибшими змінами й уповільненою нормалізацією порівняно з попереднім [19].

У картині неврологічних порушень у хворих з венозною енцефалопатією можна виокремити низку основних синдромів — психопатологічний, вестибуло-атактичний, псевдобульбарний, пірамідний та аміостатичний. Психопатологічний синдром досить характерний і різноманітний за формою на різних стадіях гіпоксичної енцефалопатії. На початкових стадіях емоційно-афективні розлади мають характер переважно неврозоподібних астеничних, астено-депресивних і тривожно-депресивних порушень. Пацієнти здебільшого скаржаться на швидку втомлюваність, дратівливість, розсіяність уваги, зниження пам'яті. Ця суб'єктивна симптоматика вираженіша в другій половині дня, при напруженій, нерівномірній за інтенсивністю і темпом роботі, в умовах гіпоксії (перебуванні в задушливому приміщенні), після безсонної ночі, відрадженої. Проте в психопатологічній картині немає виявів, які можна було б розцінити як стійкий дефектний стан. Астеничний синдром у хворих

на початковій стадії може не лише значно регресувати у разі тривалого відпочинку або лікування, досить часто спостерігаються стійкі ремісії. На другій і, особливо, третій стадії до цих змін приєднуються виражені когнітивні розлади, які формують синдром судинної або змішаної деменції, котрий часто виходить на перше місце у клінічній картині [32].

Часто трапляється вестибуло-атактичний синдром. Особливістю динаміки цього синдрому є різні тенденції в пред'явленні суб'єктивних скарг хворих на запаморочення, нестійкість при ходьбі, іноді — з похитуванням, які у міру розвитку енцефалопатії зменшуються, тоді як об'єктивні ознаки у вигляді ністагму, координаційних порушень — зростають. З іншого боку, простежується зв'язок між частотою скарг на запаморочення і головним болем. Останній при венозній енцефалопатії має низку характерних ознак, які дають змогу диференціювати його від інших форм головного болю:

1. Характер болю: «тяжкість у голові», «голова налита свинцем», «голова як дзвін», монотонний головний біль з відчуттям розпирання.

2. Інтенсивність: від легкої до помірної (від 2 до 3 балів за візуально-аналоговою шкалою).

3. Приуроченість до певної частини доби: переважно ранкові або передранкові головні болі.

4. Локалізація: симетрична, дифузна, рідше — в тім'яно-потиличній ділянці.

5. Чинники, які посилюють і провокують головний біль: нахили вперед з опусканням голови, горизонтальне положення тіла, проби Вальсальви, прийом алкоголю, нітратів, судинорозширювальних препаратів, денний сон, туга краватка або комірць.

6. Чинники, які зменшують головний біль: вживання міцного чаю, кави, кофеїнвмісних напоїв, умивання холодною водою, прогулянка на свіжому повітрі, вертикальне положення тіла, сон на високій подушці.

7. Симптоми, які супроводжують головний біль: відчуття дискомфорту, втомленості очей, симптом «піску в очах», ін'єкція судин кон'юнктиви, легка набряклість обличчя в першій половині дня (з блідим багряно-ціанотичним відтінком), легка заложеність носу (без симптомів ГРЗ), шум у голові та вухах [28, 48].

Клінічно псевдобульбарний синдром виявляється порушеннями мови за типом дизартрії, дисфагією, дисфонією, епізодами насильницького сміху або плачу, позитивними аксіальними рефлексами, слинотечею; нерідко він поєднується з нетриманням сечі, мнестико-інтелектуальними розладами аж до виникнення субкортикальної деменції. У хворих досить часто відзначають пірамідну симптоматику (гіперрефлексія, патологічні рефлекси, парези) та аміостатичні порушення (олігобрадикінезія, гіпомімія, хода дрібними кроками, підвищення м'язового тону за пластичним типом) [27].

Пірамідні порушення у пацієнтів з енцефалопатією також трапляються досить часто. Особливістю пірамідного синдрому є помірна його клінічна маніфестація — анізорефлексія, мінімально виражені парези. Виражена асиметрія свідчить про наявність інсульту в анамнезі або про інше захворювання, яке перебігає під маскою дисциркуляторної енцефалопатії (об'ємні внутрішньочерепні процеси, наслідки травматичного ушкодження головного мозку). Дифузне і досить симетричне пожвавлення глибоких рефлексів, позитивні патологічні пірамідні рефлекси, які часто поєднуються зі значним пожвавленням рефлексів орального автоматизму та розвитком псевдобульбарного синдрому, вказують на багатоголишеве судинне ураження мозку (при запереченні інших можливих причин). У цих випадках часто спостерігають виражені аміостатичний і атактичний синдроми, а пірамідна симптоматика вираженіша в нижніх кінцівках [48, 49].

В умовах хронічної гіпоксії і гіперкапнії створюються умови для виникнення аміостатичних розладів у вигляді вираженої акінезії (олігобрадикінезія, гіпомімія, складність ініціації рухів) і негрубої м'язової ригідності, частіше — в нижніх кінцівках з позитивним феноменом «протидії», коли опір м'язів мимоволі наростає при спробі зробити швидкий пасивний рух. Зазвичай аміостатичні розлади поєднуються з пірамідними порушеннями, симптоматикою мозочка, псевдобульбарними розладами, деменцією, тремору немає [41].

При неврологічному огляді виявляються всі характерні для судинної патології синдроми. Однак є відомості про симптоми, в розвитку яких особливу роль відіграє венозна дисциркуляція: зниження корнеальних рефлексів, болючість у точці виходу першої, рідше — другої гілок трійчастого нерва, описані в межах «синдрому поперечного синуса» з формуванням гіпестезії в зоні іннервації першої гілки трійчастого нерва, що зумовлено невротією, спричиненою венозним застоєм і порушенням мікроциркуляції в системі *vasa nervorum* цієї гілки. Крім того, описано дисоціацію колінних та ахілових рефлексів, що, ймовірно, пов'язане з набряком спінальних корінців і периферичних нервів (найчутливіші вставні нейрони рефлекторних дуг, тому немає випадів чутливості та парезів ніг) та розвитком нисхідних гальмівних впливів ретикулярної формації стовбура мозку при венозному застої в мозку [23].

Нами обстежено 20 хворих із ХОЗЛ II стадії, 24 — з ХОЗЛ III стадії, 30 — з ХОЗЛ IV стадії. Середній вік пацієнтів —  $(61,0 \pm 7,8)$  року. Серед хворих було 67 (92,5%) чоловіків. При оцінці неврологічного статусу хворих із ХОЗЛ II стадії відзначено координаторні порушення, анізорефлексію. На пізніх стадіях захворювання спостерігали вираженіші зміни неврологічного статусу. Найчастішою скаргою був головний біль з відчуттям розпирання, головокружіння, зниження пам'яті, хиткість при ходьбі. Голо-

вний біль спостерігався переважно вранці, посилювався в горизонтальному положенні, полегшувався — у вертикальному, супроводжувався відчуттям «піску в очах», набряклістю обличчя. У не-

врологічному статусі переважали пірамідна недостатність, вестибуло-атактичний та аміостатичний синдроми, патологічні стопні знаки. Отримані нами результати підтверджують дані літератури.

## Література

- Бердичевський М. Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. — М., 1989. — 224 с.
- Бродская Т. А., Невзорова В. А., Гельцер Б. И. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания // Тер. архив. — 2007. — Т. 79, № 3. — С. 76—84.
- Бугрова С. Г. Проблемы диагностики и лечения сосудистых когнитивных нарушений // Междунар. неврол. журн. — 2009. — № 2. — С. 45—49.
- Гонгальський В. В. О возможности регуляции венозного оттока из глубоких структур головного мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2005. — № 5. — С. 62—63.
- Григорова І. А., Морозова О. Г. Гіпертензивна дисциркуляторна енцефалопатія у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень // Проблеми екології та медицини. — 2003 — Т. 6, № 3—4. — С. 34—37.
- Деякі аспекти етіології, патогенезу та перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (частина I) // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Сер. Медицина. — 2012. — № 1. — С. 180—189.
- Киняйкин М. Ф., Суханова Г. И., Наумова И. В. и др. Некоторые аспекты диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких // Медицинский совет. — 2010. — № 1—2. — С. 45—53.
- Корепина Т. В. Церебральная венозная дисциркуляция у больных сахарным диабетом // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — № 6. — С. 14—16.
- Коркушко О. В. Особности диффузионной способности и равномерности вентиляции легких при гипоксическом стрессе у людей пожилого возраста // Укр. пульмонолог. журн. — 2007. — № 2. — С. 39—41.
- Коркушко О. В., Лишнева В. Ю. Терапевтические возможности лечения хронической венозной недостаточности // Здоров'я України. — 2004. — № 9. — С. 3.
- Купновицька М. Розлади артеріо-венозної рівноваги як фактор виникнення дисциркуляторної енцефалопатії // Галицький лік. вісник. — 1997. — Т. 4, № 4. — С. 93—96.
- Манвелов Л. С., Кадыков А. В. Венозная недостаточность мозгового кровообращения // Атмосфера. Нервные болезни. — 2007. — № 2. — С. 18—21.
- Матяш Ю. О., Матяш М. М. Результати комплексного лікування хворих з дисциркуляторною венозною енцефалопатією за даними неврологічного та психологічного дослідження // Укр. мед. часопис. — 2007. — № 1. — С. 102—106.
- Мищенко Т. С. Проблема патології нервової системи в Україні та стан вітчизняної неврологічної служби на межі десятиріччя. — 2010. — № 3 (14). — С. 3—4.
- Москаленко В. Ф., Волошин П. В. Стратегія боротьби з судинними захворюваннями головного мозку // Укр. вісн. психоневрол. — 2001. — Т. 9, № 1 (26). — С. 5—7.
- Полетаева І. М., Безніс В. М. Роль гипоксемии в формировании нарушений иммунитета и гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких // Тихоокеан. мед. журн. — 2009. — № 3. — С. 120—122.
- Преображенская И. С., Яхно Н. Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // Неврол. журн. — 2007. — Т. 12, № 5. — С. 45—50.
- Прокопович Е. В. Діагностика і терапія порушень церебрально-венозного кровоплину у пацієнтів з хронічною ішемією мозку // Укр. неврол. журн. — 2010. — № 1. — С. 39—43.
- Савина М. В. Расстройства мозгового венозного кровообращения у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Укр. вісн. психоневрол. — 2002. — Т. 10, № 1 (30). — С. 119.
- Соматоневрология / Под. ред. А.А Скоромца. — СПб: СпецЛит, 2009. — С. 176—179.
- Фещенко Ю. И. Новая редакция руководства Глобальной инициативы по обструктивному заболеванию легких (GOLD) // Здоров'я України. Пульмонологія. — 2012. — № 2. — С. 10—11.
- Фещенко Ю. И., Брижатенко Л. Г., Рудницкая Н. Д. Хроническое обструктивное заболевание легких в Украине: успехи и поражения // Здоров'я України. Пульмонологія. — 2010. — № 3. — С. 14—15.
- Холоденко М. И. Расстройства венозного кровообращения в мозгу. — М.: Медицина, 1963. — 226 с.
- Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / Под ред. С. Н. Авдеева. — М.: Атмосфера, 2008. — С. 121—148.
- Шилов А. М., Тарасенко О. Ф., Осия А. О. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ // Лечащий врач. — 2009. — № 7. — С. 14—16.
- Шпрах В. В., Нечаева Ю. П. Распространенность и структура ранних форм хронической церебральной ишемии у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сиб. мед. журн. — 2007. — № 4. — С. 54—57.
- Allaire J. C., Gamaldo A., Ayotte B. J. et al. Mild cognitive impairment and objective instrumental everyday functioning: the everyday cognition battery memory test // J. Am. Geriatr. Soc. — 2009. — Vol. 57. — P. 120—125.
- Antonelli-Incalzi C., Corsonello A., Trojano L. et al. Correlation between cognitive impairment and dependence in hypoxemic COPD // J. Clin. Exp. Neuropsychol. — 2008. — Vol. 30. — P. 141—150.
- Areza-Fegyveres R. Cognition and chronic hypoxia in pulmonary diseases // Dement. Neuropsychol. — 2010. — N4 (1). — P. 14—22.
- Casanova C., Cote C., Marin J. M. et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD // Chest. — 2008. — Vol. 134. — P. 746—752.
- Cicerone K. D., Langenbahn D. M. et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Updated review of the literature from 2003 through 2008 // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2011. — Vol. 92 (4). — P. 519—530.
- Dodd J. W., Getov S. V. Cognitive function in COPD // Europ. Respiratory J. — 2011. — Vol. 35. — P. 913—922.
- Doepf F., Hoffman O. Venous collateral blood flow assessed by Doppler ultrasound after unilateral radical neck dissection // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 2001. — Vol. 110 (11). — P. 1055—1058.
- Eisner M. D., Blanc P. D., Yelin E. H. et al. COPD as a systemic disease: impact on physical functional limitations // Am. J. Med. — 2008. — Vol. 121. — P. 789—796.
- The effect of hypoxia on cognitive performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Physiol. Neurobiol. — 2011. — Vol. 177 (1). — P. 36—40.
- Favalli A., Miozzo A., Cossi S. et al. Differences in neuropsychological profile between healthy and COPD older persons // Int. J. Geriatr. Psychiatry. — 2008. — N2. — P. 220—221.
- Fillit H., Nash D. T., Rundek T., Zuckerman A. Cardiovascular risk factors and dementia // Am. J. Geriatr. Pharmacother. — 2008. — N6. — P. 100—118.
- Gen-Min Lin, Yu-Jung Chen, Yi-Hwei Li. et al. The effect of hypoxia—hypercapnia on neuropsychological function in adult respiratory distress syndrome // Am. J. Respirator. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 186. — P. 1307—1307.
- Hung W., Wisnivesky J. P., Siu A. L. et al. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 180. — P. 134—137.
- Julian L. J., Gregorich S. E. Screening for depression in chronic obstructive pulmonary disease // J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2009. — N6. — P. 452—458.
- Kozora E., Emery C., Kaplan R. M. et al. Cognitive and psychological issues in emphysema // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2008. — Vol. 5. — P. 556—560.

42. Omachi T.A., Katz P.P., Yelin E.H. et al. Depression and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary diseases // *Am. J. Med.* — 2009. — Vol. 122. — P. 778—779.
43. Rana J.S. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women // *Diabet Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2478—2484.
44. Santos D.B., Viegas C.A. Correlation of levels of obstruction in COPD with lactate and six-minute walk test // *Rev. Port Pneumol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 11—25.
45. Thakur N., Blanc P., Julian L. et al. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* — 2010. — N 5. — P. 263—269.
46. Villeneuve S., Pepin V., Rahayel S. et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study // *Chest.* — 2012. — Vol. 142. — P. 1516—1523.
47. Yaffe K., Laffan A.M., Harrison S.L. et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women // *JAMA.* — 2011. — Vol. 306. — P. 613—619.
48. Yildiz S. Impact of COPD exacerbation on cerebral blood flow // *Clin Imaging.* — 2012. — Vol. 36 (3). — P. 185—190.
49. Zhou H. Cerebral blood flow adaptation to chronic hypoxia // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 614. — P. 371—377.

И. М. ПОЯСНИК

Ивано-Франковский областной фтизиопульмонологический центр

## Венозная энцефалопатия у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких

Освещена проблема цереброваскулярной патологии. Описаны патогенетические механизмы развития и дана характеристика клинической картины венозной энцефалопатии на фоне хронического обструктивного заболевания легких. Приведены собственные результаты клинико-неврологического исследования больных с хроническим обструктивным заболеванием легких разных стадий.

**Ключевые слова:** венозная энцефалопатия, хроническое обструктивное заболевание легких, патогенез, клинические проявления.

I. M. POYASNYK

Ivano-Frankivsk Regional Centre of Phthysiology and Pulmonology

## Venous encephalopathy in patients with chronic obstructive pulmonary disease

The problem of cerebrovascular pathology is presented in the article. Pathogenetic mechanisms of development and description of clinical presentation of venous encephalopathy against the background the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are described, also the results of the clinic-neurologic observation of patients with different stages of COPD are considered.

**Key words:** venous encephalopathy, chronic obstructive pulmonary disease, pathogenesis, clinical manifestations.



Н. Ю. БАЧИНСЬКА, І. Ф. РОЖЕЛЮК, В. О. ХОЛІН,  
І. М. ПІШЕЛЬ, Ю. І. ЛЕОНОВ

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

## Ефективність лікування донепезилу гідрохлоридом хворих похилого віку із синдромом деменції альцгеймерівського і судинного типу залежно від поліморфізму гена апоЕ

**Мета** — вивчити ефективність лікування донепезилу гідрохлоридом хворих похилого віку на початкових стадіях деменції альцгеймерівського і судинного типу залежно від генотипу апоЕ.

**Матеріали і методи.** У 3-місячне клінічне дослідження залучено 38 хворих похилого віку (середній вік —  $71,03 \pm 1,20$  року) із синдромом деменції. Всім пацієнтам проводили клініко-неврологічне, лабораторне, інструментальне (ЕКГ, КТ/МРТ головного мозку), нейропсихологічне дослідження, а також визначення генотипу апоЕ.

**Результати.** Встановлено особливості відповіді на лікування донепезилу гідрохлоридом (інгібітор ацетилхолінергетичної системи) хворих на деменцію залежно від генотипу апоЕ. Ефективність препарату була вираженішою у групі пацієнтів-носіїв алеля  $\epsilon 4$  порівняно з групою носіїв алеля  $\epsilon 3/\epsilon 3$  за результатами оцінки за шкалою ADAScog таких параметрів, як епізодична пам'ять і складні види праксису.

**Висновки.** Ефективність лікування когнітивних порушень при деменції донепезилу гідрохлоридом може бути пов'язана з генотипом апоЕ, що обґрунтовує доцільність його визначення у хворих з когнітивним дефіцитом до початку фармакотерапії.

**Ключові слова:** деменція, вік, лікування, генотип апоЕ, донепезилу гідрохлорид.

Сучасна демографічна ситуація характеризується збільшенням у популяції осіб старших вікових груп. Похилий вік — значущий чинник ризику розвитку когнітивних порушень різного ступеня вираження [2—5, 8].

Найчастіше когнітивні порушення виникають на тлі нейродегенеративного процесу, цереброваскулярної патології та їх поєднання [4, 5, 7, 8, 13]. Особливу роль у патогенезі когнітивних порушень різного генезу відіграє генетичний чинник [1, 7, 9, 13, 17, 25].

Проблема адекватної та ефективної фармакотерапії когнітивних розладів залишається не виріше-

ною. Оптимізація синаптичної передачі за допомогою препаратів, які впливають на нейротрансмітерні системи, — це одна з основних стратегій терапії когнітивних порушень [2, 3, 5, 12, 19, 24]. Незважаючи на те, що при хворобі Альцгеймера (ХА) виявлено ушкодження кількох нейромедіаторних систем, важливу роль у патогенезі цього захворювання відіграє центральний ацетилхолінергетичний дефект у кірковій речовині півкуль головного мозку і гіпокампа [10, 14]. Саме з наростанням цього дефекту пов'язують прогресування характерних для клінічної картини деменції порушень пам'яті та інших когнітивних функцій. Ступінь ацетилхолінергетичного дефіциту в кіркових відділах тісно корелює зі зменшенням кількості нейронів у базальних відділах головного мозку, особливо в ділянці базально-

го ядра Мейнерта, де розташовані нейрони, що продукують ацетилхолін. При ХА у кіркових відділах зменшується також кількість холінергічних рецепторів, знижується активність ацетилхолінестерази та захоплення холіну, зменшуються холінергічні кортикальні проєкції [2, 12, 18].

Накопичені дані сприяли розробці препаратів, дія яких спрямована на корекцію холінергічного дисбалансу головного мозку, зокрема, на збільшення рівня ацетилхоліну за рахунок зменшення його руйнування або стимуляції виділення синаптичного ацетилхоліну, а також активації ацетилхолінових, мускаринових та нікотинових рецепторів. Найпоширенішим підходом є збільшення концентрації ацетилхоліну шляхом інгібування ацетилхолінестерази (АХЕ) — ферменту, який здійснює його гідроліз [3, 5]. Донепезилу гідрохлорид був другим після такрину центральним інгібітором АХЕ, впровадженим у клінічну практику. Цей препарат є специфічним зворотним інгібітором АХЕ і характеризується наявністю мінімальних холінергічних побічних ефектів [3, 13, 19]. Показано, що донепезил здатний зменшувати пошкодження кіркових нейронів, зумовлене глутаматергічною ексайтотоксичністю, а також запобігати загибелі нейронів, пов'язаній з механізмом апоптозу [23].

Аналіз результатів ефективності терапії різними засобами свідчить про наявність хворих з незначним ефектом лікування (non responders). Частково вирішенню проблеми «нереспондерів» сприяють результати генетичних досліджень. Так, відповідь на лікування може бути різною залежно від особливостей поліморфізму окремих генів [1, 7, 25, 26].

Одним із різновидів генів, які впливають на метаболізм препаратів, котрі застосовують при нейродегенеративних процесах, є плейотропні гени, які взаємодіють з амілоїдним білком і впливають на амілоїдогенез. Типовий представник цієї групи — ген аполіпопротеїну Е (апоЕ). Аполіпопротеїн Е — аполіпопротеїн плазми крові, який входить до складу хіломікронів і ліпопротеїнів дуже низької щільності, синтезується переважно в печінці та мозку, причому ці пули є незалежними один від одного, оскільки апоЕ не може подолати гематоенцефалічний бар'єр. У головному мозку апоЕ синтезується астроцитами та мікроглією, а рецептори до нього експресуються нейронами [6].

Ген апоЕ локалізується в хромосомі 19q13.2 і характеризується поліморфізмом. Активність апоЕ залежить від алеля гена. У людини трапляються три алелі гена апоЕ:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ , які відрізняються за амінокислотними залишками і точковими мутаціями. Ізоформи апоЕ, які відповідають алелям гена, мають різну ефективність зв'язування з ліпопротеїновим рецептором низької щільності [18]. Незважаючи на те, що вплив апоЕ на перебіг патології ЦНС, зокрема при нейродегенеративних захворюваннях, відомий давно, автори оглядів літератури

та експериментальних робіт наголошують на тому, що точні механізми, за допомогою яких це відбувається, на сьогодні досліджено недостатньо [17, 18, 20, 23]. Найбільш доведеним поясненням ефектів апоЕ можуть бути впливи на нейрогенез, запальну відповідь, процесинг амілоїду- $\beta$  та метаболізм нейронів [18, 23].

При ХА виявлено кореляцію між генотипом і щільністю амілоїдних бляшок. У носіїв генотипу  $\epsilon 4/\epsilon 4$  кількість амілоїдних відкладень на 20—30% вища, ніж у носіїв генотипів  $\epsilon 3/\epsilon 4$  та  $\epsilon 3$ . Це дало підставу припустити, що апоЕ  $\epsilon 4$  порушує агрегацію білка-попередника амілоїду [24]. Прямий аналіз генів-кандидатів виявив, що алель апоЕ  $\epsilon 4$  трапляється частіше в групі хворих з пізніми формами ХА, ніж у контрольній групі осіб відповідного віку без ознак деменції [9, 24]. Для алеля  $\epsilon 4$  встановлено «дозозалежний ефект»: у носіїв генотипу  $\epsilon 4/\epsilon 4$  ризик захворіти на ХА становить понад 90%, тоді як у носіїв генотипу  $\epsilon 3/\epsilon 4$  або  $\epsilon 2/\epsilon 4$  — менш ніж 20—50%. Крім того, вік початку захворювання нижчий при збільшенні кількості копій алеля  $\epsilon 4$  у генотипі [9, 24].

Установлено зв'язок між генотипом апоЕ та холінергічним дефіцитом при ХА: зниження активності АХЕ в гіпокампі та скроневій корі обернено пропорційне кількості копій алеля  $\epsilon 4$  гена апоЕ [20]. Біологічний механізм впливу генотипу апоЕ на розвиток ХА досі остаточно не з'ясовано [20, 25].

За даними літератури відомо, що клінічний ефект донепезилу відрізняється залежно від того, в якій етнічній групі його застосовують. Так, дослідження, проведене в Японії, показало значну ефективність цього препарату, навіть у разі призначення в невеликих дозах. Можливо, це пов'язано з низькою частотою виявлення алеля  $\epsilon 4$  і відмінностями в активності ферментів, які метаболізують інгібітори АХЕ (зокрема цитохром P450) у цій популяції [11]. В Японії препарат рекомендують до використання в менших дозах, ніж в інших країнах [13].

**Мета роботи** — вивчити ефективність лікування донепезилу гідрохлоридом хворих похилого віку на початкових стадіях деменції альцгеймерівського і судинного типу залежно від генотипу апоЕ.

### Матеріали і методи

У клінічне дослідження залучено 38 хворих похилого віку із синдромом деменції. При аналізі ефективності використано дані пацієнтів, які завершили 3-місячне дослідження (30 осіб). Середній вік в обстеженій групі хворих становив  $(71,03 \pm 1,20)$  року, чоловіків було 16, жінок — 14. Середній бал за даними тесту MMSE становив  $21,60 \pm 0,40$  бала, середня тривалість захворювання на стадії деменції —  $(3,80 \pm 0,14)$  року. Середня сума років навчання —  $(14,36 \pm 0,33)$  року. Обстежені хворі за етіологією розподілилися так: 16 хворих з деменцією при ХА та 14 — із судинною деменцією.

Оскільки у пацієнтів похилого віку може спостерігатися як нейродегенеративний, так і судинний процес ураження головного мозку, найімовірніше, у деяких хворих на судинну деменцію був змішаний характер патології.

Діагноз синдрому деменції і його тип установлювали на підставі результатів загальноклінічного, клініко-неврологічного, експериментально-психологічного ((Mini-Mental State Examination (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale — Cognitive (ADAScog)), нейровізуалізаційного (КТ/МРТ головного мозку) обстеження та шкали Хачинського, критеріїв МКХ-10, NINCDS-ADRD, NINDS-AIREN [5, 8, 15]. Дані анамнезу, загальноклінічного обстеження свідчили про відсутність інтоксикації, об'ємного процесу головного мозку, метаболічного чи системного захворювання, які могли б бути причиною порушення церебральних функцій.

Донепезилу гідрохлорид призначали у дозі 5 мг один раз на добу протягом першого місяця, з наступним збільшенням дози до 10 мг/добу. Курс лікування тривав 3 міс. Пацієнти з хронічними захворюваннями отримували супутню базову терапію, схема якої не змінювалася протягом дослідження.

Загальноклінічне обстеження включало електрокардіографію (ЕКГ), лабораторні тести; дослідження неврологічного статусу, експериментально-психологічні тести, КТ/МРТ головного мозку, визначення типу алеля апоЕ.

Ефективність лікування донепезилу гідрохлоридом оцінювали за допомогою нейропсихологічних методик: MMSE, шкали ADAScog. Для оцінки поведінкових характеристик застосовували нейропсихіатричний опитувальник (Neuropsychiatric Inventory), при вивченні функціональних здібностей хворих на деменцію застосовували опитувальник ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Society — Activities of Daily Living — опитувальник з повсякденної активності пацієнтів з хворобою Альцгеймера).

Для оцінки когнітивних порушень використовували тест MMSE, який складається з низки субтестів, що дають змогу швидко та ефективно оцінити орієнтування в часі, місці, сприйняття, увагу, стан короткотривалої і тривалої пам'яті, функцію мови, гнозису та праксису. Сума балів за субтестами становить загальний бал MMSE [15]. Оцінка від 30 до 28 балів відповідає умовній нормі, від 27 до 24 балів — помірному когнітивному порушенню, менше ніж 24 бали — деменції.

Шкала ADAScog — найчастіше використовуваний інструмент для вивчення ефективності засобів для лікування деменції в клінічних дослідженнях [21]. Це батарея тестів для оцінки когнітивних функцій, які найчастіше страждають при хворобі Альцгеймера: 1) чіткість формулювань; 2) розуміння мовлення; 3) запам'ятовування інструкцій; 4) підбір слів; 5) виконання усних команд; 6) найменування; 7) конструктивний праксис; 8) ідеаторний праксис; 9) орієнтація; 10) згадування слів;

11) впізнавання слів. Діапазон загальної оцінки для батареї тестів ADAScog — від 0 балів (відсутність порушень) до 70 балів (максимально виражені порушення).

Останніми роками в дослідженнях для оцінки поведінкових характеристик широко застосовують нейропсихіатричний опитувальник (НПО), розроблений J. L. Cummings (1994) спеціально для пацієнтів з когнітивними розладами [14]. Важливим методологічним принципом опитувальника є одночасна оцінка як частоти, так і вираженості кожного з оцінюваних 12 психопатологічних станів: маячних ідей, галюцинацій, збудження/агресії, депресії/дисфорії, тривоги, ейфорії, апатії, розгальмованості, дратівливості, емоційної лабільності, аномальної рухової активності, порушення сну і нічної поведінки, зміни апетиту та харчової поведінки. Відсутність симптому відповідає 0 балів, частота кожного вияву — від 1 до 4 балів, ступінь вираження кожного симптому оцінюють від 1 до 3 балів. При цьому симптом вважають клінічно значущим, якщо його оцінка відповідає 4 балам і більше. В кінці тестування підсумовують усі бали.

Опитувальник ADCS-ADL містить 23 запитання, які застосовують для оцінки функціональних здібностей пацієнтів з деменцією. Ці запитання відібрано із 49 запитань оригінальної шкали ADL. Кожен пункт ADL містить серії ієрархічних підзапитань, розташованих у порядку від найвищого рівня незалежного виконання кожного пункту ADL до повної втрати. Діапазон загальної суми балів опитувальника ADCS-ADL — від 0 (нижчий функціональний статус) до 78 (найвищий функціональний статус). Опитувальник заповнюють за допомогою особи, яка близько контактує з пацієнтом, і він охоплює найбільш звичайні й постійні здатності пацієнта протягом чотирьох попередніх тижнів [16].

Тип алеля апоЕ визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на базі лабораторії патолофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Поліморфізм апоЕ становить собою нуклеотидні заміни в послідовності ДНК, які призводять до виключення або створення сайтів для специфічної ендонуклеази (BstNI1). Визначали 3 алельні варіанти, які відрізняються за 2 варіантами та локалізуються в межах 4-го екзона, у 112-й та 158-й позиціях кодона: 112T → C (rs429358) та 158C → T (rs7412), які кодують амінокислоти Cys та Arg відповідно. Ізоформа апоЕ2 має алель T в обох позиціях (112 та 158); апоЕ3 — алелі T і C в позиціях 112 та 158 відповідно; апоЕ4 — алель C в обох позиціях.

Для аналізу використовували ДНК, виділену зі зразків крові за допомогою набору «ДНК-сорб-В» (Амплиценс, Росія) згідно з інструкцією до набору. Для ампліфікації готували реакційну суміш з огляду на необхідну кількість реакцій, додаючи реагенти у такій послідовності: вода, буфер для ПЛР, розчин нуклеотидів (100 ммоль/л), ДНК-полімераза Taq

(5 од./мкл), праймери (SYNTOL, Росія) та зразок ДНК. Для проведення ПЛР використовували ампліфікатор Palm Cycler (Corbett Research, Австралія). Після проведення ПЛР до зразків додавали специфічну ендонуклеазу BstНН1 та буфер для рестрикції (ThermoScientific, ЄС), суміш інкубували за температури 37 °С протягом 16 год. Наявність або відсутність точкової мутації визначали за наявністю або відсутністю розрізання продукту ампліфікації. Аналіз отриманих продуктів проводили за допомогою електрофорезу в 7 % поліакриламідному гелі з бромистим етидієм. Електрофорез проводили у TBE-буфері при 200 В, 80 мА протягом 20 хв. Після аналізу визначали три алельні варіанти —  $\epsilon 2$  (за наявності продуктів рестрикції довжиною 105 та 90 пар нуклеотидів (п. н.)),  $\epsilon 3$  (105, 48, 42 п. н.),  $\epsilon 4$  (72, 48, 42, 33 п. н.) та чотири генотипи —  $\epsilon 2/\epsilon 2$  (105 та 90 п. н.),  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (105, 90, 48, 42 п. н.),  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (105, 72, 48, 42 п. н.) та  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (72, 48, 42 п. н.) [6].

Усі наведені дані є результатами власних досліджень.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета Microsoft Excel 97, Statistica for Windows 6.0. Розраховували середні значення показників та похибку середніх ( $M \pm m$ ). Використовували параметричні (t-критерій Стюдента) та непараметричні методи обробки інформації (критерій Манна—Уїтні, Вілкоксона).

### Результати та обговорення

При первинному обстеженні хворі на початкову деменцію при ХА скаржилися переважно на порушення пам'яті та погіршення професійної діяльності. Частина хворих на ХА самостійно скарг не пред'являла, а інформацію про наявність і характер порушень отримано від їхніх родичів. Хворі на судинну деменцію пред'являли велику кількість соматичних скарг, які виступали на перший план загальної картини захворювання.

У неврологічному статусі хворих відзначали переважно центральну недостатність лицьового нерва (56 %), рефлекс орального автоматизму (59 %), анізорефлексію сухожилкових і періостальних рефлексів (40 %), патологічні рефлекс згинальної та розгинальної груп (48 %), стато-координаторні порушення (45 %).

Згідно з результатами МРТ/КТ-досліджень головного мозку, в більшості хворих мали місце атрофічні зміни різного ступеня вираження, при цьому визначалося розширення бічних і ІІІ шлуночків, а також субарахноїдальних просторів; численні/поодинокі ділянки лейкоареозу перивентрикулярно та/або в субкортикальних відділах головного мозку, префронтальній корі; вогнища ішемії в медіальних відділах скроневих часток, таламусі, в окремих випадках — лакунарні вогнища.

Нейропсихологічні дослідження підтвердили наявність синдрому деменції із середнім балом  $21,60 \pm 0,40$  за даними тесту MMSE.

У результаті проведених досліджень встановлено, що пацієнти залежно від наявності  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ -алеля розподілилися так:  $\epsilon 3/\epsilon 3$ —36 %,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ —40 %,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ —24 %. Для вивчення ефективності лікування донепезилу гідрохлоридом залежно від наявного генотипу апоЕ хворих на деменцію було розподілено на дві підгрупи: носії алеля  $\epsilon 3/\epsilon 3$  та алеля  $\epsilon 4$  (генотип  $\epsilon 3/\epsilon 4$  і  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ).

У групі пацієнтів з генотипом  $\epsilon 3/\epsilon 3$  під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом відзначено позитивну динаміку ( $p < 0,01$ ) загальної оцінки за тестом MMSE (до лікування —  $(20,89 \pm 0,67)$  бала, після лікування —  $(23,30 \pm 0,49)$  бала). При аналізі субтестів MMSE встановлено поліпшення при виконанні субтесту «відтворення слів після відволікання уваги» ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

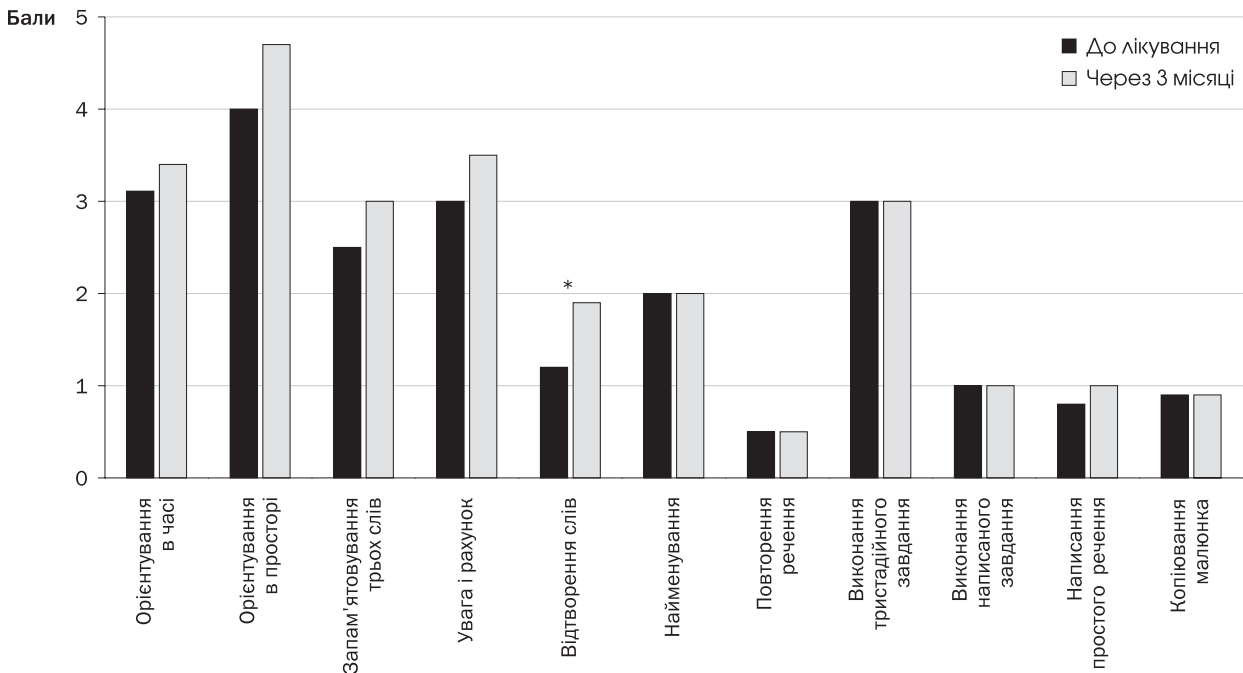
Через 3 міс лікування поліпшення когнітивного стану супроводжувалося зменшенням ( $p < 0,01$ ) загального бала за шкалою ADAScog (до лікування —  $(25,78 \pm 1,28)$  бала, після лікування —  $(19,78 \pm 1,48)$  бала), достовірно — за субтестом «найменування» ( $p < 0,05$ ) і на рівні тенденції — за субтестами «чіткість формулювань» ( $p = 0,08$ ), «ускладнення при підборі слів» ( $p = 0,0805$ ), «запам'ятовування інструкцій» ( $p = 0,08$ ) (рис. 2).

На тлі 3-місячного курсу терапії у хворих цієї групи спостерігали позитивні зміни поведінкових характеристик, про що свідчило зменшення ( $p < 0,01$ ) загального бала за НПО (до лікування —  $(13,33 \pm 2,03)$  бала, після лікування —  $(10,67 \pm 1,56)$  бала,  $p < 0,01$ ), на рівні тенденції — за субтестами: «маячні ідеї» ( $p = 0,08$ ) та «апатія» ( $p = 0,09$ ) (рис. 3).

У процесі лікування родичами хворих відзначено поліпшення повсякденної функціональної активності, що підтверджено позитивною динамікою загального бала за опитувальником ADCS-ADL: до лікування —  $(60,67 \pm 1,19)$  бала, після лікування —  $(62,22 \pm 1,55)$  бала,  $p < 0,05$ .

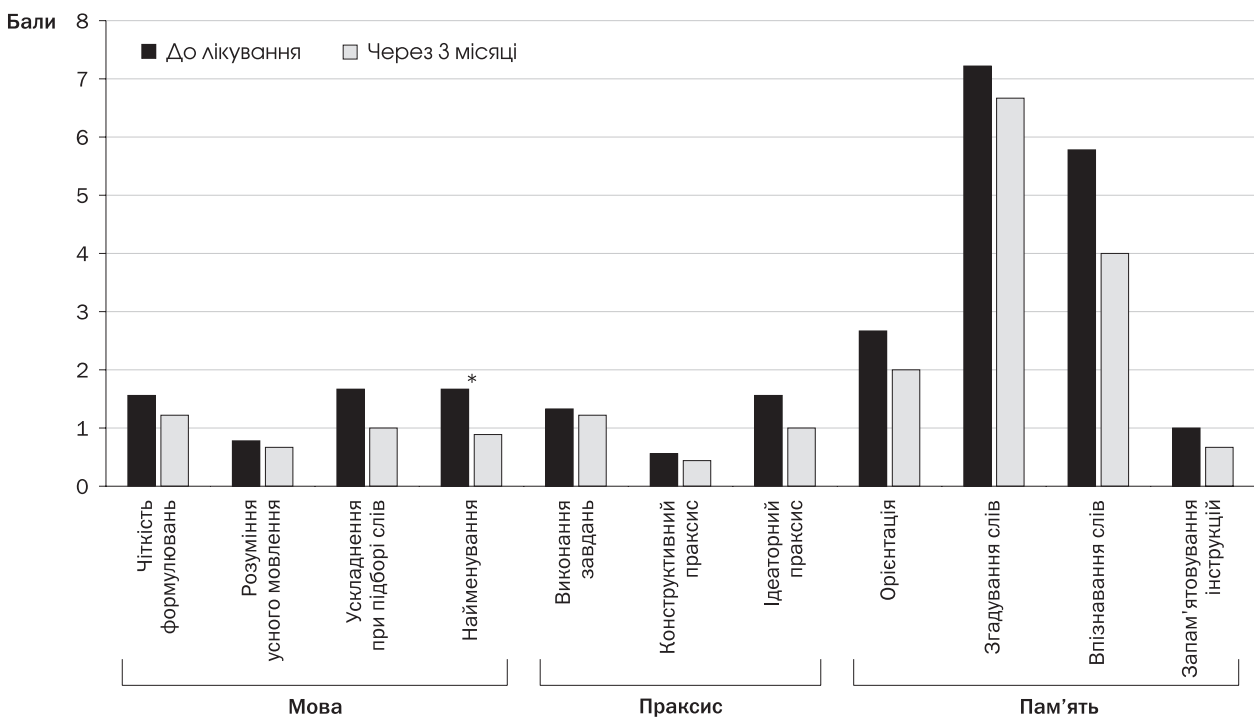
У групі пацієнтів-носіїв алеля  $\epsilon 4$  зміни когнітивного статусу під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом супроводжувалися позитивними змінами ( $p < 0,01$ ) загальної оцінки за тестом MMSE (до лікування —  $(21,81 \pm 0,53)$  бала, після лікування —  $(24,31 \pm 0,64)$  бала). При аналізі субтестів встановлено поліпшення орієнтування в просторі ( $p < 0,05$ ), відтворення слів ( $p < 0,05$ ) та позитивну тенденцію за субтестами «запам'ятовування трьох слів» ( $p = 0,06$ ) і «написання простого речення» ( $p = 0,08$ ) (рис. 4).

Поліпшення когнітивних функцій у хворих обстеженої групи також супроводжувалося зменшенням ( $p < 0,01$ ) загального бала за шкалою ADAScog (до лікування —  $(23,75 \pm 1,54)$  бала, після лікування —  $(18,81 \pm 1,19)$  бала), достовірно — за субтестами «найменування» ( $p < 0,05$ ), «згадування слів» ( $p < 0,05$ ), «ідеаторний і конструктивний праксис» ( $p < 0,05$ ) та на рівні тенденції — за субтестами «розуміння усного мовлення» ( $p = 0,08$ ) і «орієнтація» ( $p = 0,08$ ) (рис. 5).



\* Вірогідність різниці між показниками до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 1.** Динаміка показників субтестів MMSE у хворих на деменцію з генотипом  $\epsilon 3/\epsilon 3$  під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом



\* Вірогідність різниці між показниками до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 2.** Динаміка показників за шкалою ADAScog у хворих на деменцію з генотипом  $\epsilon 3/\epsilon 3$  під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом

Після завершення курсу терапії у хворих на деменцію носіїв алеля  $\epsilon 4$  поліпшення когнітивного статусу супроводжувалося позитивними змінами деяких поведінкових характеристик, про що свідчило зменшення ( $p < 0,01$ ) загального бала за НПО

(до лікування —  $(10,38 \pm 0,88)$  бала, після лікування —  $(7,69 \pm 0,64)$  бала), достовірно ( $p < 0,01$ ) — за субтестом «апатія» (рис. 6).

На тлі проведеного курсу терапії спостерігали поліпшення функціонального стану хворих, що підтвер-

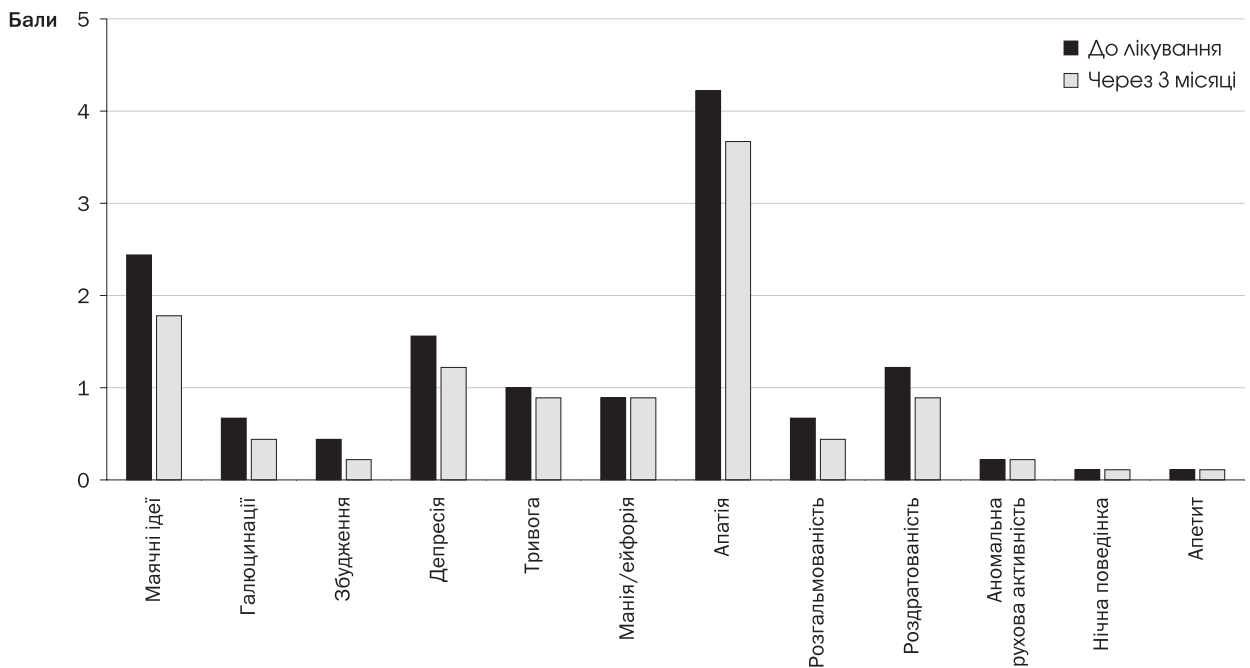
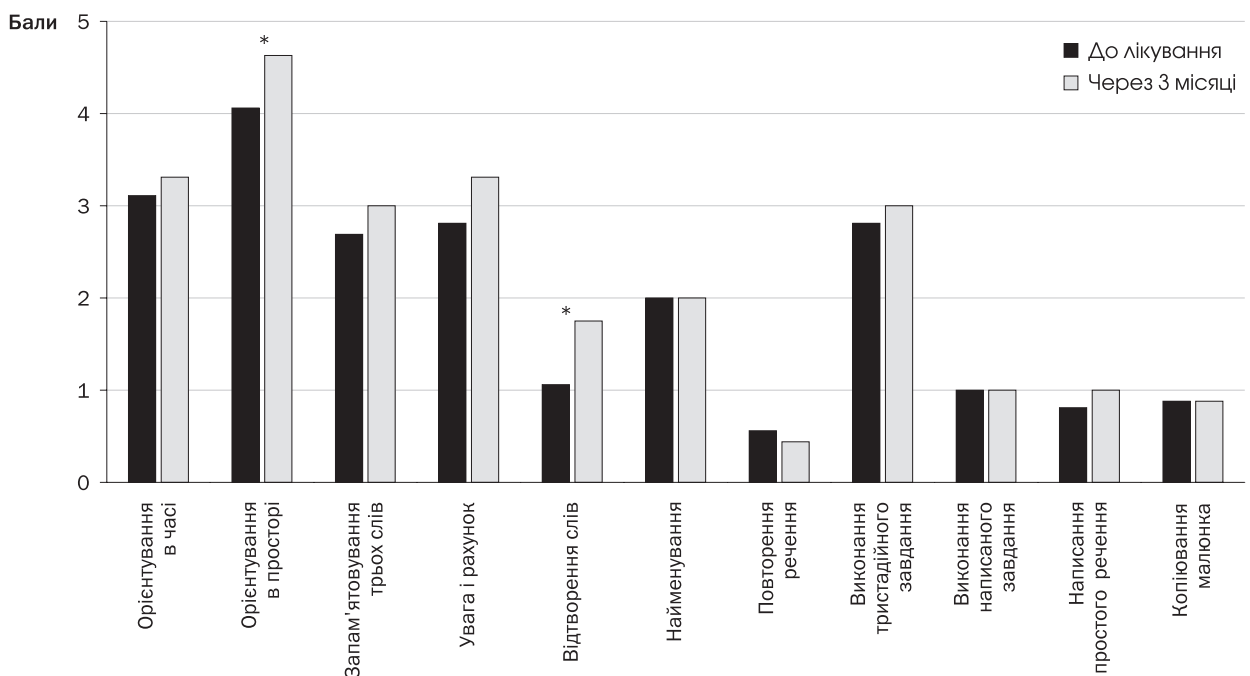


Рис. 3. Динаміка показників субтестів НПО у хворих на деменцію з генотипом  $\epsilon 3/\epsilon 3$  під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом



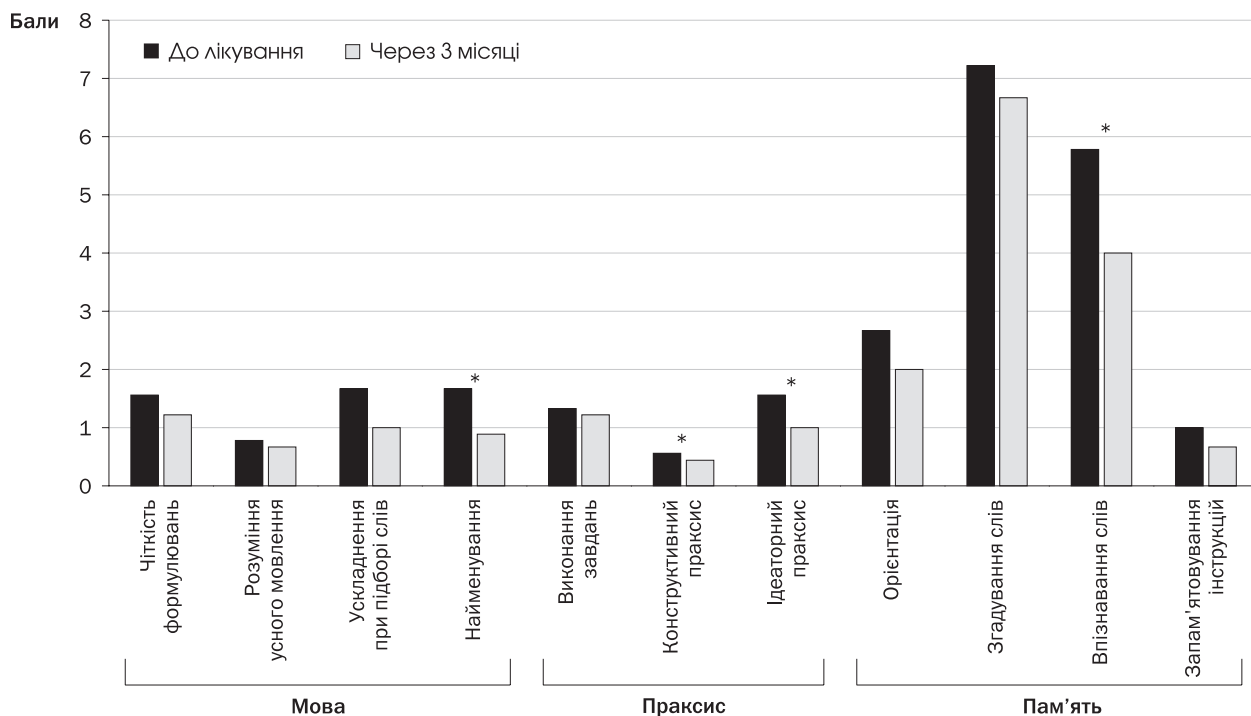
\* Вірогідність різниці між показниками до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

Рис. 4. Динаміка показників субтестів MMSE у хворих на деменцію носіїв алеля  $\epsilon 4$  під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом

джено збільшенням загального бала за опитувальником ADCS-ADL: до лікування —  $(60,88 \pm 1,07)$  бала, після лікування —  $(63,44 \pm 1,00)$  бала,  $p = 0,08$ .

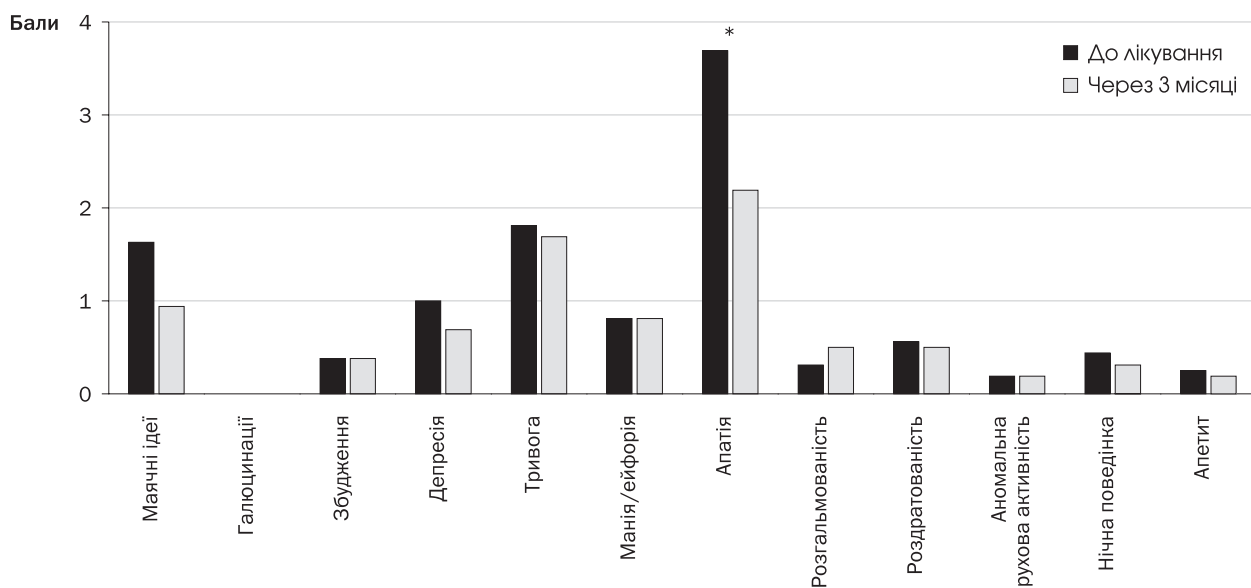
Результати проведених досліджень свідчать про певні особливості відповіді на лікування донепезилу гідрохлоридом на початкових стадіях деменції альцгеймерівського і судинного типу залеж-

но від генотипу апоЕ. Ефективність донепезилу гідрохлориду була вираженішою у групі носіїв алеля  $\epsilon 4$  порівняно з групою носіїв алеля  $\epsilon 3/\epsilon 3$  за такими показниками, як епізодична пам'ять і складні види праксису. Крім того, у групі носіїв алеля  $\epsilon 4$  спостерігали виражене зниження апатії. Поліпшення повсякденної активності у хворих на



\* Вірогідність різниці між показниками до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 5.** Динаміка показників за шкалою ADAScog у хворих на деменцію носіїв алеля  $\epsilon 4$  під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом



\* Вірогідність різниці між показниками до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

**Рис. 6.** Динаміка показників субтестів НПО у хворих на деменцію носіїв алеля  $\epsilon 4$  під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом

деменцію під впливом лікування донепезилу гідрохлоридом відзначене в обох групах.

Отже, ефективність лікування когнітивних порушень при деменції донепезилу гідрохлоридом

може бути пов'язана з генотипом апоЕ. Отримані нами результати підтверджують сучасні уявлення про важливу роль фармакогенетики у виборі адекватного лікування.

## Література

- Абрамов А. А. Генетические анализы в медицине — современные возможности и перспективы // Здоровье женщины. — 2012. — № 2. — С. 30—31.
- Бачинская Н. Ю. Болезнь Альцгеймера // Журн. неврол. им. Б. М. Маньковского. — 2013. — № 1. — С. 88—101.
- Бачурин С. О., Воронина Т. А., Гаврилова С. И. и др. Современные подходы к лечению болезни Альцгеймера // Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты. — М., 2010. — 447 с.
- Гехт А. Б. Болезнь Альцгеймера и другие деменции // Журн. неврологии и психиатрии. Спецвып. — 2009. — № 2/1. — С. 17—20.
- Левин О. С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. — М.: Медпресс-информ, 2011. — 127 с.
- Муравський А. В., Новикова С. М. Роль аполіпропротеїну Е  $\epsilon 4$  у розвитку уражень нервової системи // Укр. неврол. журн. — 2009. — № 3. — С. 5—10.
- Преображенская И. С. Экселон в терапии болезни Альцгеймера // Неврол. журн. — 2008. — Т. 13, № 6. — С. 51—58.
- Слободин Т. Н. Деменции нейродегенеративного происхождения (подходы к диагностике и лечению) // Укр. неврол. журн. — 2012. — № 3. — С. 2—19.
- Alonso Vilatela M. E., Lopez-Lopez M., Yescas-Gomez P. Genetics of Alzheimer's disease // Arch. Med. Res. — 2012. — Vol. 43, N 8. — P. 622—631.
- Benarroch E. E. A cetylcholine in the cerebral cortex: Effects and clinical implications // Neurology. — 2010. — Vol. 75. — P. 659—665.
- Bizzarro A., Marra C., Acciarri A. et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2005. — Vol. 20. (4). — P. 254—261.
- Brown D., Chisholm J. A., Owens J. et al. Acetylcholine muscarinic receptors and response to anticholinesterase therapy in patients with Alzheimer's disease // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2003. — Vol. 30 (2). — P. 296—300.
- Corder E. H., Caskey J. Early intervention in Alzheimer disease: The importance of APOE4 plus family history // Neurology. — 2009. — Vol. 73. — P. 2054—2055.
- Cummings J., Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited // Neurology. — 1996. — Vol. 47. — P. 876—883.
- Folstein M., Folstein S., McHugh P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. — 1975. — Vol. 12. — P. 189—198.
- Galasko D. et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. — 1997. — Vol. 11, N 2. — P. 33—39.
- Hauser P. S., Narayanaswami V., Ryan R. O. Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology // Prog. Lipid Res. — 2011. — Vol. 50, N 1. — P. 62—74.
- Miyata M. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides // Nat. Genet. — 1996. — Vol. 14, N 1. — P. 55—61.
- Piau A., Nourhashmi F., Hein C. et al. Progress in the development of new drugs in Alzheimer's disease // J. Nutr. Health Aging. — 2011. — Vol. 15 (1). — P. 45—57.
- Poirier J., Delisle M. C., Quirion R. et al. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92, N 26. — P. 12260—12264.
- Rosen W. G. A new rating scale for Alzheimer's disease // Am. J. Psychiatry. — 1984. — Vol. 4. — P. 1356—1364.
- Takada Y., Yonezawa A., Kume T. et al. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2003. — Vol. 306. — P. 772—777.
- Takeda M., Martínez R., Kudo T. et al. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings // Psychiatry Clin. Neurosci. — 2010. — Vol. 64, N 6. — P. 592—607.
- Verghese P. B., Castellano J. M., Holtzman D. M. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders // Lancet Neurol. — 2011. — Vol. 10, N 3. — P. 241—252.
- Yang Y. H., Chen C. H., Chou M. C. et al. Concentration of donepezil to the cognitive response in Alzheimer disease // Clin. Psychopharmacol. — 2013. — Vol. 33 (3). — P. 351—355.
- Zhong Y., Zheng X., Miao Y. et al. Effect of CYP2D6\*10 and APOE polymorphisms on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease // Am. J. Med. Sci. — 2013. — Vol. 345(3). — P. 222—226.

Н. Ю. БАЧИНСКАЯ, И. Ф. РОЖЕЛЮК, В. А. ХОЛИН, И. Н. ПИШЕЛЬ, Ю. И. ЛЕОНОВ  
ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», Киев

## Эффективность лечения донепезила гидрохлоридом больных пожилого возраста с синдромом деменции альцгеймеровского и сосудистого типа в зависимости от полиморфизма гена апоЕ

**Цель** — изучить эффективность лечения донепезила гидрохлоридом больных пожилого возраста с синдромом деменции альцгеймеровского и сосудистого типа в зависимости от генотипа апоЕ.

**Материалы и методы.** В 3-месячное клиническое исследование было привлечено 38 больных пожилого возраста (средний возраст —  $71,03 \pm 1,20$  года) с синдромом деменции. Всем пациентам проводили клинико-неврологическое, лабораторное, инструментальное (ЭКГ, КТ/МРТ головного мозга), нейропсихологическое исследование, а также определение генотипа апоЕ.

**Результаты.** Установлены особенности ответа на лечение донепезила гидрохлоридом (ингибитором ацетилхолинэстеразы) больных с деменцией в зависимости от генотипа апоЕ. Эффективность препарата была более выраженной в группе пациентов — носителей аллеля  $\epsilon 4$  по сравнению с группой носителей генотипа  $\epsilon 3/\epsilon 3$  по результатам оценки по шкале ADAScog таких параметров, как эпизодическая память и сложные виды праксиса.

**Выводы.** Эффективность лечения когнитивных нарушений при деменции донепезила гидрохлоридом может быть связана с генотипом апоЕ, что обосновывает целесообразность его определения у больных с когнитивным дефицитом до начала фармакотерапии.

**Ключевые слова:** деменция, возраст, лечение, генотип апоЕ, донепезила гидрохлорид.

N. Yu. BACHINSKAYA, I. F. ROZELIUK, V. A. KHOLIN, I. N. PISHEL, Yu. I. LEONOV  
SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv

## Effectiveness of donepezil hydrochloride therapy for elderly patients with Alzheimer's and vascular dementia types depending on the apoE gene polymorphism

**Objective** — to study the effectiveness of donepezil hydrochloride for elderly patients with Alzheimer's and vascular dementia types depending on the apoE genotype.

**Methods and subjects.** The 3-month clinical study included 38 elderly patients (mean age —  $71.03 \pm 1.20$  years) with dementia. All patients underwent clinical, neurological, laboratory, instrumental (electrocardiography, CT/MRI brain), neuropsychological examinations, apoE genotype determination

**Results.** Certain characteristics of response to treatment with donepezil hydrochloride (acetylcholinesterase inhibitor) with dementia according to apoE genotype were determined. The effectiveness of donepezil hydrochloride was more pronounced in  $\epsilon 4$  allele carriers patients compared with  $\epsilon 3/\epsilon 3$  group according to the results of the scale parameter ADAScog, describing episodic memory and complex types of praxis.

**Conclusions.** The effectiveness of donepezil hydrochloride therapy for elderly patients with dementia is largely associated with apoE genotype that evidences worthwhile determination apoE 2, 3, 4 allele in patients with cognitive deficits before introducing pharmacotherapy.

**Key words:** dementia, age, treatment, donepezil hydrochloride, apoE genotype.

## Підвищений ризик розвитку раку молочної залози у пацієнтів з розсіяним склерозом: національне популяційне когортне дослідження

Sun L.-M., Lin C.-L., Chung C.-J. et al. Increased breast cancer risk for patients with multiple sclerosis: a nationwide population-based cohort study // Eur. J. Neurol. — 2014. — Vol. 21 (2). — P. 238—244.

Розсіяний склероз (РС) — демієлінізуювальне аутоімунне захворювання, яке вражає центральну нервову систему. Більшість джерел літератури повідомляють про те, що пацієнти, хворі на РС, не мають підвищеного ризику розвитку раку загалом або характеризуються нижчим ризиком захворіти на онкологічні захворювання. Лише деякі автори на підставі нечисленних власних спостережень висловлюють припущення про можливий взаємозв'язок між РС та назофарингеальною карциномою, лімфомою, пухлинами головного мозку та раком молочної залози.

У лютневому номері Європейського неврологічного журналу за 2014 р. опубліковано несподівані висновки вчених з Тайваню, які проаналізували дані 1292 пацієнтів з РС з бази національної медичної страхової системи за період 1997—2010 рр. Як відомо, ризик розвитку РС серед пацієнтів тайванської популяції є одним з найнижчих у світі —

1,9 випадку на 100 тис. населення. В дослідженні кожен пацієнт з РС був випадковим чином порівняний з чотирма пацієнтами з групи контролю (без РС), зіставними за віком та статтю. Отримані результати засвідчили, що ризик розвитку злоякісних онкологічних захворювань серед хворих на РС був на 85 % вищим порівняно з групою контролю (скориговане відношення ризиків (ВР) — 1,85; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 1,26—2,74), особливо раку молочної залози — майже вдвічі (ВР — 2,23, 95 % ДІ 1,11—4,46).

Причини невідповідності результатів дослідження даним попередніх робіт автори вбачають у генетичних та етіологічних особливостях Тайваню. Автори наголошують на необхідності проведення масштабних досліджень, які допоможуть з'ясувати питання щодо взаємозв'язку РС з розвитком онкологічних захворювань.

## Частота розвитку артеріального ішемічного інсульту серед дитячого населення, клінічні вияви та чинники ризику: проспективне популяційне дослідження

Mallick A. A., Ganesan V., Kirkham F. J. et al. Childhood arterial ischemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study // Lancet Neurol. — 2014. — Vol. 13. — P. 35—43.

У Великій Британії проведено масштабне дослідження поширення артеріального ішемічного інсульту в дитячій популяції. Протягом року в дослідження було введено 96 дітей віком від 29 днів до 16 років з нейровізуалізаційно підтвердженим артеріальним ішемічним інсультом. Частота розвитку інсульту становила 1,6 випадку на 100 тис. дитячого населення щорічно, причому інсульти частіше розвивалися у дітей віком менше 1 року — 4,4 випадку на 100 тис. населення. Статевих відмінностей щодо поширення інсультів не зафіксовано, однак виявлено підвищений ризик розвитку судинних подій серед азіатів (у більшості випадків причиною була наявність залізодефіцитної анемії) та представників негроїдної раси (висока поширеність серповидноклітинної анемії) порівняно з європейцями. Клінічно у 85 % випадків інсульт манифестував вогнищевою неврологічною симптоматикою (найчастіше — геміпарезами (72 %)). Судоми

превалювали серед дітей віком менше 1 року (75 % випадків), тоді як головний біль виявляли частіше у дітей віком понад 5 років ( $p < 0,0001$ ). З-поміж чинників ризику переважали артеріопатія (у третини пацієнтів) з наявною супутньою інфекцією, хронічні системні захворювання крові або сполучної тканини — у 25 % випадків, кардіальна патологія — у 23 %, порушення в системі гемостазу — у 5 %, атеросклеротичні чинники ризику (артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет (ЦД) 1 типу) — у 2 %. Незважаючи на всебічне обстеження, у 17 % випадків причина інсульту залишалася неуточною. Підвищена настороженість педіатрів та дитячих неврологів щодо артеріального ішемічного інсульту, повне клініко-нейровізуалізаційне обстеження сприятимуть поліпшенню діагностики та лікування цього захворювання. Уточнення чинників ризику в кожному випадку необхідне для проведення активної вторинної профілактики.

## Аполіпопротеїн Е, статини та ризик розвитку геморагічного інсульту

Woo D., Deka R., Falcone G. J. et al. Apolipoprotein E, statins, and risk of intracerebral hemorrhage // *Stroke*. — 2013. — Vol. 44. — P. 3013—3017.

Нині актуальним є з'ясування складного взаємозв'язку між високим рівнем холестерину, прийомом статинів та ризиком розвитку внутрішньомозкового геморагічного інсульту. З огляду на дані щодо асоціації алелів гена apoE (apoE2 та apoE4) з підвищеним ризиком лобарної гематоми D. Woo та співавт. вирішили проаналізувати взаємозв'язок між генотипом apoE та прийомом статинів, а також між генотипом apoE і гіперхолестеринемією. В дослідження залучено дві когорти пацієнтів: основну — 558 хворих з геморагічним паренхіматозним інсультом та 1444 пацієнти з групи контролю; відтворювальну — 1020 пацієнтів з геморагічним інсультом та 382 хворих з групи контролю. Наявність гіперхолестери-

немії супроводжувалася зниженим ризиком розвитку нелобарних внутрішньомозкових гематом. Прийом статинів не впливав на результати. Однак при детальному аналізі в підгрупах пацієнтів залежно від генотипу виявлено, що пацієнти з генотипом apoE4/E4 та apoE2/E4, які приймали статини, мали статистично значущий підвищений ризик розвитку лобарних гематом. При цьому автори зазначають, що дослідження має низку обмежень, зокрема не було враховано загальний ліпідний профіль, кількість пацієнтів зі специфічними apoE генотипами була незначною. Очікуються подальші дослідження для уточнення ризиків розвитку геморагічного інсульту з обов'язковим генотипуванням пацієнтів.

## Рівні глюкози та ризик розвитку деменції

Crane P. K., Walker R., Hubbard R. A. et al. Glucose levels and risk of dementia // *New Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369. — P. 540—548.

Оскільки вік вважається вагомим і незалежним чинником ризику когнітивних розладів і деменції, частка хворих з такими розладами зростає одночасно зі збільшенням кількості людей похилого віку. За даними статистики, від 5 до 25% осіб похилого і старечого віку мають тяжкі когнітивні порушення (деменцію). ЦД розглядають як найважливішу нозологічну причину зниження когнітивних функцій.

Обстежено 2067 пацієнтів віком 65 років і старших без виявів деменції на момент залучення у дослідження (232 хворих з ЦД та 1835 — без ЦД, середній вік — 76 років). Протягом періоду спостереження (в середньому — 6,8 року) деменція розвинулася у 524 хворих (у 74 з ЦД та у 450 без ЦД).

Вченими виявлено, що підвищений рівень глюкози був пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку деменції не лише серед пацієнтів з ЦД (скориговане ВР — 1,4; 95% ДІ 1,12—1,76 для рівня глюкози натще 10,5 ммоль/л порівняно з 8,9 ммоль/л), а й серед хворих, у яких виявлено порушення толерантності до глюкози (ВР — 1,18; 95% ДІ 1,04—1,33 для рівня глюкози натще 6,4 ммоль/л порівняно з 5,5 ммоль/л). На думку дослідників, патогенетичні механізми розвитку деменції у пацієнтів з гіперглікемією пов'язані з ураженням судин мікроциркуляторного русла головного мозку, розвитком інсулінорезистентності. Отже, не лише ЦД, а й підвищений рівень глюкози крові натще є чинником ризику розвитку деменції.

## Леводопа, вітаміни, старіння та нейропатії при хворобі Паркінсона

Rajabally Y., Martey J. Levodopa, vitamins, ageing and the neuropathy of Parkinson's disease // *J. Neurol.* — 2013. — Vol. 260 (11). — P. 2844—2848.

Останні контрольовані дослідження продемонстрували вищу частоту нейропатій серед пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП), зокрема серед тих, які приймали леводопу, порівняно з пацієнтами, зіставними за віком та статтю, без прийому препаратів-попередників дофаміну в анамнезі. Механізм ураження нервів пояснюють порушенням ме-

таболізму вітаміну В<sub>12</sub>, яке виникає внаслідок тривалого прийому леводопи.

Клінічний та статистичний аналіз 70 пацієнтів з ХП, проведений науковцями, виявив позитивну кореляцію нейропатій з прийомом леводопи (p = 0,046), віком пацієнтів (p = 0,005) та зниженням рівня фолієвої кислоти у сироватці крові пацієнтів.

ентів менш ніж 10 мг/л ( $p = 0,003$ ). Тривалість захворювання не впливала на частоту виявлення нейропатій. Автори висловлюють припущення, що

призначення фолієвої кислоти додатково до вітаміну  $B_{12}$  може запобігти розвитку нейропатій у пацієнтів з ХП.

## **C-реактивний білок прогнозує збільшення гематоми при паренхіматозному геморагічному інсульті**

Napoli M. D., Parry-Jones A. R., Smith C. J. et al. C-reactive protein predicts hematoma growth in intracerebral hemorrhage // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45. — P. 59—65.

Частка спонтанного паренхіматозного геморагічного інсульту становить 10—20% у структурі інсультів з високим рівнем смертності пацієнтів, які вижили. Раннє збільшення гематоми трапляється у 20—40% випадків спонтанного внутрішньомозкового крововиливу та є основним чинником раннього погіршення стану і поганих клінічних наслідків. Чинники запалення, такі як підвищення температури тіла, збільшена кількість лейкоцитів, інтерлейкіну-6 та фібриногену, асоційовані з гіршим короткочасним клінічним наслідком. C-реактивний білок (С-РБ), синтез якого пов'язаний з інтерлейкіном-6, впливає на рівень смертності при геморагічному інсульті, однак його взаємозв'язок з раннім збільшенням гематоми досліджений недостатньо.

Автори дослідження вимірювали рівень сироваткового С-РБ протягом 6 год після розвитку інсульту у 399 пацієнтів зі спонтанними паренхіматозними крововиливами. Первинною кінцевою точкою було раннє збільшення гематоми (збільшення абсолютної величини  $> 12,5 \text{ см}^3$  або відносного розміру  $> 33\%$ ), вторинною — раннє неврологічне погіршення, підтвержене зниженням балів

за шкалою ком Глазго ( $\geq 3$  бали для некоматозних пацієнтів,  $\geq 2$  бали для хворих у стані коми), поява нових вогнищевих неврологічних симптомів під час неврологічного обстеження чи клінічних симптомів дислокації головного мозку та зростання рівня 30-денної смертності.

Раннє збільшення гематоми зафіксоване у 25,8% пацієнтів, раннє неврологічне погіршення — у 19,3%. Рівень смертності на 30-ту добу — 31,8%. Проведений множинний регресійний аналіз продемонстрував, що рівень С-РБ у плазмі крові  $> 10 \text{ мг/л}$  незалежно прогнозує раннє збільшення гематоми (відношення шансів (ВШ) — 4,71; 95% ДІ 2,75—8,06,  $p < 0,0001$ ) та раннє неврологічне погіршення (ВШ — 2,7; 95% ДІ 1,50—4,84,  $p < 0,0009$ ). Експериментальні дослідження виявили, що С-РБ стимулює розвиток запального процесу, активує мікроглію та комплемент С3, пошкоджує гематоенцефалічний бар'єр, призводячи до посиленого набряку головного мозку. Однак механізми взаємозв'язку між С-РБ та збільшенням розміру гематоми потребують вивчення в експериментальних та клінічних дослідженнях.

## **Метаболічні механізми впливу індексу маси тіла, надлишкової маси тіла й ожиріння на ішемічну хворобу серця та інсульт: об'єднаний аналіз 87 проспективних когорт з 1,8 млн учасників**

The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects). Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1,8 million participants // *The Lancet*. — 2014. — Vol. 383. — P. 970—983.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт на сьогоднішній день є провідними причинами смертності в світі. Індекс маси тіла (ІМТ) — важливий показник ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Останніми десятиліттями спостерігається зростання середньої величини ІМТ та ЦД і зниження артеріального тиску (АТ) і рівня холестерину крові. Ме-

тою проведеного дослідження було визначити, якою мірою вплив ІМТ на ризик розвитку ІХС та інсульту опосередковано через АТ, рівень холестерину та глюкози, а також визначити, наскільки ці чинники є незалежними.

Проаналізовано 97 проспективних когортних досліджень з 1,8 млн учасників за період 1948—

2005 рр. Виявлено 57 161 випадок ІХС та 31 093 випадки інсульту. Критерії вилучення: вік менше 18 років, ІМТ нижче за 20 кг/м<sup>2</sup>, наявність ІХС та інсульту в анамнезі. Відкориговане ВР на кожні 5 кг/м<sup>2</sup> підвищення ІМТ для ІХС становило 1,27 (95 % ДІ 1,23—1,31), для інсульту — 1,18 (95 % ДІ 1,14—1,22). Додаткова поправка на метаболічні чинники зменшила значення ВР до 1,15 (95 % ДІ 1,12—1,18) та 1,04 (95 % ДІ 1,01—1,08) відповідно. Це означало, що 46 % (95 % ДІ 42—50) додаткового ризику розвитку ІХС та 76 % (95 % ДІ 65—91) — інсульту опосередковано трьома зазначеними метаболічними чинниками. Надлишкова маса тіла (ІМТ ≥ 25, але < 30 кг/м<sup>2</sup>) та ожиріння (ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) статистично значущо підвищували ризик розвитку

ІХС та інсульту порівняно з нормальною масою тіла (ІМТ ≥ 20, але < 25 кг/м<sup>2</sup>), при цьому 50 % (95 % ДІ 44—58) додаткового ризику, пов'язаного з надлишковою масою тіла, та 44 % (95 % ДІ 41—48) додаткового ризику, пов'язаного з ожирінням, опосередковувалися трьома метаболічними чинниками. Аналогічні показники для інсульту становили 98 % (95 % ДІ 69—155) та 69 % (95 % ДІ 64—77) відповідно. Автори дійшли висновку, що заходи, спрямовані на зниження високих рівнів АТ, холестерину та глюкози, сприятимуть зменшенню додаткового ризику ІХС та інсульту, зумовленого високою величиною ІМТ. Якщо при ІХС додатковий ризик зменшуватиметься наполовину, то при інсульті, асоційованому з підвищеним ІМТ, — на дві третини.

## Ефект вітаміну Е та мемантину на функціональне погіршення при хворобі Альцгеймера

Dysken M. W., Sano M., Asthana S. et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease // JAMA. — 2014. — Vol. 311 (1). — P. 33—44.

Хвороба Альцгеймера (ХА) характеризується поступовим прогресуванням погіршення пам'яті та інших інтелектуальних функцій. В основі захворювання — комплекс порушень у головному мозку, які призводять до прогресування загибелі нервових клітин. Донедавна допомога хворим на ХА зводилася до організації догляду за ними. Останніми десятиліттями розроблено і впроваджено в практику низку лікарських засобів, ефективність та безпечність яких при лікуванні ХА підтверджена численними клінічними випробуваннями.

Американські науковці на чолі з М. W. Dysken провели 4-річне рандомізоване плацебоконтрольоване дослідження для з'ясування ефективності вітаміну Е та мемантину щодо сповільнення прогресування ХА легкого та середнього ступеня тяжкості у 613 пацієнтів (оцінка за шкалою MMSE — від 12 до 26 балів), які приймали інгібітори ацетилхолінерастери. Хворих розподілено на чотири групи, яким додатково призначали: желатинові капсули α-токоферолу (вітамін Е) у дозі 2000 МО/добу,

мемантин у дозі 20 мг/добу, комбінацію цих препаратів чи плацебо.

Отримані результати засвідчили, що призначення високої дози вітаміну Е пацієнтам з ХА сприяє сповільненню прогресування захворювання на 19 % щорічно порівняно з групою плацебо, у кінці періоду спостереження (2,3 року) різниця в оцінці за шкалою функціонування була на 3,15 бала вищою (95 % ДІ 0,92—5,39). Ані мемантин, ані комбінація вітаміну Е та мемантину не продемонстрували клінічних переваг порівняно з групою плацебо. Ймовірно, при комбінації мемантину та α-токоферолу нівелюється антиоксидантний ефект вітаміну Е, хоча це питання ще не з'ясовано. Прийом великих доз вітаміну Е був безпечним для пацієнтів. Інфекційні захворювання частіше траплялися в групі хворих, які приймали мемантин чи комбінацію препаратів. Отже, додаткове до антихолінерастерних препаратів призначення вітаміну Е при ХА легкого та середнього ступеня тяжкості є обґрунтованим.

Підготувала К. В. Антоненко

Кафедра неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця  
ГО «Академія практикуючих неврологів»  
Компанія «МедіаМед»

## **СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ**

Запрошуємо взяти участь у науково-практичній конференції «СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ», яка відбудеться 25—26 вересня 2014 року в Києві.

### **Місце проведення**

м. Київ, вул. Володимирська, 55  
(Великий конференц-зал Національної академії наук України)

До участі в конференції запрошуються практичні лікарі-неврологи та нейрохірурги, наукові співробітники та лікарі інших спеціальностей.

### **Основні питання наукової програми конференції:**

- Цереброваскулярна патологія
- Демієлінізувальні захворювання
- Захворювання периферичної нервової системи
- Епілепсія
- Нейродегенеративні захворювання
- Нейроінфекції
- Актуальні питання лікування та реабілітації неврологічних хворих
- Міждисциплінарні питання в неврології

Заявки на участь в науковій програмі, вимоги до оформлення тез можна отримати на сайті [www.neurology.org.ua](http://www.neurology.org.ua).

*Заявка на участь в науковій програмі: до 01.06.2014 р.*

*Подача тез: до 15.06.2014 р.*

*Реєстрація: на місці.*

### **АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ:**

01601, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 17  
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, кафедра неврології  
E-mail: [apn.neuro@gmail.com](mailto:apn.neuro@gmail.com)

### **Відповідальний секретар конференції**

Довбонос Тетяна Анатоліївна  
Тел.: 091-902-61-08, 095-779-56-72. Факс (44) 224-58-61

## Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською або російською мовою. Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);
- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Увага! Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально, якщо, на думку редколегії, вона становить особливий інтерес для читачів;
- таблиці, малюнки, графіки, фотографії з додаванням електронних копій (див. нижче);
- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 50, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) **трьома мовами:** українською, російською та англійською (переклад має бути якісним і точним);
- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (поданий на наступній сторінці);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Простим перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 12 пунктів, без табуляторів і переносів. Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4). Інтервал між рядками — півтора, поля з усіх боків по 20 мм. У тексті та заголовках не має бути слів, набраних великими літерами.

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери. У разі потреби навести торгову назву — подавати її з великої літери та в лапках.

**СТРУКТУРА** основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

**РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ**, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму струк-

туру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Обсяг резюме — одна друкована сторінка.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним.

**ТАБЛИЦІ** слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

**ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ** будують у форматах Excel або Graph і вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

**ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ**, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрації мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF або JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

**СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ** складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок (наприклад: 6. Дегтярєва І.І. Панкреатит.— К.: Здоров'я, 1992.— 168 с.); для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю (наприклад: 8. Васильєва Н.В. Стан оксидантної та захисної глутатіонової систем крові хворих у різні періоди мозкового інсульту // Буков. мед. вісник.— 1998.— Т. 2, № 2.— С. 80—84. Для іноземних видань: 7. Eastell R., Boyle I., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group // Quarterly J. Med.— 1998.— Vol. 91, N 2.— P. 71—92.).

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».

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

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, journals@vitapol.com.ua.**

# Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Ліцензіар \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського неврологічного журналу» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно не-  
виключну ліцензію на використання наукової статті

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову  
статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в «Українському неврологічному журналі»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію та переклад статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шля-  
хом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 5) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 6) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно  
до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(М.П. наукової установи,  
що засвідчує підпис Ліцензіара)