

ISSN 1998-4235

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

Український неврологічний журнал

№ 1 (34)
2015

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»
2015

www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

Ю. І. Головченко (Київ)

В. Ф. Москаленко (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

М. М. Яхно (Москва)

В. П. Лисенюк (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. Кузнецов (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 № 3-ВР від 26.02.2015 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4757 від 05.08.2014 р.

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. 14,42

Замовлення № 0115N

Наклад – 2000 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований, друк офсетний

Підписано до друку 05.03.2015 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, 2015 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2015

Передплатний індекс 96474

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

5 PANDAS — нова форма аутоімунного ураження мозку, індукованого стрептококовою інфекцією

Д. В. МАЛЬЦЕВ

PANDAS — a new form of autoimmune brain damage induced by streptococcal infection
D. V. MALTSEV

ОГЛЯДИ

16 Хронічні імунні невропатії: сучасні погляди на діагностику та лікування

Н. П. ЯВОРСЬКА

Chronic immune neuropathies: new approaches in diagnosis and treatment
N. P. YAVORSKA

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

22 Клинико-неврологические особенности и динамика когнитивных расстройств у больных в острый период повторного мозгового ишемического полушарного инсульта

А. А. КОЗЬЛКИН, Л. В. НОВИКОВА

Clinical and neurological features and dynamics of cognitive impairment in patients with recurrent ischemic supratentorial stroke
O. A. KOZYOLKIN, L. V. NOVIKOVA

29 Алейний поліморфізм генів факторів II (20210 G/A) та V (Arg506Gln, 1691 G/A) зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом

В. С. МЕЛЬНИК, Л. І. СОКОЛОВА, О. М. САВЧУК

Allelic polymorphism genes factors II (20210 G/A) and V (Arg506Gln, 1691 G/A) blood coagulation in patients with ischemic stroke
V. S. MELNIK, L. I. SOKOLOVA, O. M. SAVCHUK

34 Еволюція неврологічного дефіциту залежно від часу доби, в який виник ішемічний інсульт

А. О. ВОЛОСОВЕЦЬ

Evolution of neurological deficit depending on the period of a day of ischemic stroke occurrence
A. O. VOLOSOVETS

39 Післяінсультна депресія та чинники її розвитку

Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО

Post-stroke depression and its development factors
L. V. PANTELEIENKO

45 Когнітивні та емоційні розлади в пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла

С. М. СТАДНИК

Cognitive and emotional disorders in patients with sick sinus syndrome
S. M. STADNIK

51 Споживання вітаміну D з продуктами харчування та ризик розвитку множинного склерозу в популяції Вінницької області

С. Л. МАЛИК

Vitamin D dietary intake and risk of multiple sclerosis in Vinnytsya region population
S. M. MALYK

56 Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз та їх залежність від соціальних і демографічних чинників

С. Я. КИРИЛЮК

Cognitive impairments in patients with multiple sclerosis and their dependence on social and demographic factors
S. Ya. KYRYLYUK

66 Стан клітинного імунітету в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС з когнітивними розладами у віддалений період після аварії

Д. А. БАЗИКА, К. М. ЛОГАНОВСЬКИЙ, А. В. КУБАШКО, І. М. ІЛЬЧЕНКО, С. А. ЧУМАК, О. А. БЕЛЯЄВ

Cellular immunity state in Chernobyl NPP accident consequences liquidators with cognitive disorders in long-time period after the accident
D. A. BAZYKA, K. M. LOGANOVSKIY, A. V. KUBASHKO, I. M. ILJENKO, S. A. CHUMAK, O. A. BELYAEV

- 75 Вплив комбінованої терапії кортексином та діосміном на динаміку когнітивних розладів та церебральну гемодинаміку у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень**
І. М. ПОЯСНИК

Influence of combined treatment with cortexin and diosmin on the dynamics of cognitive disorders and cerebral hemodynamic in patients with chronic obstructive pulmonary diseases
I. M. POYASNYK

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- 80 Досвід проведення тромболізу при ішемічному інсульті: аналіз перших 10 випадків**
О. С. БОБРОВНИК, Є. І. ЦЬОМА, М. М. ДОВГАНІЧ, К. О. КАРПІНСЬКА, Т. О. СТУДЕНЯК

The experience of thrombolysis procedure in ischemic stroke: an analysis of the first 10 cases
O. S. BOBROVNYK, E. I. TSOMA, M. M. DOVHANYCH, K. O. KARPINSKA, T. O. STUDENYAK

- 87 Відновне лікування нейроофтальмологічних порушень у хворих з артеріовенозними сполученнями кавернозного синуса головного мозку в ранній післяопераційний період**
В. М. ЖДАНОВА

Restorative treatment of patients experiencing neuroophthalmological disorders with arteriovenous fistula of the brain cavernous sinus in the early postoperative stage
V. M. ZHDANOVA

- 94 К вопросу систематизации вторичных поражений структур системы тройничного нерва при патологии челюстно-лицевой области**
А. А. ТИМОФЕЕВ, Е. П. ВЕСОВА, Е. В. ТКАЧЕНКО

Concerning systematization of trigeminal nerve system structures secondary affection at maxillofacial pathology
O. O. TYMOFFEYEV, O. P. VESOVA, O. V. TKACHENKO

- 99 Роль мануальной терапии в лечении неврологических проявлений остеохондроза позвоночника**
Н. М. БУЧАКЧИЙСКАЯ, И. В. МАРМУХА, В. И. МАРМУХА

Role of manual therapy in the treatment of neurological manifestations of osteochondrosis of the spine
N. M. BUCHAKCHIYSKA, I. V. MARAMUKHA, V. I. MARAMUKHA

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В НЕВРОЛОГІЇ

- 103 Нейропротекция при цереброваскулярной патологии: нейрональные и системные аспекты**
С. Г. БУРЧИНСКИЙ

Neuroprotection in cerebrovascular pathology: neuronal and systemic aspects
S. G. BURCHYNSKYI

- 109 Нарушения BDNF-зависимых механизмов нейропластичности при психических и неврологических заболеваниях и их коррекция эсциталопрамом**
Н. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО, О. А. ЛЕВАДА

Impairment of BDNF-mediated neuroplasticity mechanisms for mental and neurological diseases, and their correction by escitalopram
N. V. CHEREDNICHENKO, O. A. LEVADA

- 117 Диагностика и лечение деменции с тельцами Леви (краткий обзор современной зарубежной литературы)**
Ж. Н. БАЗИК

Diagnostics and management of dementia with Lewy bodies (foreign contemporary literature review)
Zh. M. BAZYK

- 122 Оголошення**

- 124 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»**



Д. В. МАЛЬЦЕВ

Інститут імунології та алергології Національного медичного університету
ім. О. О. Богомольця, Київ

PANDAS — нова форма автоімунного ураження мозку, індукованого стрептококовою інфекцією

Наведено дані щодо патогенезу, епідеміології, клінічної картини, діагностики і лікування нової форми автоімунного ураження мозку, індукованого стрептококовою інфекцією ротоглотки, яке позначається акронімом PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; педіатричні нейропсихічні розлади, асоційовані зі стрептококовими інфекціями). Стаття буде корисною неврологам, психіатрам, отоларингологам, інфекціоністам, клінічним імунологам.

Ключові слова: стрептокок, автоімунітет, гіперкінези, obsesивно-компульсивний синдром.

Як відомо, β -гемолітичні стрептококи групи А асоційовані з гострою ревматичною лихоманкою і хронічним ревмокардитом у людей. Малу хорею, зумовлену продукцією стимулювальних антитіл до антигенів нейронів субкортикальних ядер, донедавна розглядали в англомовній науковій літературі як єдине неврологічне ускладнення ревматизму. Однак протягом останніх десятиліть було накопичено докази існування додаткового спектра нейропсихічних і екстрапірамідних розладів, асоційованих зі стрептококовою інфекцією ротоглотки, які отримали назву PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; педіатричні нейропсихічні розлади, асоційовані зі стрептококовими інфекціями) [30]. Вперше про такі порушення повідомили S. E. Swedo та співавтори у 1989 р., виявивши в порівняльному дослідженні аномально високу частоту obsesивно-компульсивного синдрому в пацієнтів з малою хореєю [110]. Однак загальне визнання світової медичної спільноти концепція PANDAS отримала лише в 1998 р., коли було накопичено достатньо клінічних повідомлень

про ці неврологічні ускладнення і запропоновано робочі критерії діагностики [40].

Розробку нових акронімів для позначення подібних розладів зумовили такі факти. По-перше, аналогічні симптоми іноді розвиваються у дорослих, про це свідчать непоодинокі клінічні повідомлення [13, 16]. По-друге, такі розлади виникають в асоціації не лише зі стрептококом, а й з іншими мікроорганізмами, зокрема мікоплазмами [34, 74], бореліями [91] і вірусом простого герпесу 1 типу [50], хоча це трапляється набагато рідше. По-третє, у деяких пацієнтів відповідні нейропсихічні та екстрапірамідні порушення мають інший, неімуноопосередкований патогенез [98]. У зв'язку з цим останнім часом запропоновано ширші терміни, зокрема PITANDS (pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorder; педіатричний інфекційно-індукований автоімунний нейропсихічний розлад), PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome; педіатричний гострий нейропсихічний синдром) та CANS (childhood acute neuropsychiatric syndromes; гострі нейропсихічні синдроми дитинства) [76, 79]. Однак акронім PANDAS нині є найусталенішим та найуживанішим, тому саме його використано в огляді.

© Д. В. Мальцев, 2015

Патогенез

PANDAS розглядають як постінфекційне імуні-опосередковане порушення, зумовлене продукцією автоантитіл до антигенів підкіркових гангліїв головного мозку [15, 64], хоча накопичується дедалі більше доказів того, що хронічна стрептококова інфекція стимулює подальше прогресування захворювання. Т.К. Murthy та співавтори у великому лонгітудинальному дослідженні за участю 693 дітей-учнів середніх шкіл виявили тісний зв'язок між тиками, поведінковими розладами, хореїформними гіперкінезами та епізодом стрептококової інфекції ротоглотки, підтвердженої мікробіологічним методом, причому рецидивний перебіг інфекційного процесу був асоційований з підвищеним ризиком неврологічних ускладнень [78]. L. K. Mell та співавтори у дослідженні за типом «випадок — контроль» установили асоціацію першого епізоду тиків, obsесивно-компульсивних розладів і синдрому Туретта з перенесеною стрептококовою інфекцією протягом останніх 3 міс (відношення шансів (ВШ) 2,22; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,05—4,69). У пацієнтів з частими загостреннями стрептококової інфекції протягом 12 міс відзначено підвищений ризик розвитку неврологічних ускладнень (ВШ 3,10; 95% ДІ 1,77—8,96). Якщо збудником був β -гемолітичний стрептокок групи А, то ризик ураження нервової системи був найвищим (ВШ 13,6; 95% ДІ 1,93— 51,0) [69]. N. Müller та співавтори виявили високі титри антитіл до антигенів M12 і M19 стрептококів у дорослих пацієнтів із синдромом Туретта (n = 25) порівняно зі здоровими добровольцями [73]. L. Giulino та співавтори у спеціально спланованому дослідженні виявили асоціацію дебюту PANDAS з епізодом гострої інфекції верхніх дихальних шляхів різної етіології [44]. Отримані ними дані узгоджуються з повідомленнями про те, що це захворювання може бути пов'язане не лише зі стрептококом, а й з іншими мікроорганізмами.

Прямий зв'язок між активацією інфекційного процесу в ротоглотці та появою симптомів PANDAS спотерігається лише на початку захворювання, зазвичай з 1—3-місячним латентним періодом. Однак тісної асоціації між подальшими загостреннями стрептококової інфекції та екзацербациями неврологічних симптомів не відзначено, як це продемонстрували в лонгітудинальних дослідженнях J. F. Leckman та співавтори (n = 84) [56] і S. E. Cengel-Kültür та співавтори (n = 81) [22]. Згідно з останніми даними, лише у 15—25% випадків подальші загострення неврологічних симптомів безпосередньо пов'язані з активацією стрептокока в ротоглотці [97], однак раніше S. E. Swedo та співавтори зазначили подібну асоціацію принаймні в 42% випадків [107]. Профілактична антибіотикотерапія зменшує частоту і тяжкість екзацербаций PANDAS [100], що свідчить про загальний потенціувальний вплив інфекційного процесу на автоімунне церебральне ускладнення.

Як відомо, β -гемолітичні стрептококи групи А експресують суперантигени, зокрема протеїн М, що призводить до поліклональної активації лімфоцитів і подальшого синтезу антитіл низької афінності. Це сприяє реалізації механізму молекулярної мімікрії (рис. 1). Вважають, що низькоафінні антитіла, спрямовані проти стрептококів, здатні розпізнавати деякі антигени базальних гангліїв мозку, що спричиняє розвиток неврологічних і нейропсихічних симптомів [66]. Добре вивченою є мала хорея, що має певну схожість з PANDAS. Установлено, що причиною синтезу антинейрональних антитіл у цьому випадку є молекулярна мімікрія між лізогангліозидом базальних гангліїв і N-ацетилглюкозаміном стрептококів. Ці антитіла активують кальцій-залежну протеїнкіназу II нейронів, асоційовану з кальмодуліном, що призводить до накопичення тирозингідроксилази і подальшого вивільнення дофаміну [51]. На відміну від малої хореї, точний механізм розвитку PANDAS досі не відомий, хоча вважають, що він подібний [55].

Стимулювальні антинейрональні автоантитіла, спрямовані проти антигенів нервових клітин підкіркових гангліїв, вважають безпосередньою причиною розвитку PANDAS. A. Moger та співавтори виявили автоантитіла до епітопів клітин базальних гангліїв мозку з молекулярною масою 86 і 55 кДа, які перехресно реагували з антигенами стрептококу, в пацієнтів з obsесивно-компульсивними розладами та екстрапірамідними порушеннями за типом синдрому Туретта (n = 72) у контрольованому дослідженні [70]. R. C. Dale та співавтори виявили антимозкові автоантитіла в 42% випадків PANDAS, що відповідає рівню ідентифікації автоантитіл при малій хореї, порівняно з 2 і 10% випадків відповідно у контрольних групах здорових осіб і пацієнтів з іншими неврологічними захворюваннями [28]. H. S. Singer та співавтори у контрольованому випробуванні (n = 30) показали, що у пацієнтів з PANDAS порівняно зі здоровими особами вірогідно частіше виявляють автоантитіла до нейронів хвостатих ядер (Wilks' lambda = 0,0236, p < 0,0002).

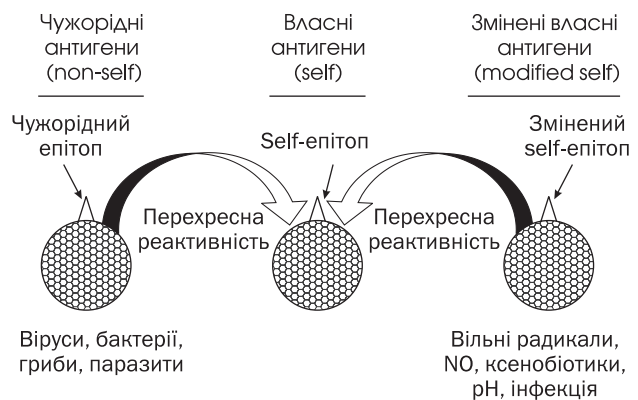


Рис. 1. Механізм молекулярної мімікрії (за Г. М. Дранніком, 1999)

Антигеном — мішенню для стимулювальних анти-тіл — виявився епітоп з молекулярною масою 183 кДа [99]. С. Gause та співавтори у порівняльному дослідженні показали, що у пацієнтів з PANDAS відзначаються вірогідно вищі титри анти-тіл до антигенів дорсолатеральної префронтальної кори, хвостатого ядра і поясної звивини, виявлені шляхом імуноблотингу, ніж у пацієнтів з обсессивно-компульсивними розладами і тиками іншого походження [42]. За даними Р. Ravone та співавторів, антитіла до базальних гангліїв виявлено у 14 із 22 пацієнтів з PANDAS і лише у 2 із 22 осіб з неускладненою стрептококовою інфекцією ротоглотки ($p < 0,001$, тест Фішера) [86]. А. J. Church та співавтори у перехресно-секційному дослідженні за участю дітей та дорослих з PANDAS ($n = 190$), який виявлявся у вигляді туреттоподібних симптомів, установили стійку асоціацію зі стрептококовою інфекцією та автоантитілами до антигену базальних гангліїв з молекулярною масою 60 кДа, котрий був подібним до такої при малій хореї [24]. S. M. Vodner та співавтори виявили автоантитіла до антигенів полосатого тіла та цитоскелета нейронів у дорослого пацієнта з PANDAS [12]. У нещодавно закінченому перехресно-секційному дослідженні Т. R. Nicholson та співавтори виявили антитіла до досліджуваних антигенів базальних гангліїв у 19 (19,8%) із 96 пацієнтів з PANDAS і лише у 2 (4%) із 50 здорових осіб ($p = 0,012$, тест Фішера); 13 із 19 серопозитивних пацієнтів мали автоантитіла до ендолази нейронів підкіркових вузлів [81]. Зв'язок із нейротропними автоантитілами продемонстрований у більшості досліджень. С. M. Morris-Berry та співавтори не виявили асоціації PANDAS і синдрому Туретта з антидофаміновими, антитубіліновими і антистрептококовими антитілами [72].

S. Stagi та співавтори у контрольованому дослідженні за участю 77 пацієнтів з клінічними виявами PANDAS і 197 здорових осіб (група контролю) вірогідно частіше виявляли високі титри антистрептолізину O та антиДНКазы В, а також задокументовані епізоди бактеріальних інфекцій ротоглотки у досліджуваній групі порівняно з контрольною ($p < 0,0001$) [104]. Частота виявлення автоантитіл, зокрема імуноглобулінів до тиропероксидази, тироглобуліну, ендомізію, трансглутамінази, ядер, фосфоліпідів, була однакою в обох групах. У пацієнтів з PANDAS, у яких паралельно виявляли автоантитіла до екстрацеребральних антигенів, була вищою напруженість гуморальної імунної відповіді до стрептокока.

Поява антимозкових антитіл при стрептококовій інфекції ротоглотки не може бути пояснена лише наявністю інфекційного агента, як це показали у контрольованому дослідженні ($n = 44$) Р. Ravone та співавтори [85]. Для розвитку захворювання необхідний вплив додаткових чинників. Нині вивчають генетичну схильність до індукції PANDAS у людей. Її існування підтверджується повідомленнями про сімейні випадки захворювання [117].

А. В. Lewin та співавтори описали розвиток PANDAS в ідентичних близнюків [58]. L. Lougee та співавтори виявили підвищену частоту випадків тиків серед найближчих родичів пацієнтів з PANDAS порівняно із загальною популяцією в спеціально спланованому дослідженні ($n = 157$) [60].

Подібна предрисповиція може бути зумовлена або зниженою резистентністю до стрептококів, що спричиняє формування хронічної інфекції ротоглотки в ранньому дитячому віці, або схильністю до індукції автоімунних ускладнень у відповідь на інфекційні тригери. І. Kawikova та співавтори установили тісну асоціацію селективного дефіциту IgA з PANDAS, синдромом Туретта і малою хореею у людей у спеціально спланованому дослідженні ($n = 46$) [48]. Як відомо, зазначене поширене імунодефіцитне захворювання сприяє розвитку хронічної стрептококової інфекції ротоглотки. М. Jenike ідентифікував у пацієнтів з PANDAS дисімуноглобулінемію, яка полягала у дефіциті IgE, IgG2 та IgG4 (неопубліковані дані). Ми повідомили про розвиток PANDAS у пацієнтки з ізольованим дефіцитом природних кілерів. Іншим виявом імунодефіцитного захворювання був хронічний мультифокальний лейкоенцефаліт, спричинений вірусом герпесу 6 типу [1]. Н. U. Luleyar та співавтори продемонстрували зв'язок PANDAS з -308 г/а- та -850 с/т-поліморфізмами гена фактора некрозу пухлини α (ФНП- α). Цей ген важливий для регуляції апоптозу лімфоцитів, а мутації у ньому пов'язані з високим ризиком індукції автоімунних ускладнень [61]. Т. К. Murphy та співавтори установили, що в матерів дітей з PANDAS автоімунні захворювання трапляються в 17,8% випадків, що вірогідно частіше, ніж у матерів здорових дітей (близько 5,0%) [80]. У пацієнтів з PANDAS часто виявляють автоантитіла до екстрацеребральних антигенів, зокрема до фосфоліпідів і декарбоксілази глутамінової кислоти [83]. В. F. Roy та співавтори у контрольованому дослідженні виявили аномально підвищений титр автоантитіл до соматостатину і продинорфіну в пацієнтів з PANDAS, що може пояснити деякі ендокринні порушення у таких осіб [93].

Стан мозку також має важливе значення для формування схильності до індукції PANDAS. Як показали G. Zai та співавтори, це асоційовано з трансмісіями в алелі 459-bp гена мієлін-асоційованого олігодендроцитарного глікопротеїну (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG), який регулює активацію каскаду комплементу в нервовій системі [120]. Трансмісії C1334T MOG2 і C10991T MOG4 також виявилися пов'язаними з високим ризиком розвитку PANDAS, хоча в китайській популяції асоціації захворювання з поліморфізмами гена MOG не відзначено [47]. S. Aróstegui та співавтори повідомили про дебют PANDAS після нейрохірургічного втручання в обсязі амігдалектомії. Індукцію автоімунного ускладнення пояснили пошкодженнями тканини мозку, що могло спричинити вивільнення

автоантигенів, та післяоперативним підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єра [6].

Нині PANDAS розглядають як мультифакторне захворювання, для розвитку якого необхідна комбінація декількох чинників, а саме — стрептококової інфекції, генетично детермінованих порушень імунорезистентності і підвищення схильності до аутоімунних ускладнень, а також певний сприятливий антигенний склад мозку та/або аномальна проникність гематоенцефалічного бар'єра.

Епідеміологія

Поширеність PANDAS точно не встановлена, оскільки його діагностика належним чином не налагоджена у багатьох країнах. Як показали V. Gabbay та співавтори в ретроспективному дослідженні (n = 176), навіть у розвинених країнах належне лікування призначається при PANDAS лише у 63% випадків [39]. Відомо, що хлопчики хворіють набагато частіше, ніж дівчатка. За даними A. Catarina Prior та співавторів, PANDAS зафіксовано у 84,6% хлопчиків із 78 обстежених [20]. Причина гендерної відмінності достеменно не відома, оскільки традиційну концепцію впливу статевих гормонів можна застосувати в дитячій популяції з обмеженнями.

Як показали Y. M. Betancourt та співавтори у спеціально спланованому дослідженні, PANDAS був причиною нейропсихічних та екстрапірамідних розладів у дітей і дорослих у 5,2% випадків [11]. F. Kochman та співавтори установили, що PANDAS зумовлює близько 10% випадків обсессивно-компульсивного синдрому в людей [53].

Клінічні вияви

Початок захворювання зазвичай гострий, драматичний. Перебіг PANDAS — ремісивно-рецидивний з різкими загостреннями і спочатку повними, а потім — частковими ремісіями («пилкоподібний»), хоча описано також атипові хронічні форми з перманентними виявами (рис. 2) [108, 112]. Основу клінічної картини становлять моторні та/або вокальні тики, обсессії і компульсії [117]. Серед інших виявів PANDAS описано міоклонії [32], дистонію [119], періодичну гіперсомнію за типом Kleine — Levin [29], ажитацію [4], генералізовану тривожність [27], заїкання [65], спазматичну дисфонію

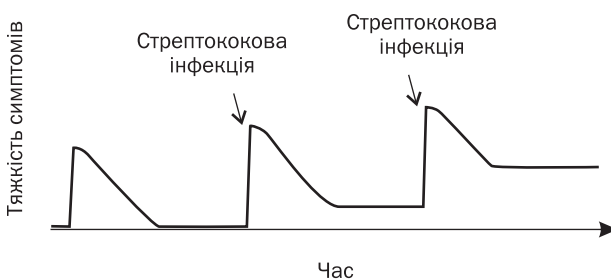


Рис. 2. Схема пилкоподібного клінічного перебігу PANDAS у людей (за S. E. Swedo та співавт.)

[13], хореїформні гіперкінези [84], геміхорею [62], *anorexia nervosa* [88, 116], туреттоподібні розлади [68], синдром дефіциту уваги й гіперактивності [95], шизофреноподібні порушення [21], гіпероралізм [17], кататонію [33], нічний енурез [11]. Тики у таких дітей можуть бути атиповими, зокрема дистонічно-гортанними [117] або абдомінальними [67].

Зазначені симптоми можуть комбінуватися один з одним. Так, J. Kerbeshian та співавтори описали одночасний розвиток туреттизму, синдрому затримки розвитку, тиків, міоклоній і шизофреноподібних розладів у пацієнта з PANDAS [49]. Захворювання має варіабельну клінічну маніфестацію навіть у межах однієї родини. С. Neubi та співавтори повідомили про розвиток обсессивно-компульсивного розладу як вияву PANDAS в одного з братів, тоді як в іншого в клінічній картині відзначалися тики [45]. Серед рухових розладів переважають вияви гіпотонічно-гіперкінетичного синдрому. Існує лише одне повідомлення про розвиток паркінсонізму при PANDAS [9].

A. B. Lewin та співавтори у спеціально спланованому дослідженні виявили у пацієнтів з PANDAS, окрім обсессивно-компульсивних розладів, порушення виконавчих актів, візуально-просторових функцій, швидкості моторних дій. Відзначено кореляцію симптомів із сироватковим рівнем антистрептококових антитіл [59]. M. E. Hirschtritt та співавтори також ідентифікували суттєві когнітивні порушення, насамперед уваги і виконавчих функцій, у пацієнтів з PANDAS у контрольованому випробуванні (n = 165) [46].

S. E. Swedo та співавтори запропонували вважати такі розлади, як сепаративна тривога, емоційна лабільність, нічні жахи, когнітивний дефіцит, опозиційна поведінка і моторна гіперактивність, коморбідною психічною патологією при PANDAS [108], хоча досі не наведено жодних доказових критеріїв розподілу істинних і коморбідних виявів PANDAS.

Діагностика

Для підтвердження діагнозу необхідно виявити інфекцію, спричинену β-гемолітичним стрептококом групи А. Можливе проведення мікробіологічного дослідження мазків, узятих з поверхні піднебінних мигдаликів і задньої стінки глотки [56], однак такий підхід часто дає псевдонегативні результати. За даними S. E. Swedo та співавторів, псевдонегативну ротоглоткову культуру відзначено принаймні в 28% випадків PANDAS (n = 50) [109]. Розроблено методики швидкої ідентифікації антигенів стрептококів у матеріалі із задньої стінки глотки і мигдаликів [75]. Хоча у разі PANDAS стрептококова інфекція зазвичай міститься у ротоглотці, спричиняючи клінічну картину фарингіту або тонзиліту, описано випадки іншої локалізації патогену, зокрема періанальний дерматит [113] або ураження інших ділянок шкіри [19], скарлатина, середній отит і синусит [33].

Виявлення специфічних антистрептококових антитіл у сироватці крові — інформативніший тест, ніж мікробіологічне дослідження, з огляду на нестерильність імунітету до збудника, однак цей метод не позбавлений недоліків. Найчастіше ідентифікують антистрептолізин-О у сироватці крові [23, 38], однак необхідно одночасно досліджувати кілька різновидів антистрептококових IgG, включаючи анти-ДНКазу В [116]. Контрольні серологічні тести виконують лише через 6 міс після початку курсу терапії у зв'язку з інерційністю динаміки їх результатів [37], тому ранній контроль зазвичай проводять лише за клінічними симптомами. Загалом серологічні дослідження менш специфічні, оскільки можливі перехресні реакції, однак чутливіші за мікробіологічну ідентифікацію стрептококів при PANDAS. Слід пам'ятати, що дефіцит специфічних антитіл до стрептококів може зумовити псевдонегативні результати серологічних тестів.

Важливий аспект діагностики — виявлення стимуловальних антинейрональних антитіл, які опосередковують розвиток гіперкінезів і нейропсихічних симптомів [66]. Найчастіше вимірюють сироваткову концентрацію імуноглобулінів проти антигенів базальних гангліїв та експресію антигену D8/17 В-лімфоцитів [116]. Імуноблотинг інформативніший, ніж метод ELISA, при ідентифікації антинейрональних антитіл у пацієнтів з PANDAS [42]. За даними М. S. Sokol, антиген D8/17 експресується на 28—38 % В-клітин при PANDAS, тоді як у нормі таку молекулу містять не більше ніж 12 % В-лімфоцитів [102]. Цей антиген можна ідентифікувати принаймні у 85 % пацієнтів з PANDAS [109]. Раніше повідомляли про його асоціацію з гострою ревматичною лихоманкою у людей.

У пацієнтів з PANDAS у сироватці крові та лікворі можна виявити деякі гострофазові протеїни, зокрема С-реактивний білок і неоптерин [116], що іноді допомагає у діагностиці. Крім того, реєструють підвищену сироваткову і лікворну концентрацію прозапальних цитокінів ФНП- α , інтерлейкін-1 β та інтерлейкін-6 [66].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку може візуалізувати білатеральний дифузний набряк у ділянці хвостатих ядер [33] або збільшення обсягу підкіркових гангліїв [43], однак у багатьох випадках не демонструє патологічних відхилень. Позитронно-емісійна томографія інформативніша за МРТ і дає змогу виявити ознаки мікрогліального запалення в зоні хвостатих і сочевицеподібних ядер мозку [54]. Як показали Е. С. Citak та співавтори, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія з гексаметилпропіленаміном (НМРАО-SPECT) виявляє виражену гіпоперфузію в ділянці підкіркових церебральних ядер при PANDAS, а розвиток гіперперфузії може розглядатися як позитивна ознака, яка свідчить про ефективність терапевтичної стратегії [26].

До класичних критеріїв діагностики PANDAS (1998) належать: наявність obsесивно-компуль-

сивного розладу або тиків, епізодичний перебіг з гострими екзацербациями, хореїформні розлади при неврологічному огляді, тимчасовий зв'язок між початком захворювання і стрептококовою інфекцією [37]. Нещодавно S. Esposito та співавтори переглянули усталену концепцію і запропонували 5 робочих діагностичних критеріїв для ідентифікації PANDAS у людей [35]:

1. Наявність obsесивно-компульсивного розладу або тиків.
2. Препубертатний початок (у період від 3 до 11 років).
3. Гострий дебют і рецидивно-ремітивний перебіг у подальшому.
4. Тісна асоціація з інфекцією ротоглотки, спричиненою β -гемолітичним стрептококом групи А.
5. Зв'язок з додатковими моторними виявами при екзацербациях (зокрема з насильницькими рухами і руховою гіперактивністю).

Розрізняють типові та атипові форми PANDAS у людей. Серед типових варіантів виділяють три різновиди: з переважанням тиків, туреттоподібних розладів і obsесивно-компульсивного синдрому. До атипових форм PANDAS належать ураження з дебютом у дорослому віці, дистонічні, міоклонічні й так звані хронічні варіанти [86]. Деякі автори виділяють «м'які» форми PANDAS, складні для клінічної діагностики через стертість симптомів.

Диференційна діагностика

Туреттоподібні вияви PANDAS слід відрізнити від синдрому Туретта іншого походження, так само, як і хореїформні розлади при зазначеному синдромі від малої хореї ревматичної природи [14, 115]. На жаль, методики виявлення антинейрональних антитіл, які застосовують нині, не дають змоги провести коректну диференційну діагностику між PANDAS, синдромом Туретта і малою хореєю [71], тому необхідний комплексний підхід до діагностичного пошуку.

На відміну від малої хореї, при PANDAS зазвичай не уражаються серцеві клапани [96, 101]. Однак результати дослідження за типом «випадок — контроль» (n = 66), проведеного F. Cardona та співавторами, свідчать про наявність мітральної регургітації (54,3 %), пролапсу (2,0 %) і перекручування стулок (2,0 % випадків) мітрального клапана у дітей з тиками, асоційованими зі стрептококовою інфекцією [18].

Як показали Т. К. Murphy та співавтори у порівняльному дослідженні (n = 109), у пацієнтів з obsесивно-компульсивними розладами, зумовленими PANDAS, гостріший початок симптомів, чіткіші періоди ремісій, ефективним є вплив антибіотикопрофілактики, частіші випадки виконання тонзин- і аденоїдектомії та виразніші вияви незграбності, ніж у дітей з obsесіями і компульсіями, не асоційованими зі стрептококовою інфекцією [75].

А. Kumar та співавтори провели порівняльне контрольоване дослідження результатів позит-

ронно-емісійної томографії мозку з 11C- [R]-PK11195 у пацієнтів з PANDAS, синдромом Туретта та здорових осіб. Виконували динамічні позитронно-емісійні знімки та визначали зв'язані потенціали, засновані на вимірюванні взаємодії ліганда з рецептором TSPO, що експресується на активованій мікроглії. Вивчали зони нейрозапальних змін, індукованих мікрогліальними клітинами. Ознаки запалення були ідентифіковані в зоні хвостатих і сочевицеподібних ядер з обох боків у пацієнтів з PANDAS і лише у хвостатих гангліях при синдромі Туретта. У здорових добровольців патологічних відхилень не виявили [54]. V. Roessner та співавтори за допомогою високоточної структурної МРТ мозку ідентифікували вірогідне збільшення об'єму шкаралупи і 3-го моторного регіону мозолистого тіла у пацієнтів із синдромом Туретта порівняно зі здоровими особами (n = 91) [92].

Прогноз

Прогноз сприятливий при «м'яких» формах PANDAS і варіабельний при ураженнях середньої тяжкості. За даними K. G. Walker та співавторів, найгірший прогноз PANDAS відзначено у пацієнтів з комбінованими клінічними виявами, сімейним анамнезом, наявністю поведінкових розладів, що передували PANDAS, неефективністю 10-денної терапії пеніциліном і потребою у госпіталізації у зв'язку з тяжкістю стану [119]. Необхідним є пошук додаткових прогностичних маркерів при PANDAS.

Лікування

Клінічне ведення пацієнтів з PANDAS має проводитися спільно неврологами, психіатрами й оториноларингологами [82]. Лише комплексний підхід дає змогу досягнути успіху в лікуванні цього захворювання.

Як відомо, для вторинної профілактики ревмокардиту застосовують тривалу безперервну терапію пролонгованими бензилпеніцилінами. Теоретично такий підхід може виявитися корисним при PANDAS, з урахуванням подібності механізму розвитку цих захворювань. S. Vejerot та співавтори наполегливо рекомендують призначення тривалої профілактичної антибіотикотерапії при PANDAS, з огляду на сучасні уявлення про патогенез і власний клінічний досвід [8]. Деякі автори вдавалися до епізодичної терапії пеніциліном короткої дії протягом 10 діб при екзацераціях PANDAS [37, 103]. Тривале застосування антибіотиків короткої дії може посилювати obsесивно-компульсивні розлади у пацієнтів з PANDAS у зв'язку з пригніченням коменсальної мікробіоти кишечника, як показав J. C. Rees [90].

Користь від застосування пеніциліну зазначено у деяких повідомленнях про клінічні випадки PANDAS [3, 29, 83, 89]. M. L. Murphy та співавтори провели невелике відкрите трирічне лонгітудинальне дослідження (n = 12), в якому вперше показали клінічну ефективність антибіотикопротекти-

ки при PANDAS у дітей. Застосовували пеніцилін та цефалоспорин протягом 10 діб поспіль. Поліпшення відзначено на 5-ту—21-шу добу після початку лікування [75]. M. A. Garvey та співавтори провели пілотне подвійне сліпе плацебо-контрольоване збалансоване перехресне дослідження за участю 37 дітей з PANDAS, в якому продемонстрували лише тенденцію до поліпшення після прийому перорального пеніциліну V у дозі 250 мг двічі на добу [41]. L. A. Snider та співавтори у 2005 р. провели невелике подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване випробування тривалої профілактичної терапії пеніциліном VK у дозі 250 мг двічі на добу та азитроміцином у дозі 250 мг двічі на добу 1 раз на тиждень протягом 1 року при PANDAS. Виявлено зниження частоти загострень стрептококової інфекції на 96 % і асоційоване з цим зменшення кількості рецидивів нейропсихічних і екстрапірамідних симптомів на 61 % у пацієнтів, які приймали як пеніцилін, так і азитроміцин, порівняно з групою плацебо (рис. 3) [100].

У разі резистентності до бензилпеніциліну та азитроміцину деякі автори рекомендують проводити тонзилектомію для усунення вогнища хронічної стрептококової інфекції. Сприятливий ефект від видалення піднебінних мигдаликів зазначено у кількох повідомленнях про клінічні випадки [4, 7, 38, 62]. Іноді паралельно проводили аденоїдектомію [45]. Однак до такого підходу слід ставитися зважено, оскільки він не завжди ефективний і може призводити до ускладнень у віддалений період. Як показали T. K. Murphy та співавтори у спеціально спланова-

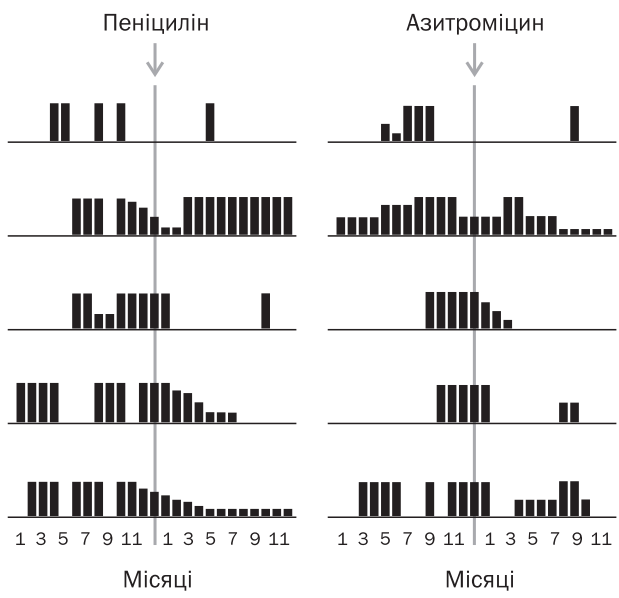


Рис. 3. Зменшення частоти епізодів стрептококової інфекції і загострень PANDAS після призначення профілактичної терапії пеніциліном та азитроміцином. На осі абсцис — період до та після призначення антибіотика, висота стовпчиків — ступінь вияву інфекції (L. A. Snider та співавт. (100))

ному дослідженні (n = 112), тонзил- і аденоїдектомія вірогідно не зменшують ризик розвитку PANDAS у людей, хоча призводять до послаблення резистентності до інфекційних чинників [77].

Як засоби терапії другого ряду застосовують плазмаферез і внутрішньовенний імуноглобулін [11, 63]. До імуномодулювальної терапії слід вдаватися у разі тяжких випадків PANDAS, коли недостатньо ефективною є антибіотикопрофілактика [57]. Користь від проведення плазмаферезу зазначено в кількох повідомленнях про клінічні випадки [5, 33]. L. Veşiroğlu та співавтори доповіли про 4 пацієнтів з тяжкими формами PANDAS, у яких нейрорепсихічні симптоми вдалося повністю усунути за допомогою курсів плазмаферезу [10]. Ефект цього еферентного методу пов'язують з тимчасовим видаленням із системного кровотоку аутоантитіл, що циркулюють, і, можливо, прозапальних цитокінів, які беруть участь у патогенезі захворювання. Як показали J. N. Giedd та співавтори, застосування плазмаферезу дає змогу досягти зменшення об'єму уражених базальних гангліїв у пацієнтів з PANDAS [43]. Водночас A. J. Allen та співавтори повідомили про успішне використання внутрішньовенного імуноглобуліну при PANDAS [5]. У нас також є позитивний досвід імуноглобулінотерапії при цій патології. Вважають, що сприятливий ефект досягається за рахунок протиінфекційних, антиза-

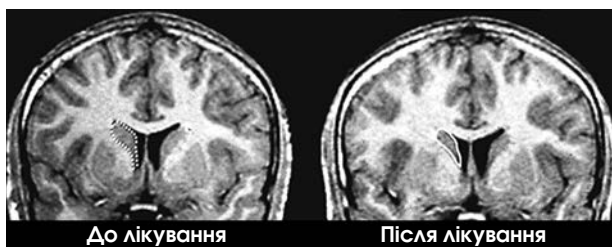


Рис. 4. Зменшення розміру вогнища запалення у хвостатому ядрі головного мозку після курсу внутрішньовенного імуноглобуліну (обведено уражену зону; за даними NIMH)

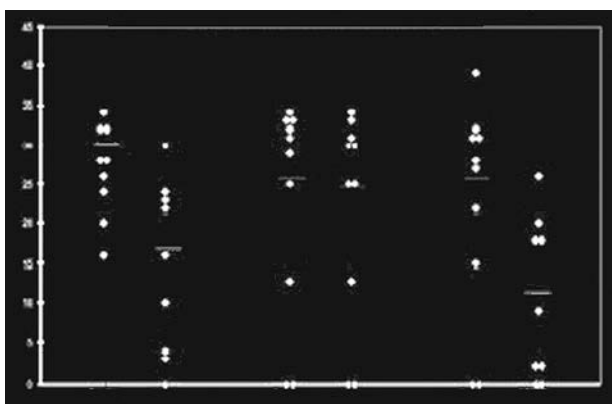


Рис. 5. Зменшення тяжкості клінічних виявів PANDAS після курсу внутрішньовенного імуноглобуліну (зліва) і плазмаферезу (справа) порівняно з плацебо (посередині) (за S. J. Perlmutter та співавт. (87))

пальних та імуномодулювальних ефектів імуноглобуліну (рис. 4). До останніх належать блокувальні й нейтралізуючі впливи, а також здатність впливати на Fc-рецептори автореактивних В-лімфоцитів. Існують повідомлення про ефективність імуноглобулінотерапії при інших формах стрептокок-індукованого аутоімунітету — малій хорей [114, 118], хронічному ревмокардиті [31] і гострій ревматичній лихоманці [25].

S. J. Perlmutter та співавтори провели порівняльне плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження ефективності плазмаферезу (5 однооб'ємних замін протягом 2 тиж) і внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі 1 г/кг маси тіла на добу протягом 2 діб поспіль у пацієнтів з тяжкими формами PANDAS. Показано виражений позитивний клінічний ефект, який полягав у пригніченні obsесивно-компульсивних та екстрапірамідних розладів (рис. 5). При цьому відзначено однакову терапевтичну ефективність обох імуномодулювальних стратегій [87].

Глюкокортикоїди як імуносупресивні агенти також апробували у пацієнтів з PANDAS, однак їх застосування має бути обмеженим у зв'язку з потенціюванням стрептококової інфекції та можливістю індукції тяжких ускладнень, зокрема стероїдного діабету [83].

Як показали E. A. Storch та співавтори у невеликому відкритому дослідженні, для лікування obsесивно-компульсивного синдрому в пацієнтів з PANDAS може бути ефективною когнітивно-поведінкова психотерапія [106]. Існують відповідні повідомлення про клінічні випадки [105]. Є також дані щодо користі від транскраніальної магнітної стимуляції мозку [36].

Як симптоматичні засоби при гіперкінезах застосовують нейрорептици і транквілізатори, зокрема рисперидон [20, 52], тетрабеназин [38] і лоразепам [33]. Для пригнічення тиків і компульсій можуть бути призначені препарати вальпроєвої кислоти [37]. M. E. Boseley та співавтори повідомили про успішне застосування ботуліністичного токсину для лікування спазматичної дисфонії у пацієнта з PANDAS [13]. Для усунення obsесивно-компульсивного розладу застосовують антидепресанти із групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну [36].

PANDAS часто дає рецидиви у періопераційний період, що створює труднощі для анестезіологів і потребує перегляду тактики анестезіологічної підтримки [94]. Електроконвульсивне лікування і нейрохірургічні втручання мають розглядатися як терапія відчаю [36].

Висновки

PANDAS нині розглядають як поширене в популяції мультифакторне захворювання, зумовлене продукцією стимулювальних аутоантитіл до антигенів нейронів базальних гангліїв мозку. Як і го-

стра ревматична лихоманка, ревмокардит і мала хорея, PANDAS є самостійною формою аутоімунного ускладнення, асоційованого з інфекцією, спричиненою β-гемолітичним стрептококом групи А. Концепція церебрального ревмоваскуліту нині не підтримується зарубіжними дослідниками, хоча випадки з таким фенотипом траплялися в нашій клінічній практиці [2]. Механізм молекулярної мімікрії розглядають як найбільш прийнятний для пояснення патогенезу PANDAS. Клінічна картина досить гетерогенна, однак тики та обсесивно-компульсивні розлади — це основний вияв. Слід пам'ятати про атипів форми захворювання, які можуть бути складними для клінічної діагностики. Жодна із лабораторних та інструментальних ознак не є патогномонічною, тому діагноз необхідно встановлювати лише на підставі комплексного аналізу доступних клінічних, анамнестичних, лабораторних і нейровізуалізаційних даних. Пряма або непряма ідентифікація β-гемолітичного стрептоко-

ку групи А — це наріжний камінь діагностики захворювання. Бажано виявляти причинні антигенно-антитіла, хоча діагностичні критерії не вимагають проведення таких досліджень. Першою лінією лікування визнано антибіотики пеніцилін і азитроміцин у режимі епізодичної або тривалої терапії, однак у разі тяжких форм захворювання слід вдаватися до імуномодулювальної терапії, зокрема до плазмаферезу і внутрішньовенного імуноглобуліну. Глюкокортикостероїди і тонзилектомія мають бути методами резерву, які призначають лише окремим пацієнтам у зв'язку з можливістю індукції тяжких побічних реакцій.

Хоча ще тривають дискусії щодо етіології та патогенезу PANDAS, назріла нагальна необхідність раціональної діагностики цього захворювання в Україні, оскільки у багатьох пацієнтів можна усунути або пом'якшити вияви захворювання, що призводять до інвалідизації, за допомогою доступних терапевтичних втручань.

Література

1. Мальцев Д. В., Недопако Я. Я. Дефіцит природних кілерів: гетерогенність, клініка, діагностика, лікування, клінічні приклади // Укр. мед. часопис. — 2013. — Т. 2 (94). — С. 129—142.
2. Мальцев Д. В., Шевченко І. І. Клінічний випадок нейроревматизму, що призвів до розвитку рефрактерної епілепсії // Вісн. епілептол. — 2010. — № 2 (33—34). — С. 57—60.
3. Aguilera-Albesa S., Sánchez-Carpintero R., Villoslada-Díaz P. Tic disappearance after penicillin treatment in a patient with PANDAS // *Rev. Neurol.* — 2009. — Vol. 48 (4). — P. 221—223.
4. Alexander A. A., Patel N. J., Southammosane C. A., Mortensen M. M. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an indication for tonsillectomy // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2011. — Vol. 75(6). — P. 872—873.
5. Allen A. J., Leonard H. L., Swedo S. E. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 1995. — Vol. 34 (3). — P. 307—311.
6. Aróstegui S., Agüero J. A., Escar C. PANDAS following amygdalotomy // *An. Sist. Sanit. Navar.* — 2003. — Vol. 26 (2). — P. 287—290.
7. Batuecas Caletro A., Sánchez González F., Santa Cruz Ruiz S. et al. PANDAS Syndrome: a new tonsillectomy indication? // *Acta Otorrinolaryngol. Esp.* — 2008. — Vol. 59 (7). — P. 362—363.
8. Bejerot S., Bruno K., Gerland G. et al. Suspect PANDAS in children with acute neuropsychiatric symptoms. Infection behind the disease — long-term antibiotic therapy should be considered // *Lakartidningen.* — 2013. — Vol. 110 (41). — P. 1803—1806.
9. Ben-Pazi H., Livne A., Shapira Y., Dale R. C. Parkinsonian features after streptococcal pharyngitis // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143 (2). — P. 267—269.
10. Beşiroğlu L., Ağargün M. Y., Özbebit O. et al. Therapeutic response to plasmapheresis in four cases with obsessive-compulsive disorder and tic disorder triggered by streptococcal infections // *Turk. Psikiyatri Derg.* — 2007. — Vol. 18 (3). — P. 270—276.
11. Betancourt Y. M., Jiménez-León J. C., Jiménez-Betancourt C. S., Castillo V. E. Autoimmune neuropsychiatric disorders associated to infection by streptococcus in the paediatric age: PANDAS // *Rev. Neurol.* — 2003. — Vol. 36 (1). — P. 95—107.
12. Bodner S. M., Morshed S. A., Peterson B. S. The question of PANDAS in adults // *Biol. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 49 (9). — P. 807—810.
13. Boseley M. E., Gherson S., Hartnick C. J. Spasmodic dysphonia in an adolescent patient with an autoimmune neurologic disorder // *Am. J. Otolaryngol.* — 2007. — Vol. 28 (2). — P. 140—142.
14. Briot F., Merheb V., Ding A. et al. Antibody binding to neuronal surface in Sydenham chorea, but not in PANDAS or Tourette syndrome // *Neurology.* — 2011. — Vol. 76 (17). — P. 1508—1513.
15. Bryńska A., Wolańczyk T. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). A report of two cases // *Psychiatr. Pol.* — 2004. — Vol. 38 (1). — P. 105—123.
16. Cabo López I., García Ruiz Espiga P. J., Herranz Bárcenas A., Bustamante de Garnica I. PANDAS: adult variant // *Neurología.* — 2010. — Vol. 25 (1). — P. 63—65.
17. Calkin C. V., Carandang C. G. Certain eating disorders may be a neuropsychiatric manifestation of PANDAS: case report // *J. Can. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 16 (3). — P. 132—135.
18. Cardona F., Ventriglia F., Cipolla O. et al. A post-streptococcal pathogenesis in children with tic disorders is suggested by a color Doppler echocardiographic study // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2007. — Vol. 11 (5). — P. 270—276.
19. Carelli R., Pallanti S. Streptococcal infections of skin and PANDAS // *Dermatol. Ther.* — 2014. — Vol. 27 (1). — P. 28—30.
20. Catarina Prior A., Tavares S., Figueiroa S., Temudo T. Tics in children and adolescents: a retrospective analysis of 78 cases // *An. Pediatr. (Barc).* — 2007. — Vol. 66 (2). — P. 129—134.
21. Cavanna A. E., Martino D., Orth M. et al. Neuropsychiatric-developmental model for the expression of tics, pervasive developmental disorder, and schizopreniform symptomatology associated with PANDAS // *World J. Biol. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 10 (4Pt3). — P. 1037—1038.
22. Cengel-Kültür S. E., Cöp E., Kara A. et al. The relationship between group A beta hemolytic streptococcal infection and psychiatric symptoms: a pilot study // *Turk. J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 51 (4). — P. 317—324.
23. Church A. J., Dale R. C. Antistreptolysin-O titers: implications for adult PANDAS. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections // *Am. J. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 159 (2). — P. 320.
24. Church A. J., Dale R. C., Lees A. J. et al. Tourette's syndrome: a cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 74 (5). — P. 602—607.

25. Cilliers A., Manyamba J., Adler A. J., Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 6. — CD003176.
26. Citak E. C., Gücüyener K., Karabacak N. I. et al. Functional brain imaging in Sydenham's chorea and streptococcal tic disorders // *J. Child. Neurol.* — 2004. — Vol. 19 (5). — P. 387—390.
27. Coffey B., Wieland N. Tics, anxiety, and possible PANDAS in an adolescent // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* — 2007. — Vol. 17 (4). — P. 533—538.
28. Dale R. C., Heyman I., Giovannoni G., Church A. W. Incidence of anti-brain antibodies in children with obsessive-compulsive disorder // *Br. J. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 187. — P. 314—319.
29. Das A., Radhakrishnan A. A case of PANDAS with Kleine-Levin type periodic hypersomnia // *Sleep. Med.* — 2012. — Vol. 13 (3). — P. 319—320.
30. De Oliveira S. K., Pelajo C. F. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS): a Controversial Diagnosis // *Curr. Infect. Dis. Rep.* — 2010. — Vol. 12 (2). — P. 103—109.
31. Diab K. A., Timani M. A., Bitar F. F. Treatment of rheumatic carditis with intravenous gammaglobulin: is there a beneficial effect? // *Cardiol. Young.* — 2001. — Vol. 11 (5). — P. 565—567.
32. DiFazio M. P., Morales J., Davis R. Acute myoclonus secondary to group A beta-hemolytic streptococcus infection: A PANDAS variant // *J. Child. Neurol.* — 1998. — Vol. 13 (10). — P. 516—518.
33. Elia J., Dell M. L., Friedman D. F. et al. PANDAS with catatonia: a case report. Therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 44 (11). — P. 1145—1150.
34. Ercan T. E., Ercan G., Severge B. et al. Mycoplasma pneumoniae infection and obsessive-compulsive disease: a case report // *J. Child. Neurol.* — 2008. — Vol. 23 (3). — P. 338—340.
35. Esposito S., Bianchini S., Baggi E. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2014. [Epub ahead of print].
36. Fallon B. A., Mathew S. J. Biological therapies for obsessive-compulsive disorder // *J. Psychiatr. Pract.* — 2000. — Vol. 6 (3). — P. 113—128.
37. Fernández Ibieta M., Ramos Amador J. T., Auñón Martínc I. et al. Neuropsychiatric disorders associated with streptococci: a case report // *An. Pediatr. (Barc.)* — 2005. — Vol. 62 (5). — P. 475—478.
38. Fusco F. R., Pompa A., Bernardi G. et al. A case of PANDAS treated with tetrabenazine and tonsillectomy // *J. Child. Neurol.* — 2010. — Vol. 25 (5). — P. 614—615.
39. Gabbay V., Coffey B. J., Babb J. S. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 122 (2). — P. 273—278.
40. Garvey M. A., Giedd J., Swedo S. E. PANDAS: the search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever // *J. Child. Neurol.* — 1998. — Vol. 13 (9). — P. 413—423.
41. Garvey M. A., Perlmutter S. J., Allen A. J. et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections // *Biol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 45 (12). — P. 1564—1571.
42. Gause C., Morris C., Vernekar S. et al. Antineuronal antibodies in OCD: comparisons in children with OCD-only, OCD+chronic tics and OCD+PANDAS // *J. Neuroimmunol.* — 2009. — Vol. 214 (1—2). — P. 118—124.
43. Giedd J. N., Rapoport J. L., Leonard H. L. et al. Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 1996. — Vol. 35 (7). — P. 913—915.
44. Giulino L., Gammon P., Sullivan K. et al. Is parental report of upper respiratory infection at the onset of obsessive-compulsive disorder suggestive of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection? // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* — 2002. — Vol. 12 (2). — P. 157—164.
45. Heubi C., Shott S. R. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections — an uncommon, but important indication for tonsillectomy // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2003. — Vol. 67 (8). — P. 837—840.
46. Hirschtritt M. E., Hammond C. J., Luckenbaugh D. et al. Executive and attention functioning among children in the PANDAS subgroup // *Child. Neuropsychol.* — 2009. — Vol. 15 (2). — P. 179—194.
47. Huang Y., Li T., Wang Y. et al. Linkage disequilibrium analysis of polymorphisms in the gene for myelin oligodendrocyte glycoprotein in Tourette's syndrome patients from a Chinese sample // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* — 2004. — Vol. 124B (1). — P. 76—80.
48. Kawikova I., Grady B. P., Tobiasova Z. et al. Children with Tourette's syndrome may suffer immunoglobulin A dysgammaglobulinemia: preliminary report // *Biol. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 67 (7). — P. 679—683.
49. Kerbeshian J., Burd L., Tait A. Chain reaction or time bomb: a neuropsychiatric-developmental/neurodevelopmental formulation of tourettisms, pervasive developmental disorder, and schizopreniform symptomatology associated with PANDAS // *World. J. Biol. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 8 (3). — P. 201—207.
50. Khanna S., Ravi V., Shenoy P. K. et al. Cerebrospinal fluid viral antibodies in obsessive-compulsive disorder in an Indian population // *Biol. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 41 (8). — P. 883—890.
51. Kirvan C. A., Swedo S. E., Kurahara D., Cunningham M. W. Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea // *Autoimmunity.* — 2006. — Vol. 39 (1). — P. 21—29.
52. Kleinsasser B. J., Misra L. K., Bhatara V. S., Sanchez J. D. Risperidone in the treatment of choreiform movements and aggressiveness in a child with «PANDAS» // *S. D. J. Med.* — 1999. — Vol. 52 (9). — P. 345—347.
53. Kochman F., Hantouche E. G., Karila L. et al. Obsessive-compulsive disorder in children induced by streptococcal infection // *Presse. Med.* — 2001. — Vol. 30 (35). — P. 1747—1751.
54. Kumar A., Williams M. T., Chugani H. T. Evaluation of Basal Ganglia and Thalamic Inflammation in Children With Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection and Tourette Syndrome: A Positron Emission Tomographic (PET) Study Using ¹¹C- [R]-PK11195 // *J. Child. Neurol.* — 2014. — pii: 0883073814543303.
55. Kurlan R., Kaplan E. L. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician // *Pediatrics.* — 2004. — Vol. 113 (4). — P. 883—886.
56. Leckman J. F., King R. A., Gilbert D. L. et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 50 (2). — P. 108—118.
57. Leonard H. L., Swedo S. E. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2001. — Vol. 4 (2). — P. 191—198.
58. Lewin A. B., Storch E. A., Murphy T. K. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus in identical siblings // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* — 2011. — Vol. 21 (2). — P. 177—182.
59. Lewin A. B., Storch E. A., Mutch P. J., Murphy T. K. Neurocognitive functioning in youth with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2011. — Vol. 23 (4). — P. 391—398.
60. Lougee L., Perlmutter S. J., Nicolson R. et al. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 39 (9). — P. 1120—1126.
61. Luleyp H. U., Onatoglu D., Yilmaz M. B. et al. Association between pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections disease and tumor necrosis factor- gene-308 g/a, -850 c/t polymorphisms in 4—12-year-old children in Adana/Turkey // *Indian. J. Hum. Genet.* — 2013. — Vol. 19 (2). — P. 196—201.
62. Lynch N. E., Deiratany S., Webb D. W., McMenamin J. B. PANDAS (Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal Infection) // *Ir. Med. J.* — 2006 — Vol. 99 (5). — P. 155.
63. Mabrouk A. A., Eapen V. Challenges in the identification and treatment of PANDAS: a case series // *J. Trop. Pediatr.* — 2009. — Vol. 55 (1). — P. 46—48.
64. Macerollo A., Martino D. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept // *Tremor. Other Hyperkinet. Mov. (NY).* — 2013. — Vol. 3. — pii: tre-03—167—4158—7.
65. Maguire G. A., Viele S. N., Agarwal S. et al. Stuttering onset associated with streptococcal infection: a case suggesting stuttering as PANDAS // *Ann. Clin. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 22 (4). — P. 283—284.
66. Marconi D., Limpido L., Bersani I. et al. PANDAS: a possible model for adult OCD pathogenesis // *Riv. Psichiatr.* — 2009. — Vol. 44 (5). — P. 285—298.

67. Martinelli P., Ambrosetto G., Minguzzi E. et al. Late-onset PANDAS syndrome with abdominal muscle involvement // *Eur. Neurol.* — 2002. — Vol. 48 (1). — P. 49—51.
68. Martino D., Defazio G., Giovannoni G. The PANDAS subgroup of tic disorders and childhood-onset obsessive-compulsive disorder // *J. Psychosom. Res.* — 2009. — Vol. 67 (6). — P. 547—557.
69. Mell L. K., Davis R. L., Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 116 (1). — P. 56—60.
70. Morer A., Lázaro L., Sabater L. et al. Antineuronal antibodies in a group of children with obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome // *J. Psychiatr. Res.* — 2008. — Vol. 42 (1). — P. 64—68.
71. Morris C. M., Pardo-Villamizar C., Gause C. D., Singer H. S. Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls // *J. Neurol. Sci.* 2009. — Vol. 276 (1—2). — P. 45—48.
72. Morris-Berry C. M., Pollard M., Gao S. et al. Anti-streptococcal, tubulin, and dopamine receptor 2 antibodies in children with PANDAS and Tourette syndrome: single-point and longitudinal assessments // *J. Neuroimmunol.* — 2013. — Vol. 264 (1—2). — P. 106—113.
73. Müller N., Kroll B., Schwarz M. J. et al. Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome // *Psychiatry Res.* — 2001. — Vol. 101 (2). — P. 187—193.
74. Müller N., Riedel M., Blendinger C. et al. Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome // *Psychiatry Res.* — 2004. — Vol. 129 (2). — P. 119—125.
75. Murphy M. L., Pichichero M. E. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS) // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2002. — Vol. 156 (4). — P. 356—361.
76. Murphy T. K., Gerardi D. M., Leckman J. F. Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome // *Psychiatr. Clin. North. Am.* — 2014. — Vol. 37 (3). — P. 353—374.
77. Murphy T. K., Lewin A. B., Parker-Athill E. C. et al. Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcus // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2013. — Vol. 32 (8). — P. 834—838.
78. Murphy T. K., Snider L. A., Mutch P. J. et al. Relationship of movements and behaviors to Group A Streptococcus infections in elementary school children // *Biol. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 61 (3). — P. 279—284.
79. Murphy T. K., Storch E. A., Lewin A. B. et al. Clinical factors associated with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections // *J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 160 (2). — P. 314—319.
80. Murphy T. K., Storch E. A., Turner A. et al. Maternal history of autoimmune disease in children presenting with tics and/or obsessive-compulsive disorder // *J. Neuroimmunol.* — 2010. — Vol. 229 (1—2). — P. 243—247.
81. Nicholson T. R., Ferdinando S., Krishnaiah R. B. et al. Prevalence of anti-basal ganglia antibodies in adult obsessive-compulsive disorder: cross-sectional study // *Br. J. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 200 (5). — P. 381—386.
82. Orvidas L. J., Slattery M. J. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders and streptococcal infections: role of otolaryngologist // *Laryngoscope.* — 2001. — Vol. 111 (9). — P. 1515—1519.
83. Otero-Cuesta S., Fernández-Torre O., González-Lamuño D. PANDAS with a chorea-like clinical presentation and associated autoimmune pathology: a case report // *Rev. Neurol.* — 2009. — Vol. 49 (2). — P. 76—78.
84. Pai-Dhungat J. V., Parikh F. Chorea-St. Vitus, Sydenham or pandas? // *J. Assoc. Physicians India.* — 2009. — Vol. 57. — P. 719.
85. Pavone P., Bianchini R., Parano E. et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection // *Pediatr. Neurol.* — 2004. — Vol. 30 (2). — P. 107—110.
86. Pavone P., Parano E., Rizzo R., Trifiletti R. R. Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: Sydenham chorea, PANDAS, and PANDAS variants // *J. Child. Neurol.* — 2006. — Vol. 21 (9). — P. 727—736.
87. Perlmutter S. J., Leitman S. F., Garvey M. A. et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354 (9185). — P. 1153—1158.
88. Puxley F., Midtsund M., Iosif A., Lask B. PANDAS anorexia nervosa — endangered, extinct or nonexistent? // *Int. J. Eat. Disord.* — 2008. — Vol. 41 (1). — P. 15—21.
89. Redondo-Granado M. J., García-Saseta P., Vizcaíno-López I., Palencia-Luaces R. Successful treatment with benzathine penicillin of two patients suspected of suffering from PANDAS // *Rev. Neurol.* — 2012. — Vol. 54 (2). — P. 125—127.
90. Rees J. C. Obsessive-compulsive disorder and gut microbiota dysregulation // *Med. Hypotheses.* — 2014. — Vol. 82 (2). — P. 163—166.
91. Rhee H., Cameron D. J. Lyme disease and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an overview // *Int. J. Gen. Med.* — 2012. — Vol. 5. — P. 163—174.
92. Roessner V., Overlack S., Schmidt-Samoa C. et al. Increased putamen and callosal motor subregion in treatment-naïve boys with Tourette syndrome indicates changes in the bihemispheric motor network // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 52 (3). — P. 306—314.
93. Roy B. F., Benkelfat C., Hill J. L. et al. Serum antibody for somatostatin-14 and prodynorphin 209—240 in patients with obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, and advanced HIV infection // *Biol. Psychiatry.* — 1994. — Vol. 35 (5). — P. 335—344.
94. Sadhasivam S., Litman R. S. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections — anesthetic implications and literature review // *Paediatr. Anaesth.* — 2006. — Vol. 16 (5). — P. 573—577.
95. Sanchez-Carpintero R., Albesa S. A., Crespo N. et al. A preliminary study of the frequency of anti-basal ganglia antibodies and streptococcal infection in attention deficit/hyperactivity disorder // *J. Neurol.* — 2009. — Vol. 256 (7). — P. 1103—1108.
96. Segarra A. R., Murphy T. K. Cardiac involvement in children with PANDAS // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 47 (5). — P. 603—604.
97. Shulman S. T. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2009. — Vol. 21 (1). — P. 127—130.
98. Singer H. S., Gilbert D. L., Wolf D. S. et al. Moving from PANDAS to CANS // *J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 160 (5). — P. 725—731.
99. Singer H. S., Loiselle C. R., Lee O. et al. Anti-basal ganglia antibodies in PANDAS // *Mov. Disord.* — 2004. — Vol. 19 (4). — P. 406—415.
100. Snider L. A., Lougee L., Slattery M. et al. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders // *Biol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 57 (7). — P. 788—792.
101. Snider L. A., Sachdev V., MaCkaronis J. E. et al. Echocardiographic findings in the PANDAS subgroup // *Pediatrics.* — 2004. — Vol. 114 (6). — P. e748—751.
102. Sokol M. S. Infection-triggered anorexia nervosa in children: clinical description of four cases // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* — 2000. — Vol. 10 (2). — P. 133—145.
103. Sokol M. S., Gray N. S. Case study: an infection-triggered, autoimmune subtype of anorexia nervosa // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 36 (8). — P. 1128—1133.
104. Stagi S., Rigante D., Lepri G. et al. Evaluation of autoimmune phenomena in patients with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) // *Autoimmun. Rev.* — 2014. — S1568—9972 (14)00153-0.
105. Storch E. A., Gerdes A. C., Adkins J. W. et al. Behavioral treatment of a child with PANDAS // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 43 (5). — P. 510—501.
106. Storch E. A., Murphy T. K., Geffken G. R. et al. Cognitive-behavioral therapy for PANDAS-related obsessive-compulsive disorder: findings from a preliminary waitlist controlled open trial // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 45 (10). — P. 1171—1178.
107. Swedo S. E., Garvey M., Snider L. et al. The PANDAS subgroup: recognition and treatment // *CNS Spectr.* — 2001. — Vol. 6 (5). — P. 419—422.
108. Swedo S. E., Leonard H. L., Garvey M. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases // *Am. J. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 155 (2). — P. 264—271.
109. Swedo S. E., Leonard H. L., Mittleman B. B. et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever // *Am. J. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 154 (1). — P. 110—112.
110. Swedo S. E., Rapoport J. L., Cheslow D. L. et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea // *Am. J. Psychiatry.* — 1989. — Vol. 146 (2). — P. 246—249.

111. Tan J., Smith C. H., Goldman R. D. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections // *Can. Fam. Physician.* — 2012. — Vol. 58 (9). — P. 957—959.
112. Thomsen P. H., Leckman J. Obsessive-compulsive disorders in children. Subtypes of OCD and their relation to infection with group A streptococci // *Ugeskr. Laeger.* — 2002. — Vol. 164 (32). — P. 3763—3767.
113. Toufexis M., Deoleo C., Elia J., Murphy T. K. A link between perianal strep and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2014. — Vol. 26 (2). — P. 164—168.
114. Van Immerzeel T. D., van Gilst R. M., Hartwig N. G. Beneficial use of immunoglobulins in the treatment of Sydenham chorea // *Eur. J. Pediatr.* — 2010. — Vol. 169 (9). — P. 1151—1154.
115. Van Toorn R., Weyers H. H., Schoeman J. F. Distinguishing PANDAS from Sydenham's chorea: case report and review of the literature // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2004. — Vol. 8 (4). — P. 211—216.
116. Vincenzi B., O'Toole J., Lask B. PANDAS and anorexia nervosa-a spotters' guide: suggestions for medical assessment // *Eur. Eat. Disord. Rev.* — 2010. — Vol. 18 (2). — P. 116—123.
117. Vitaliti G., Trifiletti R. R., Falsaperla R. et al. A new clinical feature associated with familial early-onset of dystonic-guttural tics: An unusual diagnosis of PANDAS // *J. Pediatr. Neurosci.* — 2014. — Vol. 9 (1). — P. 79—81.
118. Walker K., Brink A., Lawrenson J. et al. Treatment of sydenham chorea with intravenous immunoglobulin // *J. Child. Neurol.* — 2012. — Vol. 27 (2). — P. 147—155.
119. Walker K. G., Lawrenson J., Wilmshurst J. M. Neuropsychiatric movement disorders following streptococcal infection // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 2005. — Vol. 47 (11). — P. 771—775.
120. Zai G., Bezchlibnyk Y. B., Richter M. A. et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene is associated with obsessive-compulsive disorder // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* — 2004. — Vol. 129B (1). — P. 64—68.

Д. В. МАЛЬЦЕВ

Институт иммунологии и алергологии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, Киев

PANDAS — новая форма аутоиммунного поражения мозга, индуцированного стрептококковой инфекцией

Приведены данные о патогенезе, эпидемиологии, клинической картине, диагностике и лечении новой формы аутоиммунного поражения мозга, индуцированного стрептококковой инфекцией ротоглотки, обозначаемой акронимом PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; педиатрические нейropsychиатрические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями). Статья будет полезна неврологам, психиатрам, отоларингологам, инфекционистам, клиническим иммунологам.

Ключевые слова: стрептококк, аутоиммунитет, гиперкинезы, обсессивно-компульсивный синдром.

D. V. MALTSEV

Institute of Immunology and Allergology at the O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

PANDAS — a new form of autoimmune brain damage induced by streptococcal infection

The review outlines comprehensive data on the pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment of a new form of autoimmune brain damage induced by oropharyngeal streptococcal infection that affects the acronym PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections). The article will be useful to neurologists, psychiatrists, otolaryngologist, infectious disease specialists, clinical immunologists.

Key words: streptococcus, autoimmunity, hyperkinesia, obsessive-compulsive syndrome.



Н. П. ЯВОРСЬКА

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Хронічні імунні невропатії: сучасні погляди на діагностику та лікування

Наведено відомості про імунні невропатії (хронічна запальна демієлінізувальна невропатія, мультифокальна рухова невропатія, невропатія, пов'язана з моноклональною гаммапатією IgM, та невропатія, пов'язана з моноклональною гаммапатією IgG/A). Розглянуто їх діагностичні критерії та сучасні методи лікування, які ґрунтуються на доказовій медицині. Звернено увагу на клінічні особливості зазначених захворювань та їх серологічну діагностику.

Ключові слова: хронічна запальна демієлінізувальна невропатія, мультифокальна рухова невропатія, гаммапатії, імуноглобулін, антитіла.

Хоча хронічні імунні, або запальні, невропатії в неврологічній практиці трапляються досить часто, діагностика їх спричиняє труднощі. Пізнє встановлення діагнозу та, відповідно, затримка з початком терапії призводять до інвалідизації хворого, незважаючи на ефективні методи лікування цієї групи захворювань, які особливо дієві на ранніх стадіях захворювання.

Мета огляду – узагальнення сучасних уявлень про діагностику та лікування хронічних імунних невропатій, що дасть змогу підвищити настороженість лікарів щодо захворювань цієї групи і поліпшити їх виявлення та лікування.

Класифікація хронічних імунних невропатій перебуває на стадії розробки. Традиційно в цій гетерогенній групі захворювань виділяють хронічну запальну демієлінізувальну полінейропатію (ХЗДП), мультифокальну рухову невропатію (МРН) та невропатії, пов'язані з наявністю в сироватці крові парапротеїнів (так звані парапротеїнові невропатії) (табл. 1).

Хронічна запальна демієлінізувальна полінейропатія

Це найчастіша хронічна набута демієлінізувальна поліневропатія. Поширеність ХЗДП становить

1,0—8,9 випадку на 100 тис. населення [8], в окремих регіонах — 25,5 випадку [1]. Вона вражає частіше чоловіків і зазвичай розвивається в осіб середнього та похилого віку.

У типових випадках захворювання характеризується хронічним прогресивним поступовим або рецидивним розвитком слабкості в проксимальних чи дистальних м'язах і порушенням чутливості в кінцівках. Насамперед про ХЗДП свідчать позитивні чутливі симптоми, проксимальна слабкість, арефлексія та втрата переважно глибокої чутливості. Симптоми розвиваються протягом щонайменше 2 міс, можливе залучення черепних нервів. Менш ніж у 16 % випадків ХЗДП може мати гострий початок (менше 8 тиж), що робить її подібною до синдрому Гійєна — Баре. Відрізнити її від останнього допомагає рецидивний перебіг і виражені порушення чутливості [3].

Європейська федерація неврологічних товариств (European Federation of Neurological Societies, EFNS) спільно з Товариством із захворювань периферійних нервів (Peripheral Nerve Society, PNS) у 2010 р. розробила рекомендації з діагностики і лікування ХЗДП, які містили діагностичні критерії захворювання (табл. 2).

Обов'язковий метод обстеження при підозрі на ХЗДП — електронейроміографія. Допомогти вста-

© Н. П. Яворська, 2015

Т а б л и ц я 1

Класифікація хронічних імунних невротій (18)

Захворювання	Форми захворювання
Хронічна запальна демієлінізувальна полінейропатія	<ul style="list-style-type: none"> • Суто рухова • Суто сенсорна • Хронічна сенсорна імунна полірадикулоневропатія • Мультифокальна набута сенсорна та рухова демієлінізувальна невропатія (синдром Люїса — Самнера) • Вогнищева • Дистальна набута демієлінізувальна симетрична невропатія
Мультифокальна рухова невропатія	Мультифокальна рухова невропатія без блоків проведення
Невропатія, пов'язана з моноклональною гаммапатією IgM	<ul style="list-style-type: none"> • З антитілами до MAG • З антитілами до гліколіпідів (сульфатиди, GM1, GD1a, GD1b тощо) • З невідомою реактивністю
Невропатія, пов'язана з моноклональною гаммапатією IgG/A	—

новити діагноз також можуть оцінка сомато-сенсорних викликаних потенціалів (для встановлення порушення проведення імпульсу в проксимальних ділянках чутливих нервів), аналіз ліквору (підвищення рівня білка з кількістю лейкоцитів менш ніж 10 на 1 мм³), магнітно-резонансна томографія (спостерігається накопичення гадолінію та/або потовщення кінського хвоста, попереково-крижових або шийних корінців чи плечового або попереково-крижового сплетення) і біопсія (ознаки демієлінізації та/або ремієлінізації). Для виявлення супутніх захворювань рекомендовано проведення загального аналізу крові, оцінка функції нирок, печінки та щитоподібної залози, визначення рівня цукру в крові натще, парапротеїнів у крові та сечі за допомогою методу імунофіксації та антинуклеарного фактора. За наявності показань проводять аналіз на толерантність до глюкози, визначення рівня С-реактивного білка, антитіл до борелій і вірусу імунодефіциту людини, рентгенографію органів грудної клітки, медико-генетичне консультування тощо [5].

ХЗДП — захворювання, у патогенезі якого важливу роль відіграє імунна система. Тому науковці значну увагу приділяють визначенню антитіл, які спричиняють ураження нервової системи, та їх кореляції з клінічною симптоматикою. Найчастіше у пацієнтів з ХЗДП виявляють антитіла до галактоцереброзиду, GM1, LM1, SGPG, PMP22, β -тубуліну тощо. Проте рівні цих антитіл достовірно не відрізнялися від таких у пацієнтів з іншими невротіями, а у частини хворих із ХЗДП антитіл до зазначених речовин не було [12]. Тому у звичайній неврологічній практиці для встановлення діагнозу цього захворювання антитіла визначати не обов'язково.

Для лікування ХЗДП традиційно застосовують внутрішньовенно (в/в) імуноглобулін, кортикостероїди, плазмаферез. Найбільшу доказову базу має застосування в/в імуноглобуліну. Його доза для лікування ХЗДП становить 2 г/кг маси тіла протягом 2—5 діб, а ефект може зберігатися до 2—

6 тиж, тому рекомендують уводити підтримувальну дозу 1 г/кг маси тіла кожні 3 тиж протягом 24 тиж [4]. У 15—30 % пацієнтів буває достатньо одного курсу імуноглобуліну [5].

З групи кортикостероїдів для лікування ХЗДП використовують преднізолон [22], дексаметазон [21] і метилпреднізолон [14]. Рекомендована початкова доза преднізолону для лікування ХЗДП — близько 60 мг/добу (або 1 мг/кг маси тіла) з поступовим її зниженням протягом місяців чи років до підтримувальної дози [5]. Немає єдиної думки щодо найкращої схеми призначення кортикостероїдів: ефективними були схеми як зі щоденним прийомом кортикостероїдів, так і з періодичним їх введенням. Кортикостероїди не рекомендується застосовувати при суто руховій формі ХЗДП, оскільки це може призвести до погіршення стану пацієнта [5]. Хоча кортикостероїди та в/в введення імуноглобуліну мають приблизно однакову ефективність [22], з огляду на побічні явища та протипоказання до застосування кортикостероїдів, препаратом вибору при ХЗДП часто вважають в/в введення імуноглобуліну [4, 14]. У порівняльних дослідженнях імуноглобулін виявився ефективнішим, ніж кортикостероїди, проте при застосуванні останніх ефект від лікування зберігався довше [14].

Плазмаферез може сприяти швидкому поліпшенню стану, однак його ефект часто — нетривалий, що потребує повторних курсів або поєднання його з іншими методами лікування ХЗДП.

У разі неефективності зазначених засобів можна застосовувати імуносупресивні препарати, з яких найбільш досліджені азатиоприн і метотрексат. Їх також використовують у комбінації з іншими засобами лікування ХЗДП. У близько 15 % пацієнтів з ХЗДП будь-яке лікування не ефективне [5].

Мультифокальна рухова невропатія

Захворюваність на МРН становить 0,5—0,6 випадку на 100 тис. населення. Це захворювання характеризується прогресивною, асиметричною,

Т а б л и ц я 2

Діагностичні критерії хронічної демієлінізувальної полінейропатії (5)

Клінічні критерії	Електрофізіологічні критерії
<p>А. Типова форма ХЗДП Хронічна прогресивна (поступова або рецидивна) симетрична слабкість у проксимальних чи дистальних м'язах з порушенням чутливості в усіх кінцівках, яка розвивається протягом щонайменше 2 міс; можуть уражатися черепні нерви; сухожилкових рефлексів у всіх кінцівках немає або вони знижені</p> <p>Б. Атипична форма ХЗДП Як для типової форми (пункт А), але одне з перерахованих нижче (сухожилкові рефлекси) можуть не змінюватися в неуразжених кінцівках):</p> <ul style="list-style-type: none"> • процес переважно дистальний (дистальна набута демієлінізувальна симетрична невропатія); • асиметричне ураження (мультифокальна набута сенсорна та рухова демієлінізувальна невропатія); • вогнищевий процес (тобто уражується плечове або попереково-крижове сплетення чи один або більше нервів на одній верхній чи нижній кінцівці); • суто рухові симптоми; • суто сенсорні симптоми (зокрема, хронічна імунна сенсорна полірадикулопатія) 	<p>Достовірні Щонайменше один із перерахованих нижче:</p> <p>А. Подовження дистальної латентності для рухових волокон $\geq 50\%$ вище за верхню межу норми у двох нервах (окрім подовження дистальної латентності для серединного нерва на рівні зап'ястка через синдром карпального каналу)</p> <p>Б. Зниження швидкості проведення руховими волокнами $\geq 30\%$ нижче за нижню межу норми у двох нервах</p> <p>В. Подовження латентності F-хвилі $\geq 30\%$ вище за верхню межу норми у двох нервах ($\geq 50\%$, якщо амплітуда негативного піка М-відповіді в дистальній точці $< 80\%$ від нижньої межі норми)</p> <p>Г. Відсутність F-хвилі у двох нервах, якщо для цих нервів амплітуда негативних піків М-відповіді в дистальній точці становить $\geq 20\%$ від нижньої межі норми + щонайменше 1 додатковий показник демієлінізації (відповідає критеріям А—Ж) в одному або кількох інших нервах</p> <p>Д. Неповний блок проведення руховими волокнами: $\geq 50\%$ зниження амплітуди негативного піка М-відповіді в проксимальній точці порівняно з дистальною, якщо негативний пік М-відповіді в дистальній точці становить $\geq 20\%$ від нижньої межі норми, в двох нервах або таке зниження в одному нерві + щонайменше 1 додатковий показник демієлінізації в щонайменше одному іншому нерві</p> <p>Е. Відхилення від норми показника часової дисперсії ($> 30\%$ збільшення тривалості негативного піка М-відповіді між дистальною і проксимальною точками) в ≥ 2 нервах</p> <p>Ж. Збільшення тривалості М-відповіді в дистальній точці (інтервал між початком першого негативного піка та поверненням до ізоїнії останнього піка) в одному чи кількох інших нервах (для серединного нерва $\geq 6,6$ мс, для ліктьового нерва $\geq 6,7$ мс, для малогомілкового нерва $\geq 7,6$ мс, для великогомілкового нерва $\geq 8,8$ мс) + щонайменше 1 додатковий показник демієлінізації в одному чи кількох інших нервах</p>
Критерії заперечення	<p>Ймовірні Зниження амплітуди негативного піка М-відповіді в проксимальній точці на 30% порівняно з дистальною точкою (окрім амплітуди для заднього великогомілкового нерва), якщо негативний пік М-відповіді в дистальній точці становить $\geq 20\%$ від нижньої межі норми, в двох нервах або таке зниження в одному нерві + щонайменше один додатковий показник демієлінізації в одному чи кількох інших нервах</p>
<p>Бореліоз, дифтерія, вплив лікарських препаратів або токсинів, які можуть спричинити невропатію, спадкові демієлінізувальні невропатії, значні порушення функції тазових органів, верифікований діагноз мультифокальної рухової невропатії, моноклональна гаммапатія IgM з високими титрами антитіл до мієлін-асоційованого глікопротеїну, інші причини розвитку демієлінізувальної невропатії, зокрема синдром РОEMS, остеосклеротична мієлома, діабетична та недіабетична попереково-крижова радикулоплексоневропатія, лімфома, амілоїдоз</p>	<p>Можливі Якщо достовірні критерії спостерігаються лише в одному нерві</p>

переважно дистальною слабкістю в кінцівках (зазвичай більше вражаються верхні кінцівки), що пов'язано з множинним ураженням нервів. Порушень чутливості немає або вони мінімальні, немає також ознак ураження центрального мотонейрона. Захворювання частіше вражає чоловіків (3:1) і спостерігається переважно у віці 20—50 років [18]. З огляду на те, що при цій патології часто спостерігають фасцикуляції (до 50% випадків), а в окремих пацієнтів виявляють підвищення рефлексів, його плутають з бічним аміотрофічним склерозом (БАС).

Типовим для МРН є наявність часткових блоків проведення в нервах, однак в окремих випадках їх може не бути. Ймовірно, останнє пов'язано з тим, що ураження спостерігається проксимальніше [6, 18].

EFNS спільно з PNS у 2010 р. розробила рекомендації з діагностики та лікування МРН, які містили клінічні та електрофізіологічні діагностичні критерії МРН (табл. 3) [6]. Достовірний діагноз МРН установлюють за наявності клінічних критеріїв 1, 2 та відсутності критеріїв 8—11 і електрофізіологіч-

Т а б л и ц я 3

Діагностичні критерії мультифокальної рухової полінейропатії (6)

Клінічні критерії	Електрофізіологічні критерії
Основні критерії	
<p>Мають бути наявні обидва</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Повільне прогресування вогнищевої асиметричної слабкості у кінцівках, зумовленої ураженням рухових волокон щонайменше двох нервів, протягом понад 1 міс (переважно понад 6 міс). 2. Немає змін чутливості (можливе мінімальне зниження вібраційної чутливості у нижніх кінцівках), проте вони можуть виникати при прогресуванні захворювання 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Достовірний блок проведення руховими нервами (поза межами ділянок, де часто спостерігаються тунельні або компресійні синдроми). Зниження площі негативного піка М-відповіді у проксимальній точці порівняно з дистальною щонайменше на 50 % у будь-якій ділянці нерва (серединного, ліктьового та малогомілкового). Амплітуда негативного піка М-відповіді при стимуляції в дистальній точці для сегмента з блоком проведення руховими волокнами має становити більше ніж 20 % від нижньої межі норми та більше ніж 1 мВ, а збільшення тривалості негативного піка М-відповіді в проксимальній точці порівняно з дистальною має бути $\leq 30\%$
Додаткові критерії	
<ol style="list-style-type: none"> 3. Переважне ураження верхніх кінцівок (на початку захворювання в 10 % пацієнтів можуть уражатися нижні кінцівки). 4. Зниження або відсутність сухожилкових рефлексів в ураженій кінцівці. 5. Відсутність ураження черепних нервів (відомі випадки порушення функції XII пари черепних нервів). 6. Спазми або фасцикуляції в ураженій кінцівці. 7. Ефективність імунотерапевтичного лікування з приводу зниження працездатності або сили в м'язах 	<ol style="list-style-type: none"> 2. Можливий блок проведення руховими нервами Зменшення площі негативного піка М-відповіді на щонайменше 30 % для довгого сегмента нерва (наприклад, на ділянці від зап'ястка до ліктя або від ліктя до пахвинної ямки) верхньої кінцівки зі збільшенням тривалості негативного піка М-відповіді в проксимальній точці порівняно з дистальною на $\leq 30\%$ або зменшенням площі негативного піка М-відповіді на щонайменше 50 % зі збільшенням тривалості негативного піка М-відповіді в проксимальній точці порівняно з дистальною на $> 30\%$
Критерії заперечення	
<ol style="list-style-type: none"> 8. Ознаки ураження центрального мотонейрона. 9. Бульбарні симптоми. 10. Порушення чутливості (окрім мінімального зниження вібраційної чутливості у нижніх кінцівках). 11. Дифузна симетрична слабкість у м'язах у перші тижні захворювання 	<ol style="list-style-type: none"> 3. Нормальне проведення чутливими волокнами на ділянках нервів верхніх кінцівок, де спостерігається блок проведення чутливими волокнами

них критеріїв 1 та 3 в одному нерві. Додатковими критеріями є підвищення рівня антитіл IgM до гангліозиду GM1 і концентрації білка в лікворі (< 1 г/л), посилення інтенсивності сигналу на T2-зважених магнітно-резонансних томограмах, що пов'язано з дифузним набряком нервів плечового сплетення, та об'єктивні клінічні ознаки поліпшення стану після лікування імуноглобуліном в/в. Обстеження для виявлення супутніх захворювань не відрізняються від аналогічних досліджень, рекомендованих для ХЗДП, за винятком голкової електронейроміографії, що допомагає, зокрема, у диференційній діагностиці з БАС.

При МРН активно визначали антитіла, і, на відміну від ХЗДП, при цій патології отримано результати з вищим рівнем вірогідності. Антитіла класу IgM до GM1 виявляють у 30—80 % пацієнтів, а їх рівень часто знижується після поліпшення стану. Проте вони не специфічні для цього захворювання, оскільки спостерігаються при інших неврологічних захворюваннях (зокрема, при БАС, ХЗДП, невритах тощо) [16, 18]. Установлено, що визначення антитіл IgM як до GM1, так і до галактоцереброзидів, суттє-

во поліпшує чутливість цього аналізу [17] і може допомогти підтвердити діагноз.

Препаратом вибору для лікування МРН є імуноглобулін в/в. Рекомендована доза препарату становить 2 г/кг протягом 2—5 діб [6]. Для МРН характерна висока ефективність в/в застосування імуноглобуліну: поліпшення спостерігають у 80 % пацієнтів з МРН. Проте в частини пацієнтів ефект нестійкий, тому для них рекомендують проводити додаткові курси лікування імуноглобуліном в/в у дозі 1 г/кг кожні 2—4 тиж або 2 г/кг кожні 1—2 міс [20]. За неефективності імуноглобуліну в/в можна застосовувати інші препарати, зокрема циклофосфамід або ритуксимаб [19].

На відміну від ХЗДП плазмаферез та кортикостероїди не лише неефективні, а й можуть призводити до погіршення стану при МРН, тому застосовувати їх не рекомендують [6].

Парапротеїнові невропатії

До парапротеїнових невропатій належать невропатія, пов'язана з моноклональною гаммапатією IgM, і невропатія, пов'язана з моноклональ-

ною гаммапатією IgG/A. Виділення невропатії, пов'язаної з моноклональною гаммапатією IgM, зумовлено її типовою клінічною картиною, причинно-наслідковими зв'язками між парапротеїном та невропатією й іншою (порівняно з невропатією, пов'язаною з моноклональною гаммапатією IgG/A) ефективністю лікування [7]. Наявність парапротеїнів свідчить про розмноження клону В-лімфоцитів, яке може бути злякисним. Тому моноклональні гаммапатії поділяють на дві великі групи: злякисні (зокрема, при множинній мієломі, плазмоцитомі, хворобі тяжких ланцюгів, хронічному лімфолейкозі, первинному амілоїдозі тощо) та невстановленої етіології. Деякі парапротеїни можна виявити за допомогою стандартного електрофорезу білків сироватки крові, проте чутливішими методами є імуноелектрофорез сироватки крові та імунофіксація білків сироватки крові. Тому саме останні рекомендують для обстеження хворих з підозрою на парапротеїнемію. У таких хворих рекомендовано також проведення загального аналізу крові, дослідження функції печінки та нирок, визначення ШОЕ, вмісту сечової кислоти, кальцію, фосфатів, С-реактивного білка, β_2 -мікрोगлобуліну, ревматоїдного фактора, кріоглобулінів, IgG, IgA, IgM і вільних легких ланцюгів у сироватці крові та дослідження сечі на наявність білка Бенса—Джонса. Для підтвердження змін у кістках можна застосовувати рентгенографію, комп'ютерну і позитронно-емісійну томографію, а для виявлення лімфаденопатії або спленомегалії — комп'ютерну томографію або ультразвукове обстеження [7].

Для невропатії, пов'язаної з моноклональною гаммапатією IgM, характерними є переважно дистальні, хронічні (протягом понад 6 міс), які повільно прогресують, симетричні переважно чутливі порушення з атаксією і тремором. Рухові порушення відносно легкі або їх немає. Згідно з епідеміологічними даними, поширеність цього захворювання серед осіб віком понад 50 років становить 20 випадків на 100 тис. з частішим ураженням чоловіків [7, 9, 18].

EFNS і PNS розробили у 2010 р. рекомендації з діагностики та лікування невропатії, пов'язаної з моноклональною гаммапатією IgM, які містили електрофізіологічні критерії:

1. Однорідне симетричне зниження швидкості проведення збудження (більше — чутливими волокнами).
2. Непропорційне подовження дистальної латентності для рухових волокон.
3. Відхилення від норми потенціалу від литкового нерва.
4. Дуже рідко спостерігається частковий руховий блок проведення руховими волокнами або помітна дисперсія М-відповіді в дистальній точці.

Майже 50 % пацієнтів з невропатією, пов'язаною з моноклональною гаммапатією IgM, мають антитіла до MAG (myelin-associated glycoprotein, мієлінасоційований глікопротеїн), тому для встановлення діагнозу рекомендується визначати ці антитіла в сироватці крові [15]. Якщо їх немає, то можна визначити антитіла IgM до інших антигенів нервової системи, зокрема до гангліозидів GQ1b, GM1, GD1a і GD1b.

Для невропатії, пов'язаної з моноклональною гаммапатією IgG/A, характерними є дистальна або проксимальна слабкість і порушення чутливості, які клінічно та електрофізіологічно не відрізняються від таких типової ХЗДП. Прогресування її відбувається швидше, ніж при невропатії, пов'язаній з моноклональною гаммапатією IgM. Для цієї невропатії специфічні антитіла не виявлено. Невропатія і моноклональна гаммапатія IgG/A входять до складу синдрому POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy and Skin changes — полінейропатія, органомегалія, ендокринопатія, моноклональна гаммапатія та зміни з боку шкіри). При цьому синдромі відзначається суттєве підвищення в сироватці та плазмі крові фактора росту ендотелію судин (VEGF), що можна використати як діагностичний тест [7].

Для підтвердження парапротеїнових невропатій як додаткові (але необов'язкові обстеження) можна також застосовувати аналіз ліквору (може спостерігатися підвищення рівня білка) і біопсію нерва (ознаки демієлінізації, відкладення IgM у нерві тощо).

З огляду на значний імунний компонент у патогенезі парапротеїнових невропатій, для лікування цих захворювань застосовували плазмаферез, імуноглобулін внутрішньовенно, кортикостероїди та інші препарати (ритуксимаб, циклофосфамід, флударабін і хлорамбуцил) [11]. Жодний із цих методів лікування не мав достовірної ефективності при невропатії, пов'язаній з моноклональною гаммапатією IgM [7, 10], хоча обладйливим було застосування ритуксимабу [2]. При невропатії, пов'язаній з моноклональною гаммапатією IgG/A, якщо її фенотип подібний до ХЗДП, у 80 % пацієнтів було ефективним лікування, яке застосовують при ХЗДП.

Отже, імунні невропатії посідають важливе місце серед уражень периферійної нервової системи. Незважаючи на гетерогенність клінічної симптоматики, існують критерії, за якими можна встановити правильний діагноз. Для більшості з цих невропатій є ефективні методи лікування, що дає змогу поліпшити стан пацієнта та зменшити ступінь його інвалідизації. Проте в частини хворих лікування неефективне, тому тривають дослідження для розробки нових терапевтичних підходів.

Література

- Кантимирова Е. А., Клинико-эпидемиологическая характеристика полинейропатий в закрытом административно-территориальном образовании Железногорск: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Иркутск, 2011. — 22 с.
- Dalakas M. C., Rakocevic G., Salajegheh M. et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy // *Ann. Neurol.* — 2009. — N 65. — P. 286—293.
- Dionne A, Nicolle M. W., Hahn A. F. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset CIDP from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Muscle Nerve.* — 2009. — N 41. — P. 202—207.
- Hughes R. A., Donofrio P., Bril V. Intravenous immune globulin (10 % caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — *Neurol.* — 2008. — N 7. — P. 136—144.
- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — First Revision // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2010. — N 15. — P. 1—9.
- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — first revision // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2010. — N 15. — P. 295—301.
- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — first revision // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2010. — N 15. — P. 185—195.
- Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies // *Nat. Rev. Neurol.* — 2014. — N 8. — P. 435—446.
- Latov N., Gorson K. C., Brannagan T. H. et al. Diagnosis and treatment of chronic immune-mediated neuropathies // *J. Clin. Neuro-muscul. Dis.* — 2006. — N 7 (3). — P. 141—157.
- Léger J. M., Viala K., Nicolas G. et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy // *Neurology.* — 2013. — N 80 (24). — P. 2217—2225.
- Lunn M. P. T., Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies (Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — N 5. — CD002827.
- Nobile-Orazio E., Carpo M., Allaria S. et al. Diagnostic relevance of anti-neural antibodies in dysimmune neuropathies // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* — 1999. — N 50. — P. 419—427.
- Nobile-Orazio E. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2014. — N 1. — P. 2—13.
- Nobile-Orazio E., Cocito D., Jann S. et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial // *Lancet.* — *Neurol.* — 2012. — N 11. — P. 493—502.
- Nobile-Orazio E., Gallia F., Terenghi F. et al. How useful are anti-neural IgM antibodies in the diagnosis of chronic immune-mediated neuropathies? // *J. Neurol. Sci.* — 2008. — N 266. — P. 156—163.
- Nobile-Orazio E., Giannotta C., Briani C. J. Anti-ganglioside complex IgM antibodies in multifocal motor neuropathy and chronic immune-mediated neuropathies // *Neuroimmunol.* — 2010. — N 219 (1—2). — P. 119—122.
- Nobile-Orazio E., Giannotta C., Musset L. et al. Sensitivity and predictive value of anti-GM1/galactocerebroside IgM antibodies in multifocal motor neuropathy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2014. — N 85 (7). — P. 754—758.
- Satish V. K., Shrikant S. D., Pramod D. D. Chronic dysimmune neuropathies: Beyond chronic demyelinating polyradiculoneuropathy // *Ann. Indian. Acad. Neurol.* — 2011. — N 14 (2). — P. 81—92.
- Stieglbauer K., Topakian R., Hinterberger G., Aichner F. T. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy // *Neuromuscul. Disord.* — 2009. — N 19 (7). — P. 473—475.
- Umapathi T., Hughes R. A., Nobile-Orazio E., Léger J. M. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — N 4. — CD003217.
- Van Schaik I. N., Eftimov F., van Doorn P. A. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial // *Lancet.* — *Neurol.* — 2010. — N 9. — P. 245—253.
- Viala K., Maissonobe T., Stojkovic T. et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2010. — N 15 (1). — P. 50—56.

Н. П. ЯВОРСКАЯ

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Хронические иммунные невропатии: современные взгляды на диагностику и лечение

Приведены сведения об иммунных невропатиях (хроническая воспалительная демиелинизирующая невропатия, мультифокальная двигательная невропатия, невропатия, связанная с моноклональной гаммапатией IgM, и невропатия, связанная с моноклональной гаммапатией IgG/A). Рассмотрены их диагностические критерии и современные методы лечения, основанные на доказательной медицине. Обращено внимание на клинические особенности упомянутых заболеваний и их серологическую диагностику.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая невропатия, мультифокальная двигательная невропатия, гаммапатии, иммуноглобулин, антитела.

N. P. YAVORSKA

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Chronic immune neuropathies: new approaches in diagnosis and treatment

The observations of immune neuropathies such as chronic inflammatory demyelinating neuropathy, multifocal motor neuropathy, neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy and neuropathy associated with IgG/A monoclonal gammopathy are presented in this article. Their diagnostic criteria and the modern methods of treatment based on evidenced based medicine are outlined. Clinical characteristics of the diseases and their serologic diagnosis are emphasized.

Key words: chronic inflammatory demyelinating neuropathy, multifocal motor neuropathy, gammopathies, immunoglobulin, antibodies.



А. А. КОЗЬОЛКИН, Л. В. НОВИКОВА

Запорожский государственный медицинский университет

Клинико-неврологические особенности и динамика когнитивных расстройств у больных в острый период повторного мозгового ишемического полушарного инсульта

Цель — изучить клинико-неврологические особенности и динамику когнитивных расстройств у больных в острый период повторного мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ)

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 103 пациента. Динамику выраженности неврологического дефицита изучали с оценкой степени тяжести по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) в 1-е, на 3-и, 5, 10 и 15-е сутки, а клинико-социальный исход острого периода МИПИ оценивали по модифицированной шкале Рэнкина в конце периода наблюдения (21-е сутки). Нейропсихологическое исследование предусматривало верификацию когнитивных нарушений с использованием шкал Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и батареи тестов на лобную дисфункцию (БЛД).

Результаты. Повторные МИПИ в каротидном бассейне правополушарной локализации характеризовались более тяжелым течением и худшим медико-социальным исходом острого периода заболевания. Когнитивный дефицит при повторном инсульте достоверно был более выражен согласно шкалам MMSE, MoCA и БЛД во все периоды наблюдения по сравнению с первичным МИПИ, при котором нарушения перцептивно-гнозической деятельности имели транзиторный характер.

Выводы. У пациентов с повторным МИПИ были более выраженные когнитивные и очаговые неврологические нарушения и менее благоприятный медико-социальный исход острого периода заболевания.

Ключевые слова: повторный мозговой полушарный инсульт, острый период, ипсилатеральный каротидный бассейн, контралатеральный каротидный бассейн, когнитивные нарушения.

Проблема цереброваскулярной патологии, в частности ишемического инсульта, является одной из актуальных проблем клинической неврологии в связи с высокими показателями заболеваемости, стойкой инвалидизации и смертности населения в экономически развитых странах, а также с большими финансовыми затратами на лечение и реабилитацию [5, 9, 10, 17].

Распространенность инсульта в разных странах составляет от 140 до 500 случаев на 100 тыс. населения. По данным ВОЗ, в 2012 г. от инсульта умерло более 6 млн человек, что составило 10,8 %

от общей смертности населения. В 2015 г. прогнозируют рост случаев инсульта и летальности соответственно до 18,0 млн и 6,5 млн, в 2030 г. — до 23,0 млн и 7,8 млн. Сейчас 46 % больных с инсультом умирают в течение первого месяца, а из тех, кто выживает, 10 % возвращаются к труду, у 48 % наблюдают инвалидизирующие гемипарезы, у 30 % развиваются психоорганические синдромы [3]. Актуальность проблемы обусловлена также тем, что в 25—30 % случаев после первичного мозгового инсульта в течение года развивается повторный, а в первые 5 лет после эпизода первичной церебральной дисгемии каждый шестой выживший переносит ее повторно [2, 5, 7, 15].

© О. А. Козьолкин, Л. В. Новикова, 2015

Большинство исследователей, которые наблюдали больных после перенесенного повторного инсульта, отмечают, что он протекает тяжелее, чаще сопровождается грубой инвалидизацией больных и менее полным восстановлением [7, 8].

По мнению многих авторов, на сегодня одним из наиболее значимых постинсультных осложнений являются когнитивные нарушения (КН), которые существенно нарушают мотивацию пациентов и тем самым значительно затрудняют их реабилитацию на всех этапах, являясь причиной социально-трудовой дезадаптации, что делает их не только медицинской, но и социально-экономической проблемой [1, 11, 15].

На основании метаанализа результатов эпидемиологических исследований установлено, что КН различной степени выраженности выявляют у 40—90 % пациентов с мозговым инсультом (МИ) в первые две недели заболевания. Согласно данным ВОЗ, перенесенный МИ повышает риск развития сосудистой деменции в 4—12 раз. Так, постинсультная деменция развивается у 5—40 % лиц в первые 6 мес после церебральной ишемии, при этом у 30 % больных развиваются преддементные КН. К примеру, в 2010 г. в мире деменцией страдали 35,6 млн лиц. По прогнозам, каждые 20 лет их количество будет увеличиваться почти в 2 раза и составит 65,7 млн в 2013 г. и 115,4 млн — в 2050 г. Ежегодно регистрируемое в мире число новых случаев деменции приближается к 7,7 млн, что соответствует одному новому случаю каждые 4 с [12, 14, 16].

Упомянутые медико-социальные аспекты обосновывают актуальность проведения исследований, направленных на изучение особенностей клинического течения повторного инсульта и верификацию КН у пациентов уже в острый период заболевания для своевременной оптимизации лечебных и профилактических мероприятий.

Цель работы — изучить клинико-неврологические особенности и динамику когнитивных расстройств у больных в острый период повторного мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ).

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения острого периода повторного МИПИ, степень неврологического дефицита и исход заболевания в зависимости от первичной локализации очага поражения.

2. Выявить особенности структуры когнитивного дефицита в острый период первичного и повторного МИПИ.

3. Изучить динамику и доменные особенности КН в острый период повторного МИПИ.

4. Определить уровень КН и их динамику в зависимости от функционального исхода острого периода заболевания у больных с первичным и повторным МИПИ.

Материалы и методы

Для достижения цели и решения поставленных задач в клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета на базе отделения острых нарушений мозгового кровообращения Запорожского городского ангионеврологического центра проведено открытое сравнительное проспективное когортное исследование, которое предусматривало комплексное клинико-параклиническое обследование 103 больных в острый период МИПИ.

Основную группу составили 35 пациентов (17 мужчин и 18 женщин, средний возраст — $(69,0 \pm 2,7)$ года) в острый период повторного МИПИ. В контрольную группу вошли 68 пациентов с первичным МИПИ (37 мужчин и 31 женщина, средний возраст — $(65,00 \pm 1,65)$ года). Группы были сопоставимы по возрасту, соотношению полов и исходному уровню неврологического дефицита.

Все больные были госпитализированы в течение 24 ч от дебюта очагового неврологического дефицита. Диагноз МИПИ устанавливали на основании клинических критериев и результатов компьютерно-томографического исследования головного мозга, проведенного с помощью мультиспирального компьютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Германия).

Критерии включения больных: мужчины и женщины в возрасте от 45 до 85 лет; клинико-компьютерно-томографическое подтверждение первичного и повторного МИПИ; первые 24 ч с момента развития МИПИ; ясное сознание; отсутствие гемипарезов, афазий; информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: субтенториальный инсульт; геморрагический или смешанный тип МИПИ; более 24 ч с момента развития МИПИ; неконтролируемая артериальная гипертензия; сопутствующая декомпенсированная патология, онкологические заболевания; выраженное депрессивное состояние; сопутствующие заболевания, сопровождающиеся КН (алкоголизм, болезнь Паркинсона, заболевания щитовидной железы); анемии разного генеза, сахарный диабет.

Всем пациентам проводили динамическое клинико-неврологическое исследование по специально разработанному протоколу. Изучение динамики выраженности неврологического дефицита осуществляли с оценкой степени тяжести по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) в 1-е, на 3, 5, 10 и 15-е сутки заболевания, а клинико-социальный исход острого периода МИПИ оценивали по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) в конце периода наблюдения (21-е сутки).

Лабораторные методы исследования включали: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня гликемии, коагулограмму, липидный спектр крови.

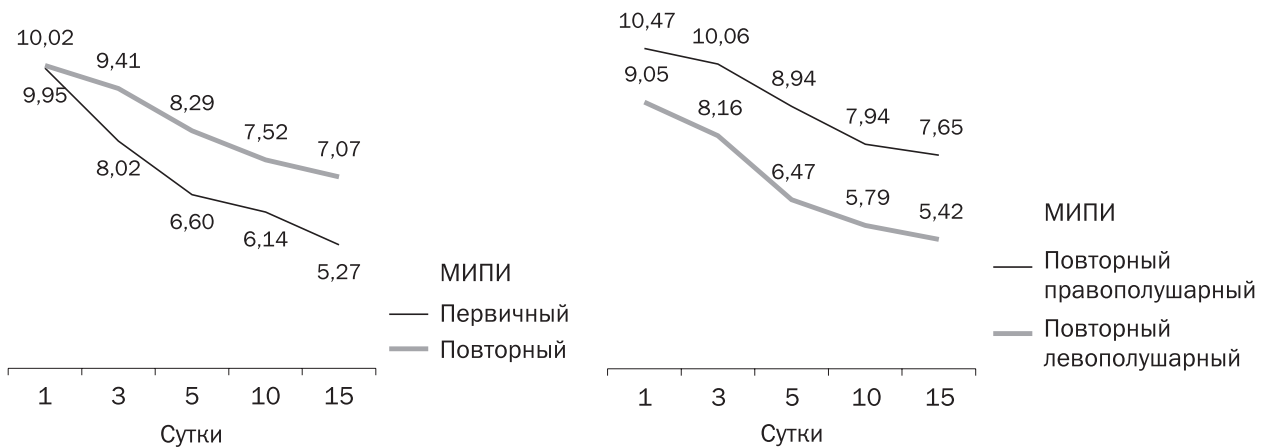


Рис. 1. Динамика среднего суммарного балла по шкале NIHSS у больных с МИПИ

Когнитивный статус оценивали в первые 72 ч после дебюта очагового неврологического дефицита и на 10—13-е сутки заболевания по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) и батарее тестов на лобную дисфункцию (БТЛД), при этом «отсутствию КН» соответствовало значение суммарного балла 28—30 по шкале MMSE и 26—30 по шкале MoCA, «умеренные КН» диагностировали при оценке 24—27 баллов по шкале MMSE, «деменцию легкой степени выраженности» — при оценке 20—23 балла, «деменцию умеренной степени выраженности» — при оценке 11—19 баллов; «отсутствие лобной дисфункции (ЛД)» — при сумме баллов 16—18 по шкале FAB, «ЛД умеренной степени выраженности» и «ЛД значительной степени выраженности» — при сумме баллов 12—15 и менее 12 баллов соответственно.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью лицензионной программы Statistica 6.0 (StatSoft., США). Оценку различий частот градаций качественных дискретных признаков осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона, медиан исследуемых параметров — с помощью критериев Манна—Уитни и Вилкоксона для связанных и несвязанных выборок соответственно. Критическим для отклонения соответствующих статистических гипотез был уровень значимости указанных критериев $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке тяжести состояния больных в динамике острого периода МИПИ установлено, что средний суммарный балл по шкале NIHSS был выше у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы на 17 % во все дни обследования, соответственно, и более выраженный неврологический дефицит определялся у пациентов с повторным МИПИ (рис. 1).

Течение повторного МИПИ отличалось в зависимости от полушарной локализации очага церебральной ишемии: более высокий балл по шкале NIHSS отмечен у больных с правополушарной локализа-

цией, он превышал аналогичный показатель при левополушарной локализации на 23 % (см. рис. 1).

Латерализация повторного МИПИ относительно первичного очага церебральной ишемии имела статистически значимые отличия. Анализ динамики тяжести состояния больных показал, что у пациентов с повторным МИПИ в контралатеральном каротидном бассейне (КЛ КБ) средний суммарный балл по шкале NIHSS отличался во все контрольные дни наблюдения (на 5, 10 и 15-е сутки заболевания — достоверно ($p < 0,05$)) и превышал таковой у пациентов с повторным МИПИ в ипсилатеральном каротидном бассейне (ИЛ КБ) на 26 % (рис. 2).

В группе больных с повторным инсультом средний балл по МШР превышал аналогичный показатель группы первичных инсультов на 13 % (соответственно 3,2 и 2,8 балла), что свидетельствовало о худшем прогнозе для пациентов основной группы. В группе пациентов с повторным инсультом левополушарной локализации этот показатель был меньше на 4 %, а следовательно, прогноз был лучше по сравнению с повторным правополушарным инсультом. Максимальный уровень инвалидизации установлен у пациентов с повторным МИПИ в конт-

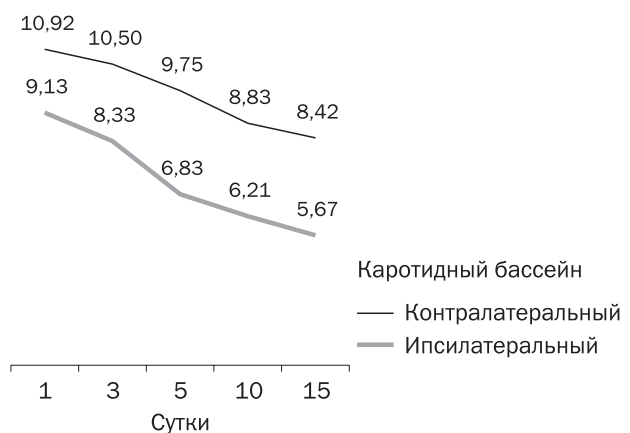


Рис. 2. Динамика тяжести состояния по шкале NIHSS у больных с повторным МИПИ в зависимости от локализации инсульта, баллы

Таблиця 1

Частота градацій когнитивної дисфункції по шкалам МоСА і MMSE на 1-е—3-и і 10—13-е сутки
острого періода МІПИ, %

Шкала	МІПИ	1-е—3-и сутки				10—13-е сутки			
		Нет КН (28—30 баллов)	Преддементные КН (24—27 баллов)	Легкая деменция (20—23 балла)	Умеренная деменция (11—19 баллов)	Нет КН (28—30 баллов)	Преддементные КН (24—27 баллов)	Легкая деменция (20—23 балла)	Умеренная деменция (11—19 баллов)
МоСА	Первичный	26,9	50,0	19,2	3,9	38,5	42,3	15,3	3,9
	Повторный	0*	18,3*	36,3*	45,4*	0*	18,2*	27,3*	54,5*
MMSE	Первичный	42,3	53,8	3,9	0	39,9	42,9	15,3	3,9
	Повторный	9,1*	27,3*	36,3*	27,3*	9,1*	36,4*	18,2	27,3*

* $p < 0,05$.

ралатеральном полушарии: средний балл по МШР в этой группе наблюдения превышал аналогичный показатель у больных с ипсилатеральной локализацией первичного очага церебральной ишемии на 19,2% (соответственно 3,58 и 2,83 балла).

Для изучения когнитивного дефицита у пациентов с повторным МІПИ мы провели комплексное нейропсихологическое исследование 37 больных в острый период заболевания с использованием когнитивных шкал МоСА, MMSE, FAB на 1-е—3-и и 10—13-е сутки пребывания пациента в клинике.

В группе с первичным МІПИ на 1-е—3-и сутки заболевания когнитивный дефицит разной степени выраженности по шкале MMSE выявлен у 15 (57,7%) пациентов, на 10—13-е сутки — у 16 (60,1%), при этом доминировали преддементные КН, в группе с повторным МІПИ — у 90,9% больных (табл. 1). Межгрупповые различия в частоте градацій когнитивной дисфункции носили достоверный характер ($p < 0,01$).

На основании сравнительного анализа результатов нейропсихологического тестирования установлено, что у пациентов с повторным МІПИ во всех контрольных точках наблюдения (1-е—3-и и 10—13-е сутки) был достоверно более выраженный когнитивный дефицит.

По шкале МоСА на 1-е—3-и сутки у пациентов с первичным МІПИ преобладали преддементные КН, у больных с повторным инсультом — умеренные КН, по шкале MMSE в начале исследования —

соответственно преддементные КН и легкие дементные нарушения.

По шкале МоСА к 13-м суткам наблюдения у пациентов с первичным инсультом продолжали доминировать преддементные КН, у пациентов с повторным МІПИ отмечено прогрессирование когнитивной дисфункции. КН определялись у всех пациентов с преобладанием умеренной деменции. По шкале MMSE у пациентов как с первичным, так и с повторным инсультом на 10—13-е сутки преобладающими были преддементные КН (см. табл. 1).

По БТЛД когнитивный дефицит был достоверно более выраженным у пациентов с повторным МІПИ и характеризовался на 1-е—3-и сутки заболевания преобладанием в структуре КН умеренной деменции, а на 10—13-е сутки — выраженной деменции. У 73—77% больных с первичным МІПИ КН отсутствовали (табл. 2).

Значения суммарного балла по шкалам MMSE, МоСА и БТЛД у больных с повторным МІПИ на 1-е—3-и сутки заболевания были достоверно ниже аналогичных показателей на 17,9% ($p < 0,01$), 21,3% ($p < 0,01$) и 12,1% ($p < 0,01$) в группе пациентов с первичным МІПИ (рис. 3).

Согласно шкале МоСА на 1-е—3-и сутки острого периода в обеих группах наблюдения максимальный когнитивный дефицит зафиксирован по следующим доменам: отсроченное воспроизведение, вычитание, называние предметов. По шкале MMSE в дебюте заболевания у пациентов обеих групп

Таблиця 2

Степень КН по БТЛД на 1-е—3-и и 10—13-е сутки острого периода МІПИ, %

МІПИ	1-е—3-и сутки			10—13-е сутки		
	Нет КН	Умеренная деменция	Выраженная деменция	Нет КН	Умеренная деменция	Выраженная деменция
Первичный	73,2	23,0	3,9	77,0	19,2	3,9
Повторный	23,7*	63,3*	9,1	27,3*	19,2	72,3*

* $p < 0,05$.

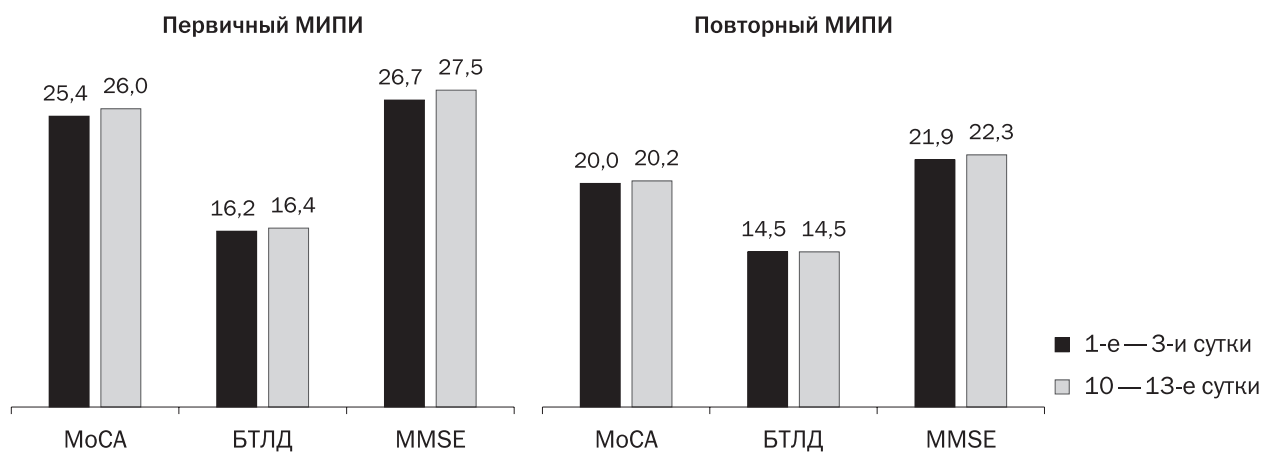


Рис. 3. Динамика КН (средний суммарный балл по шкалам МоСА, MMSE, БТЛД) у пациентов с первичным и повторным МИПИ

виявлены отклонения от нормы по доменам внимание, ориентация, память и копирование (рис. 4).

На 10—13-е сутки по шкале МоСА в основной группе когнитивный дефицит характеризовался отсутствием признаков выраженной редукции и проявлялся нарушением оптико-пространственной деятельности, серии вычитаний и отсроченного воспроизведения. С нашей точки зрения, когнитивный дефицит обусловлен недостаточностью саногенетических механизмов в условиях прогрессирующей церебральной перфузионной недостаточности и подтверждает положение о важном значении острой церебральной ишемии в реализации активирующих влияний на нейрональный апоптоз в супратенториальных структурах (рис. 5).

По шкале MMSE у пациентов обеих групп были выявлены отклонения от нормы, но в группе больных с первичным инсультом отмечены обратимые

изменения перцептивно-гностической сферы, которые, по нашему мнению, обусловлены определенной сохранностью компенсаторных механизмов.

Лобная дисфункция по БТЛД у пациентов с повторным МИПИ на 1-е—3-и сутки также была более выраженной и характеризовалась доминированием нарушений по следующим доменам: усложненная реакция выбора, динамический праксис, беглость речи, простая реакция выбора (рис. 6).

Полученные данные свидетельствуют о более высокой информативности шкалы МоСА по сравнению со шкалой MMSE относительно верификации структуры КН у больных в острый период МИПИ, что обосновывает целесообразность комплексного использования указанных шкал в клиническом исследовании.

Нами также изучена ассоциация между когнитивным дефицитом и показателем МШР. Исход ост-

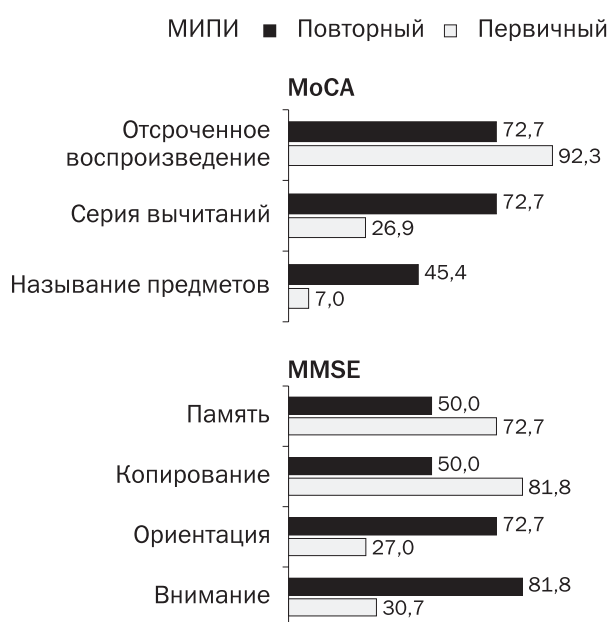


Рис. 4. Доменные особенности КН по шкалам МоСА и MMSE на 1-е—3-и сутки острого периода МИПИ

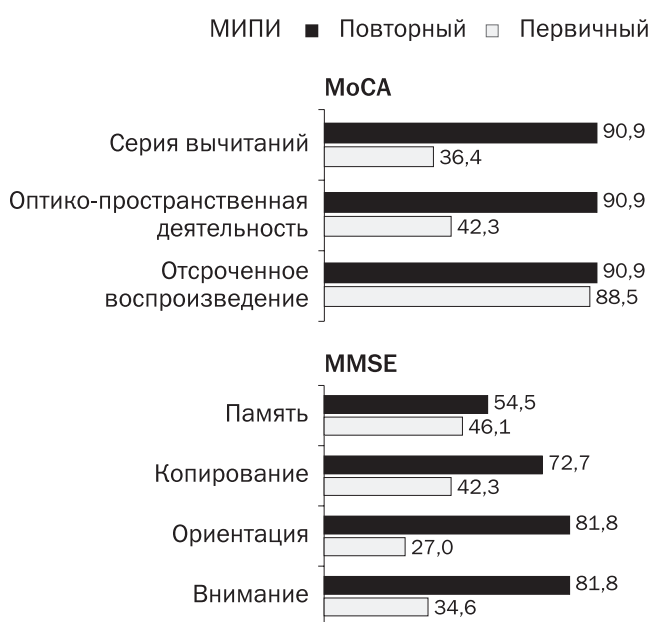


Рис. 5. Доменные особенности КН по шкалам МоСА и MMSE на 10—13-е сутки острого периода МИПИ

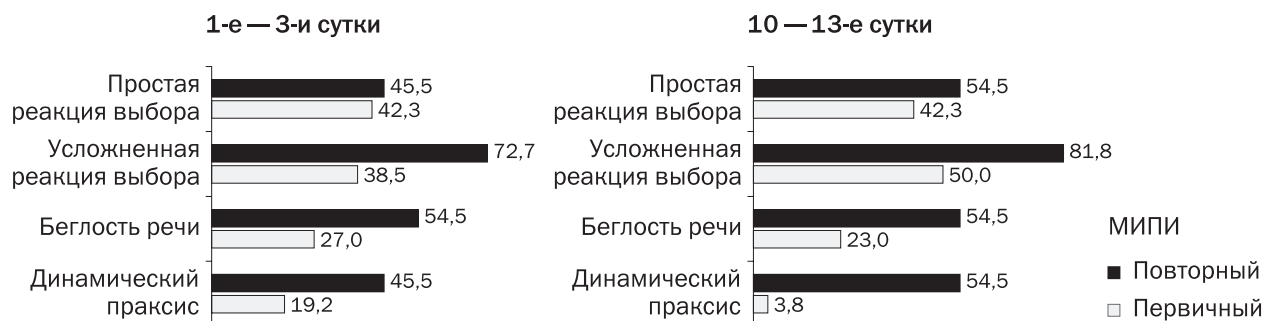


Рис. 6. Доменные особенности КН по БТЛД на 1-е—3-и и 10—13-е сутки острого периода МИПИ

рого периода заболевания, оцениваемый 3—4 баллами по МШР, ассоциировался с преддементными КН по шкалам MMSE и MoCA у пациентов с первичным инсультом. Для пациентов с повторным инсультом исход острого периода, оцениваемый по МШР 3 баллами, соответствовал деменции легкой степени по шкалам MMSE, MoCA и БТЛД, а 4 балла по МШР — с умеренной деменцией по шкале MoCA в основной группе наблюдения (рис. 7).

Выводы

Установлено, что течение острого периода повторного МИПИ зависело от объема очага поражения и полушарной локализации. Повторные МИПИ в каротидном бассейне правого полушария характеризовались более тяжелым течением и худшим медико-социальным исходом острого периода заболевания по сравнению с левополушарной локализацией очага поражения.

У пациентов с повторным МИПИ наблюдали более выраженный когнитивный дефицит по шкалам MMSE ($p < 0,01$), MoCA ($p < 0,01$) и БТЛД ($p < 0,01$) на 1-е—3-и и 10—13-е сутки заболевания по сравнению с пациентами, у которых МИПИ развился впервые. В структуре КН на 1-е—3-и сутки острого периода заболевания у пациентов с первичным инсультом преобладали преддементные КН, а у пациентов с повторным МИПИ — деменция легкой и умеренной степени ($p < 0,05$). Для верификации структуры КН более информативной была шкала MoCA.

У больных в острый период первичного мозгового ишемического полушарного инсульта установлен транзиторный характер нарушений перцептивно-гностических функций, более выраженный ког-

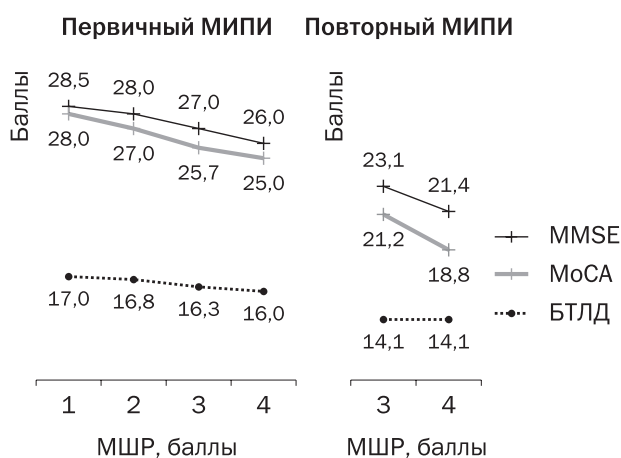


Рис. 7. Ассоциация между когнитивным дефицитом и показателем МШР на 10—13-е сутки острого периода заболевания у пациентов с первичным и повторным МИПИ

нитивный дефицит отмечен у пациентов с повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом в дебюте заболевания, который проявлялся в сфере аллопсихической ориентации, внимания и счета, памяти, оптико-пространственной деятельности с последующим углублением нарушений перцептивно-гностических функций и динамического праксиса.

Установлено, что исход острого периода заболевания, оцениваемый 3—4 баллами по МШР ассоциировался с преддементными КН по шкалам MMSE и MoCA у пациентов с первичным и повторным инсультом, а 4 балла — с умеренной деменцией по шкале MoCA у пациентов с повторным МИПИ.

Литература

- Бачинская Н. Ю. Синдром умеренных когнитивных нарушений // *Нейро News*. — 2010. — № 2/1. — С. 12—17.
- Верещагин Н. В., Пирадов М. А., Суслина З. А. Инсульт: принципы диагностики, лечения и профилактики — М.: Медицина, 2008. — 176 с.
- Гафуров В. Б., Рахманова Ш. П. Некоторые клинико-параклинические характеристики первого и повторного мозгового инсульта // *Міжнар. неврол. журн.* — 2011. — № 1 (39). — С. 59—62.
- Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // *Укр. мед. часопис.* — 2012. — № 5 (85). — С. 38—41.

5. Кади́ков А. С., Шахпаронова Н. В. Больной, который перенес инсульт на амбулаторном лечении // Неврология. — 2007. — № 2. — С. 17—27.
6. Кади́ков А. С., Шахпаронова Н. В. Реабилитация после инсульта // Рус. мед. журн. — 2009. — № 25. — С. 1390—1395.
7. Котова С. Г., І. П. Антонов. Повторні ішемічні інсульти: основні причини виникнення та шляхи профілактики // Мед. новини. — 2007. — № 11.
8. Кульмацкі́й А. В. Частота, патогенез, клініка та профілактика повторних порушень мозкового кровообігу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2012.
9. Левин О. С., Дударова М. А., Усольцева Н. И. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений // Consilium Medicum. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 5—12.
10. Суслина З. А., Верещагин Н. В. Современное представление о патогенетической гетерогенности ишемического инсульта // Очерки ангионеврол. — М, 2007. — С. 82—85.
11. Шахпаронова Н. В., Кадыков А. С. Нейропротекторная терапия в реабилитации больных с постинсультными когнитивными нарушениями и в профилактике деменции при хронических сосудистых заболеваниях мозга // Атмосфера. Нервные болезни. — 2011. — Т. 1. — С. 23—27.
12. Advani S., Sundar U. Post-stroke cognitive impairment after 3 months // Ann. Ind. Acad. Neurol. — 2010. — N 13(1). — P. 42—46.
13. Evenson K. P., Morris D. L. Stage and in-hospital delays in acute stroke care // Neuroepidemiology. — 2010. — Vol. 20. — P. 65—76.
14. Khedr E. M., Hamed Sh. A., El-Shereef H. K. et al. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors // Neuropsychiatr. Dis. Treatm. — 2009. — N 5. — P. 103—116.
15. Riordan H. J., Flashman L. A. Влияние инсульта на когнитивную сферу // Междунар. неврол. журн. — 2011. — N 2 (40). — С. 57.
16. Stephen D., Makin J., Turpin S. et al. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry — 2013. — N 84. — P. 893—900.
17. Warlou C. P., Dennis J. J., Van Jis J. Stroke — Practical Management. — 3rd Ed. — Blackwell Science, 2008. — 27 p.

О. А. КОЗЬОЛКІН, Л. В. НОВІКОВА

Запорізький державний медичний університет

Клініко-неврологічні особливості й динаміка когнітивних порушень у хворих у гострий період повторного мозкового півкульного інсульту

Мета — вивчити клініко-неврологічні особливості та динаміку когнітивних розладів у хворих у гострий період повторного мозкового ішемічного півкульного інсульту (МІПІ).

Матеріали і методи. У дослідження залучено 103 пацієнтів. Динаміку вираженості неврологічного дефіциту вивчали з оцінкою ступеня тяжкості за шкалою National Institutes of Health Stroke Scal (NIHSS) у 1-шу, на 3, 5, 10 та 15-ту добу, а клініко-соціальний результат гострого періоду МІПІ оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна наприкінці періоду спостереження (21-ша доба). Нейропсихологічне дослідження передбачало верифікацію когнітивних порушень з використанням шкал Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) та батареї тестів на лобну дисфункцію (БТЛД).

Результати. Повторні МІПІ у каротидному басейні правопівкульної локалізації характеризувалися тяжчим перебігом і гіршим медико-соціальним наслідком гострого періоду захворювання. Когнітивний дефіцит при повторному інсульті достовірно був вираженішим за шкалами MMSE, MoCA і БТЛД в усі періоди спостереження порівняно з первинним МІПІ, при якому порушення перцептивно-гностичної діяльності мали транзиторний характер.

Висновки. У пацієнтів з повторним МІПІ були вираженішими когнітивні та вогнищеві неврологічні порушення і менш сприятливий медико-соціальний наслідок гострого періоду захворювання.

Ключові слова: повторний мозковий півкульний інсульт, гострий період, іпсилатеральний каротидний басейн, контралатеральний каротидний басейн, когнітивні порушення.

О. А. KOZYOLKIN, L. V. NOVIKOVA

Zaporizhzhya State Medical University

Clinical and neurological features and dynamics of cognitive impairment in patients with recurrent ischemic supratentorial stroke

Objective — to examine the clinical and neurological features and dynamics of cognitive impairment in patients with acute recurrent ischemic supratentorial stroke (RISS)

Methods and subjects. 103 patients were examined. The study of stroke severity and its dynamics were estimated using NIHSS — (National Institutes of Health Stroke Scale) on the 1, 3, 5, 10 and 15 days of the acute period of disease, and the clinical and social outcome of the acute period of the stroke was estimated by the modified Rankin scale at the end of the observation period (21 days). Neuropsychological examination included verification of cognitive impairment using scales: Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Frontal Assessment Battery (FAB).

Results. Recurrent RISS in the contra lateral carotid hemisphere localization were characterized by more severe course and worse health and social outcomes of the acute period of the disease. Cognitive deficits that formed in patients with recurrent RISS was more pronounced by scales: MMSE, MoCA and FAB in all periods of observation in comparison with the primary RISS, which disorders of perceptual-gnostic activities were transient.

Conclusions. It was found that patients with recurrent RISS had more severe cognitive and focal neurological deficits and worse health and social outcomes of the acute period of the disease.

Key words: recurrent supratentorial hemispheric stroke, acute phase, ipsilateral carotid territory, contra lateral carotid territory, cognitive impairment.



В. С. МЕЛЬНИК¹, Л. І. СОКОЛОВА¹, О. М. САВЧУК²

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

Алельний поліморфізм генів факторів II (20210 G/A) та V (Arg506Gln, 1691 G/A) зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом

Мета — встановити частоту алельних варіантів генів фактора II (20210 G/A (rs1799963)) та фактора V (Arg506Gln, 1691 G/A (Leiden mutation, rs6025)) зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 116 хворих з гострим ішемічним інсультом (59 (50,9%) жінок та 57 (49,1%) чоловіків; середній вік — (73,0 ± 8,8) року). Генотипування для детекції G20210A гена FII та G1691A гена FV проводили методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції. До групи контролю залучено 40 осіб, порівнянних за демографічними показниками з пацієнтами основної групи.

Результати. При порівнянні частоти поліморфізмів генів факторів II та V зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом та осіб групи контролю достовірної відмінності не виявлено: частота несприятливих генотипів G/A фактора II у хворих з ішемічним інсультом становила 5,2%, а фактора V — 2,6% (у групі контролю частота обох поліморфних варіантів — по 2,5%). Гетерозиготний варіант G/A фактора II частіше реєстрували серед хворих з атеротромботичним підтипом порівняно з кардіоемболічним (8,8 та 1,7% відповідно, $\chi^2 = 2,960$, $p = 0,095$), а гетерозиготний варіант G/A фактора V — лише серед хворих з кардіоемболічним підтипом ($\chi^2 = 2,975$, $p = 0,085$).

Висновки. Встановлено, що частота алельних варіантів генів факторів II та V зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом достовірно не відрізняється від середньопопуляційної. Гетерозиготний варіант G/A фактора II зсідання крові асоціюється з розвитком атеротромботичного підтипу ішемічного інсульту, а гетерозиготний варіант G/A фактора V — з розвитком кардіоемболічного підтипу.

Ключові слова: ішемічний інсульт, алельний поліморфізм факторів II (20210 G/A) та V (Arg506Gln, 1691 G/A) зсідання крові.

Інсульт — провідна причина смертності та інвалідності в світі. Рівень захворюваності й смертності від інсульту можна значно знизити за рахунок поліпшення організації лікування, зокрема внаслідок упровадження науково обґрунтованих настанов у клінічну практику і постійного поліпшення якості терапевтичних програм [5, 15]. Останнім часом у світі застосовують науково обґрунтовані підходи до профілактики інсульту, ведення гострого інсульту та відновлення втрачених функцій, з урахуванням яких створено низку рекомендацій та планів [3, 13, 16]. У США в 2008 р. після багаторічного перебування на третьому місці в структурі причин смерті інсульт посів четверте

місце [21] завдяки поліпшенню профілактики і терапії в перші години інсульту.

Дослідження останніх років засвідчили, що ймовірність розвитку та особливості клінічного перебігу більшості захворювань значною мірою залежать від генотипу пацієнта, який визначає особливості реагування ендогенних ферментативних систем. У відповідь на дію екзогенного пошкоджувального чинника в організмі людини одночасно запускається низка програм, які є компенсаторними, але також зумовлюють деякі патологічні процеси. Показано, що індивідуальну особливість універсальних захисних та самопошкоджувальних механізмів визначає алельний поліморфізм. Певний набір алельних варіантів генів в одних випадках визначає стійкість до низки захворювань, в ін-

© В. С. Мельник, Л. І. Соколова, О. М. Савчук, 2015

ших — спричиняє схильність до виникнення патологічних станів [9].

Алельний поліморфізм генів факторів системи зсідання крові відрізняється за своїм значенням від такого решти груп генів. Рідкісні варіанти генів, які кодують фактори зсідання крові, мають протективне значення при ішемічному інсульті та інфаркті міокарда оскільки негативно впливають на функцію відповідного білка. Активність системи зсідання крові знижується, і відповідно зменшується ризик виникнення тромбозів. Якщо рідкісні алельні варіанти інших генів частіше трапляються у хворих осіб, то рідкісні алельні варіанти генів, які кодують фактори зсідання крові V, VII і XIII, навпаки, — у здорових осіб. Метааналіз оцінки значення 7 поліморфізмів гемостатичних генів у патогенезі ішемічної хвороби серця засвідчив, що всі вони пов'язані з ризиком розвитку цієї патології, оскільки поліморфізм впливає або на вміст фактора в плазмі крові або на його функціональні властивості [24]. Так, алельний поліморфізм гена фактора V призводить до утворення білка, який є резистентнішим до активувальної дії активованого протеїну С. Поліморфізм гена фактора II (протромбіну) стричиняє підвищення концентрації відповідного білка в плазмі, хоча поліморфний сайт розташований в некодівній ділянці. Це призводить до підвищення тромбогенного потенціалу в організмі.

У нашій попередній роботі показано, що алельний поліморфізм гена інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1) впливає на клінічний перебіг ішемічного інсульту. У пацієнтів з патологічним гомозиготним варіантом 4G/4G гена PAI, який зумовлює недостатню активність фібринолітичної системи, спостерігають вираженіший неврологічний дефіцит протягом перших 14 днів ішемічного інсульту, високу смертність (21,3%) та недостатній ступінь відновлення втрачених неврологічних функцій наприкінці другого тижня захворювання [2].

Фактор V — основний кофактор для активації протромбіну. У гені цього фактора зсідання крові виявлено низку функціонально значущих мутацій — одонуклеотидний поліморфізм Arg306Thr [23], одонуклеотидний поліморфізм Arg306Gln у положенні 306 поліпептидного ланцюга [8], амінокислотний поліморфізм Arg/Gln у положенні 506 поліпептидного ланцюга (Лейденівська мутація, rs6025). Показано, що останній поліморфізм асоціюється зі схильністю до венозних тромбозів. Унаслідок заміни аргініну на глутамін у позиції 506, зумовленої заміною гуаніну на аденін у позиції 1691, фактор V стає резистентним до дії активованого протеїну С. У нормі активовані фактори V і VIII, які в багато разів прискорюють ключові реакції зсідання крові, що призводить до переривання активації та розвитку гіпокоагуляції. Активовані протеїни С розщеплює три пептидні зв'язки по залишках аргініну в положеннях 506, 306 і 679 тяжкого ланцюга активованого фактора V. Заміна аргініну на глутамін у

позиції 506 призводить до значного сповільнення інактивації V фактора та підвищення зсідання крові. В загальній популяції алель Gln поліморфного маркера Arg506Gln трапляється рідко, а максимальна його частота (7%) спостерігається серед греків-кіпріотів [18], проте в групі пацієнтів з венозними тромбозами вона досягає 60%, що в 10 разів перевищує сумарну частоту всіх відомих спадкових причин тромбофілії. Частота алеля Gln у пацієнтів з артеріальними тромбозами, зокрема з ішемічним інсультом, мало вивчена [17]. При дослідженні поширеності цієї мутації в жіночій популяції F. Rosendaal та співавт. отримали цікаві результати. Носіями мутації виявилися 4,1% здорових жінок з контрольної групи і 9,5% жінок, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) у молодому віці. У носіїв мутантного алеля ризик ІМ збільшувався в 2,5 рази. Ризик ІМ був вищим також у жінок, у яких носійство мутації поєднувалося з іншими чинниками ризику серцево-судинних захворювань. Так, у жінок із цією мутацією і одним метаболічним чинником ризику або більше ризик зростав у 25 разів порівняно з жінками, які не мали ані мутації, ані метаболічних чинників ризику [19].

Протромбін (фактор II зсідання крові) є попередником тромбіну — ключового ферменту, який забезпечує баланс між коагуляцією та антикоагуляцією, оскільки він потенціює коагуляцію шляхом позитивного зворотного зв'язку, а також сприяє антикоагуляції за рахунок протеїну С [19]. Описано поліморфний маркер гена протромбіну, який локалізується в 3'-нетрансльованій ділянці 11p11-q12 у позиції 20210, де відбувається заміна гуаніну (G) на аденін (A). Поліморфний маркер G20210A наявний у 1—2% осіб у загальній популяції. Носії цієї мутації мають підвищений рівень протромбіну в плазмі крові та пов'язаний із цим підвищений ризик тромбозів [11, 19].

При дослідженні генетичного варіанта G20210A фактора зсідання II та ІМ у групі жінок віком від 18 до 44 років заміна G на A у позиції 20210 частіше траплялася у жінок з ІМ (5,1%), ніж у контрольній групі (1,6%). У носіїв патологічного алеля ризик ІМ збільшувався в 4 рази [19]. У дослідженні C. J. Doggen та співавт. з 560 пацієнтів з першим ІМ, перенесеним у віці до 70 років, 10 (1,8%) були гетерозиготними носіями мутації в алелі 20210 гена протромбіну. У контрольній групі із 646 осіб частота генотипу A/G становила 1,2%. Гомозигот за алелем A не виявлено. Ризик ІМ у носіїв алеля A зростав на 50%, у носіїв Лейденівської мутації фактора V — на 40%. За наявності одного із зазначених коагуляційних дефектів (A/G генотип гена фактора II або Лейденівська мутація фактора V) ризик ІМ у його носіїв збільшувався в 1,4 рази. Ризик істотно зростав у разі наявності таких значущих серцево-судинних чинників ризику, як тютюнокуріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет або ожиріння, при цьому відносний ризик становив від 3 до 6 [10].

Відомо, що частота алеля А гена фактора II G20210A в європейській популяції становить від 0,015 (серед іспанців) до 0,039 (серед кіпріотів), алеля G — від 0,985 до 0,961 [7, 20]. Частота алеля А гена фактора V — від 0,003 (серед басків, які мешкають на території Іспанії та Франції) до 0,072 (серед кіпріотів) [6], алель G — від 0,997 до 0,928. У російській популяції алель А гена фактора II G20210A трапляється з частотою 0,009, а алель G — 0,991, алель А гена фактора V — 0,013, алель G — 0,987 [1].

Гетерозиготний алельний варіант гена фактора V (Лейденівська мутація) в індійській популяції незначною мірою асоціюється з ризиком ішемічного інсульту [12]. В дослідженні, проведеному в Лівані, показано, що наявність цієї мутації підвищує ризик ішемічного інсульту головного мозку в осіб молодого та середнього віку (до 50 років), а наявність мутації фактора II — ризик розвитку спінального ішемічного інсульту в цих вікових категоріях [4]. В дослідженні, проведеному в Ірані, не встановлено асоціації між ризиком інсульту та наявністю Лейденівської мутації [14]. Словацькі дослідники показали важливу синергічну роль поєднання декількох патологічних варіантів генів факторів II та V у збільшенні ризику ішемічного інсульту серед осіб молодого та середнього віку (до 55 років) за умови наявності інших традиційних чинників ризику інсульту ($p < 0,01$; відношення шансів — 2,307; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 1,638—3,250) [22].

Мета роботи — встановити частоту алельних варіантів генів фактора II (20210 G/A (rs1799963)) та фактора V (Arg506Gln, 1691 G/A (Leiden mutation, rs6025)) зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 116 хворих на гострий ішемічний інсульт (59 (50,9 %) жінок та 57 (49,1 %) чоловіків, середній вік — $(73,0 \pm 8,8)$ року). Хворі проходили лікування в неврологічних відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 4 і отримували базисну та диференційовану терапію згідно з локальним клінічним протоколом. До групи контролю залучено 40 осіб, порівнянних за демографічними показниками з пацієнтами основної групи, однак без гострих порушень мозкового кровообігу (транзиторна ішемічна атака, ішемічний або геморагічний інсульт) в анамнезі.

Матеріалом для дослідження ДНК була венозна кров пацієнтів. Генотипування для детекції G20210A гена FII та G1691A гена FV проводили методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в автоматичному режимі на термоциклері iCycler (Bio-Rad, США) з використанням діагностичних наборів для виявлення поліморфних варіантів у геномі людини методом ПЛР «SNP-експрес» (Літех, Росія) з електрофоретичною детекцією продуктів.

Статистичний аналіз проведено з використанням пакета SPSS 20.0. Вірогідність відмінностей визначали за χ^2 -тестом.

Результати та обговорення

Середній бал вихідного неврологічного дефіциту у хворих з ішемічним інсультом становив $(10,6 \pm 4,0)$ бала за шкалою NIHSS: у 43 (37,1 %) пацієнтів діагностовано легкі неврологічні порушення ($(6,7 \pm 1,5)$ бала, 95 % ДІ 6,3—7,2), у 42 (36,2 %) — середнього ступеня тяжкості ($(10,7 \pm 1,2)$ бала, 95 % ДІ 10,3—11,1), у 13 (11,2 %) — тяжкий неврологічний дефіцит ($(13,7 \pm 0,6)$ бала, 95 % ДІ 13,3—14,1), у 18 (15,4 %) — вкрай тяжкий неврологічний дефіцит ($(17,5 \pm 2,1)$ бала, 95 % ДІ 16,4—18,6).

У 57 (49,1 %) хворих діагностовано атеротромботичний, у решти — кардіоемболічний підтип ішемічного інсульту. Середній вік хворих з атеротромботичним підтипом становив $(71,3 \pm 9,5)$ року та достовірно відрізнявся від такого у хворих з кардіоемболічним підтипом — $(74,8 \pm 7,8)$ року ($p = 0,032$). За іншими показниками (співвідношення статей, частота артеріальної гіпертензії та цукрового діабету) групи пацієнтів достовірно не відрізнялися.

Дані щодо частоти алельних варіантів генів факторів II та V зсідання крові у пацієнтів досліджуваних груп наведено в табл. 1.

При порівнянні частоти варіантів генів факторів II та V зсідання крові у хворих на ішемічний інсульт та групи контролю (див. табл. 1) достовірної відмінності не виявлено, частота несприятливих генотипів G/A фактора II у хворих на ішемічний інсульт становила 5,2 %, а фактора V — 2,6 %, у групі контролю частота обох поліморфізмів — по 2,5 %.

З огляду на різний патогенез атеротромботичного та кардіоемболічного підтипів ішемічного інсульту ми провели порівняння частоти алельних варіантів факторів II та V зсідання крові у хворих з різними підтипами інсульту (табл. 2). Гетерозиготний варіант G/A фактора II частіше реєстрували серед хворих з

Т а б л и ц я 1
Кількість носіїв поліморфних варіантів генів факторів II та V зсідання крові

Генотип	Основна група	Контрольна група
Фактор II 20210 G/A (rs1799963)		
GG	110 (94,8 %)	39 (97,5 %)
GA	6 (5,2 %)	1 (2,5 %)
AA	—	—
Фактор V Arg506Gln, 1691 G/A (Leiden mutation, rs6025)		
GG	113 (97,4 %)	39 (97,5 %)
GA	3 (2,6 %)	1 (2,5 %)
AA	—	—

Таблиця 2

Частота поліморфних варіантів факторів генів II та V зсідання крові у хворих з атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами ішемічного інсульту

Генотип	Атеротромботичний	Кардіоемболічний	p
Фактор II 20210 G/A (rs1799963)			
GG	52 (91,2%)	58 (98,3%)	
GA	5 (8,8%)	1 (1,7%)	0,095
AA	—	—	
Фактор V Arg506Gln, 1691 G/A (Leiden mutation, rs6025)			
GG	57 (100%)	56 (94,9%)	
GA	—	3 (5,1%)	0,085
AA	—	—	

атеротромботичним підтипом порівняно з кардіоемболічним (8,8 та 1,7% відповідно, $\chi^2 = 2,960$, $p = 0,095$), а гетерозиготний варіант G/A фактора V — лише серед хворих з кардіоемболічним підтипом ($\chi^2 = 2,975$, $p = 0,085$).

Більша частка пацієнтів з гетерозиготним алельним варіантом G/A гена фактора II 20210

G/A (rs1799963) серед хворих з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту дає підставу для припущення про те, що у пацієнтів з цим алельним варіантом та атеросклеротичним ураженням магістральних артерій збільшується ризик розвитку ішемічного інсульту. Носії алеля A мають підвищений рівень протромбіну в плазмі крові, що призводить до посилення коагуляції. На нашу думку, цю категорію пацієнтів необхідно віднести до групи підвищеного ризику розвитку як першого, так і повторного ішемічного інсульту, для призначення антитромботичної терапії в профілактичних дозах.

Висновки

Частота різних алельних варіантів генів факторів II (20210 G/A (rs1799963)) та V (Arg506Gln, 1691 G/A (Leiden mutation, rs6025)) зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом достовірно не відрізняється від середньопопуляційної. Гетерозиготний варіант G/A фактора II зсідання крові частіше реєструють серед хворих з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту порівняно з кардіоемболічним (8,8 та 1,7% відповідно, $\chi^2 = 2,960$, $p = 0,095$), тоді як гетерозиготний варіант G/A фактора V — лише серед хворих з кардіоемболічним підтипом ($\chi^2 = 2,975$, $p = 0,085$).

Література

1. Калашникова Е. А., Кокаровцева С. Н., Коваленко Т. Ф. и др. Частоты мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5, 10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских // Мед. генетика. — 2006. — № 7 (5). — С. 27—29.
2. Соколова Л. И., Мельник В. С., Савчук А. Н. Особенности клинической картины ишемического инсульта у пациентов с полиморфизмом 5G/4G гена ингибитора активатора плазминогена первого типа // Междунар. мед. журн. — 2014. — № 3. — С. 35—39.
3. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога та медична реабілітація», затверджений наказом МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р.
4. Araji A. A., Sawaya H. R., Sawaya R. A. Gene mutations and stroke in the young adult // J. Stroke // Cerebrovasc. Dis. — 2014. — Vol. 23 (10). — P. 2554—2558.
5. Ayis S. A., Coker B., Bhalla A. et al. Variations in acute stroke care and the impact of organised care on survival from a European perspective: the European Registers of Stroke (EROS) investigators // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2013. — Vol. 84. — P. 604—612.
6. Brown R. J., Rowold D., Tahir M. et al. Distribution of the HLA-DQA1 and polymarker alleles in the Basque population of Spain // Forensic Sci. Int. — 2000. — Vol. 108. — P. 145—151.
7. Cariolou M. A., Manoli P., Demetriou N. et al. Allele distribution of 15 STR loci used for human identity purposes in the Greek Cypriot population of the island of Cyprus // Forensic Sci Int. — 2006. — Vol. 164. — P. 75—78.
8. Chan W. P., Lee C. K., Kwong Y. L. et al. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong chinese // Blood. — 1998. — Vol. 91. — P. 1135—1139.
9. Dichgans M., Malik R., König L. et al. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease // Stroke. — 2014. — Vol. 45.
10. Doggen C. J., Cats V. M., Bertina R. M., Rosendaal F. R. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 1037—1041.
11. Doggen C. J., Visser T., Bertina R. M. et al. Prothrombin 20210 G > A as a moderate risk factor for myocardial infarction // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 77. — P. 379.
12. Ghalaut P. S., Duhan J., Chaudhary V. et al. Ischemic stroke in a patient with heterozygous factor V Leiden mutation: an uncommon association // Ind. J. Hematol. Blood Transfus. — 2014. — Vol. 30 (suppl 1). — P. 335—337.
13. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. European Stroke Organization, 2008.
14. Kheradmand E., Pourhossein M., Amini G., Saadathnia M. Factor V Leiden does not have a role in cryptogenic ischemic stroke among Iranian young adults // Adv. Biomed. Res. — 2014. — Vol. 28, N 3. — P. 80.
15. Langhorne P., de Villiers L., Pandian J. D. Applicability of stroke-unit care to low-income and middle-income countries // Lancet. — Neurol. — 2012. — Vol. 11. — P. 341—348.
16. Lindsay P., Furie K., Davis S., Donnan G., Norrving B. World Stroke Organization Global Stroke Services Guidelines and Action Plan // Int. J. Stroke. — 2014. — Vol. 9. — P. 4—13.
17. Nicolaes G. A. F., Dahlbock B. Factor V and thrombotic disease. Description of a Janus-Faced Protein // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2002. — P. 530—538.
18. Rees D. C., Cox M., Clegg J. B. World distribution of factor V Leiden // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 1133—1134.
19. Rosendaal F. R., Siscovick D. S., Schwartz S. M. et al. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women // Blood. — 1997. — Vol. 90. — P. 1747—1750.
20. Saiz M., Alvarez-Cubero M. J., Martinez-Gonzalez L. J. et al. Population genetic data of 38 insertion-deletion markers in South East Spanish population // Forensic. Sci. Int. Genet. — 2014. — Vol. 13. — P. 236—238.
21. Stroke drops to fourth leading cause of death in 2008 [news release]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention;

- December 9, 2010. <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2010/r101209.html>. Accessed June 20, 2011.
22. Supanc V., Sonicki Z., Vukasovic I. et al. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-aged individuals // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2014. — Vol. 23 (3). — P. e171—176.
23. Williamson D., Brown K., Luddington R. et al. Factor V Cambridge: A new mutation (Arg306@Thr) associated with resistance to activated protein C // *Blood.* — 1998. — Vol. 91, N 4. — P. 1140—1144.
24. Ye Z., Liu E. H. C., Higgins J. P. T. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66 155 cases and 91 307 controls // *Lancet.* — 2006. — Vol. 367. — P. 651—658.

В. С. МЕЛЬНИК¹, Л. І. СОКОЛОВА¹, О. М. САВЧУК²

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

²Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

Алельный полиморфизм генов факторов II (20210 G/A) и V (Arg506Gln, 1691 G/A) свертывания крови у больных с ишемическим инсультом

Цель — установить частоту алельных вариантов генов фактора II (20210 G/A (rs1799963)) и фактора V (Arg506Gln, 1691 G/A (Leiden mutation, rs6025)) свертывания крови у больных с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-неврологическое обследование 116 больных с острым ишемическим инсультом (59 (50,9%) женщин и 57 (49,1%) мужчин; средний возраст — (73,0±8,8) года). Генотипирование для детекции G20210A гена FII и G1691A гена FV проводили методом алельспецифической полимеразной цепной реакции. В группу контроля привлечено 40 лиц, сопоставимых по демографическим показателям с пациентами основной группы.

Результаты. При сравнении частоты полиморфизмов генов факторов II и V свертывания крови у больных с ишемическим инсультом и лиц группы контроля достоверных различий не выявлено: частота неблагоприятных генотипов G/A фактора II у больных с ишемическим инсультом составляла 5,2%, а фактора V — 2,6%, в контрольной группе частота обоих полиморфных вариантов — по 2,5%. Гетерозиготный вариант G/A фактора II чаще регистрировали среди больных с атеротромботическим подтипом, чем с кардиоэмболическим (8,8 и 1,7% соответственно, $\chi^2=2,960$, $p=0,095$), а гетерозиготный вариант G/A фактора V — лишь среди больных с кардиоэмболическим подтипом ($\chi^2=2,975$, $p=0,085$).

Выводы. Установлено, что частота алельных вариантов генов факторов II и V свертывания крови у больных с ишемическим инсультом достоверно не отличается от среднепопуляционной. Гетерозиготный вариант G/A фактора II свертывания крови ассоциируется с развитием атеротромботического подтипа ишемического инсульта, а гетерозиготный вариант G/A фактора V — с развитием кардиоэмболического подтипа.

Ключевые слова: ишемический инсульт, алельный полиморфизм факторов II (20210 G/A) и V (Arg506Gln, 1691 G/A) свертывания крови.

V. S. MELNIK¹, L. I. SOKOLOVA¹, O. M. SAVCHUK²

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Taras Shevchenko National University of Kyiv

Allelic polymorphism genes factors II (20210 G/A) and V (Arg506Gln, 1691 G/A) blood coagulation in patients with ischemic stroke

Objective — to set up the frequency of allelic variant of genes factors (20210 G/A) and factor V (Arg506Gln, 1691 G/A) (Leiden mutation, rs6025)) of blood coagulation in patients with ischemic stroke.

Methods and subjects. Complex clinical and neurological examination was carried out for 116 patients with acute ischemic stroke (59 (50.9%) female and 57 (49.1%) male; mean age — (73.0±8.8) years). Genetic typing for G20210A gene FII and G1691A gene FV was conducted by means of allelic specific polymerase chain reaction. Control group comprised 40 people of appropriate age and gender.

Results. No significant difference was determined while comparing the gene factor II and V of blood coagulation in patients with IS and people from control group: unfavorable genotypes G/A factor II frequency constituted 5.2%, factor V — 2.6%, frequency of both variants in control group was 2.5%. Heterozygote type G/A factor II was evidenced more often in patients with atherothrombotic subtype than with cardioembolic (8.8 and 1.7% accordingly, $\chi^2=2.960$, $p=0.095$), and heterozygote variant G/A/ factor V was only in patients with cardioembolic subtype ($\chi^2=2.975$, $p=0.085$).

Conclusions. It is evidenced that allelic polymorphism factors II and V of blood coagulation frequency in patient with IS does not differentiate from average population data. Heterozygote variant G/A factor II of blood coagulation is associated with the development of IS atherothrombotic subtype but heterozygote type of variant G/A factor V of blood coagulation is associated with the development of cardioembolic subtype.

Key words: ischemic stroke, allelic polymorphism genes factors II (20210 G/A) and V (Arg506Gln, 1691 G/A) blood coagulation.



А. О. ВОЛОСОВЕЦЬ

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

Еволюція неврологічного дефіциту залежно від часу доби, в який виник ішемічний інсульт

Мета — виявити вплив періоду доби, в який виник ішемічний інсульт, на регрес неврологічного дефіциту.

Матеріали і методи. Обстежено 120 пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт (66 чоловіків та 54 жінки), віком від 42 до 84 років (середній вік — $(65,2 \pm 9,7)$ року). Залежно від періоду доби, в який виник інсульт, хворих розподілили на дві групи. До першої було залучено 97 пацієнтів, мозковий інсульт у яких виник під час денної активності, до другої — 23 хворих, ішемічний інсульт у яких виник під час сну або безпосередньо після нього. Для оцінки неврологічного статусу застосовували клініко-неврологічні методи. Діагноз мозкового інсульту та локалізацію інсультного вогнища встановлювали за допомогою клінічних методів, а також методів нейровізуалізації.

Результати. Аналіз регресу неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS виявив, що достовірне зменшення неврологічного дефіциту порівняно з вихідним показником в 1-й групі спостерігалось на 14-ту добу від початку захворювання ($(9,6 \pm 2,4)$ бала), у 2-й групі — лише на 21-шу добу ($(9,4 \pm 3,8)$ бала). Порівняння рівня функціонального відновлення за індексом Бартел на 21-шу добу спостереження також виявило вищі показники у пацієнтів, які перенесли інсульт у денний час ($(86,1 \pm 4,3)$ бала), порівняно з хворими, симптоми в яких виникли під час сну в нічний період доби ($(74,1 \pm 7,1)$ бала).

Висновки. У пацієнтів, у яких гострий ішемічний інсульт виник у нічний період під час сну, спостерігалася гірша динаміка неврологічного дефіциту, ніж у пацієнтів, у яких порушення мозкового кровообігу виникло в денний період доби. Таким чином, період доби, в який виникла симптоматика ішемічного інсульту, має значний вплив на характер та тяжкість перебігу захворювання і значною мірою визначає прогноз щодо одужання та відновлення повноцінної неврологічної функціональності.

Ключові слова: ішемічний інсульт, період доби, неврологічний дефіцит.

У структурі судинних захворювань нервової системи провідне місце посідає мозковий інсульт (МІ) як вияв цереброваскулярної патології. Актуальність цієї проблеми зумовлена великою часткою інсульту в структурі захворюваності та смертності населення, високим показником первинної інвалідності серед осіб працездатного віку [4].

МІ — це не окремий синдром, а сукупність різних ушкоджень, неврологічних порушень, які є наслідком гострого порушення мозкового кровообігу і зумовлені різними патофізіологічними механізмами. Патогенез та особливості перебігу МІ залежать від часу доби, в який відбулася ініціація патологічної симптоматики церебральної ішемії. За даними статистики, найчастіше МІ виникає у період з

6-ї до 12-ї години (46% випадків), тоді як у період з опівночі до 6-ї години — у 17%, з 12-ї до 18-ї години — у 20%, з 18-ї до 24-ї год — у 17% [5, 6]. За даними М. R. Pressman та співавт. [7], у 25—45% випадків МІ виникає у нічний час. За результатами досліджень, розподіл за часом виникнення МІ такий: у ранковий час — 45%, удень — 32%, під час нічного сну — 23% [3, 6]. Деякі автори виділяють період «кінець нічного сну — початок ранку». Перші кілька годин після пробудження особливо небезпечні щодо виникнення інсульту [2, 8, 9].

Незважаючи на спільні патофізіологічні механізми формування ураження нервової тканини, мозкові інсульти, які виникли в різні періоди доби, відрізняються за перебігом симптомів і мають різні предиктори формування патологічного вогнища [1], що зумовлює різний характер регресу невроло-

© А. О. Волосовець, 2014

гічного дефіциту і різний прогноз щодо одужання таких пацієнтів.

Мета роботи — виявити вплив періоду доби, в який виник ішемічний інсульт, на регрес неврологічного дефіциту.

Матеріали і методи

Проведено когортне проспективне дослідження. Критерії залучення хворих: вік пацієнтів — від 40 до 85 років; верифікований за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії (МРТ) ішемічний характер вогнища інсульту; перший епізод цереброваскулярного захворювання; тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS ≥ 9 та ≤ 22 балів; згода пацієнта або його законного представника на участь у дослідженні.

Обстежено 120 пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт (чоловіків — 66, жінок — 54) віком від 42 до 84 років (середній вік — $(65,2 \pm 9,7)$ року). Основною причиною порушення мозкового кровообігу у всіх пацієнтів була артеріальна гіпертензія, яка у 87 (72,6%) випадках поєднувалася з атеросклерозом судин, у 28 (23,3%) — із цукровим діабетом. У 98 (82,0%) хворих при госпіталізації реєстрували різні вияви ішемічної хвороби серця: фібриляція передсердь — у 32 (27,0%), порушення провідності на електрокардіограмі (ЕКГ) — у 22 (18,0%), ознаки недостатності кровообігу — у 30 (24,7%) обстежених.

У 97 (80,9%) пацієнтів МІ виник у денний період, у решти — під час сну або безпосередньо після нього. Із чинників, які передували розвитку інсульту, хворі зазначали фізичне перевантаження, перегрівання, психоемоційне перенапруження, перенесені інфекції під час епідемії грипу, прийом алкоголю напередодні або за кілька днів до захворювання, несистематичний прийом гіпотензивних засобів, варфарину тощо.

Ішемічний інсульт у каротидному басейні виявлено у 81 (67,5%) пацієнта, з них у 44 — ураження правої середньої мозкової артерії, у 30 — лівої середньої мозкової артерії, у 6 хворих — двобічне ураження каротидного басейну. У 39 (32,5%) хворих ішемічний інсульт виник у судинах вертебрально-базиллярного басейну (ВББ) з ураженням різних відділів стовбура головного мозку та мозочка.

Діагноз мозкового інсульту встановлювали на підставі даних неврологічної клініки, спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та МРТ головного мозку.

Тяжкість неврологічного дефіциту та його регрес після лікування оцінювали за допомогою шкали Національного інституту здоров'я США (NIHSS), модифікованої шкали Ренкіна (МШР), індексу Бартел, стан свідомості — за шкалою ком Глазго.

Лікування хворих із гострим ішемічним інсультом проводили після клінічного та нейровізуалізаційного обстеження. Диференційована терапія передбачала застосування антиагрегантів (ацетилса-

ліцилова кислота в дозі 325 мг 1 раз на добу), протинабрякових (манітол у дозі 200 мл 15—20% розчину в 2 прийоми, фуросемід у дозі 2 мл упродовж 5 діб, L-лізину есцинат у дозі 10 мл внутрішньовенно крапельно впродовж 10 діб), нейропротекторних (цитиколін у дозі 2000 мг/добу внутрішньовенно крапельно впродовж 10—14 днів), антиоксидантних (солкосерил у дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно крапельно протягом 10 діб) та гіпотензивних засобів (за потреби). Тривалість лікування в середньому становила 21 добу.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою стандартних методів оцінки відмінностей у групах порівняння, програм статистичного аналізу Microsoft Excel 2003 та програми SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Статистично достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Залежно від періоду доби, в який виник інсульт, хворих розподілили на дві групи: у пацієнтів 1-ї групи ($n = 97$) МІ виник під час денної активності, у пацієнтів 2-ї ($n = 23$) — під час сну або безпосередньо після нього.

За демографічними даними, відом інсульту, локалізацією вогнища, клінічними показниками і ступенем порушення когнітивної групи були порівнянними (таблиця).

У 32 (31,0%) пацієнтів 1-ї групи порушення були середньої тяжкості, у 54 (55,7%) — тяжкими, в 11 (11,3%) — надто тяжкими, у 2-й групі — відповідно у 4 (17,4%), 17 (73,9%) та 2 (8,6%). Хоча ста-

Т а б л и ц я

Характеристика груп за основними демографічними параметрами, підтипом інсульту, локалізацією вогнища ураження та об'ємом неврологічного дефіциту (M \pm SD)

Показник	1-ша група (n = 97)	2-га група (n = 23)
Чоловіки/жінки	57/40	9/14
Середній вік, роки	64,6 \pm 8,8	65,2 \pm 11,7
Підтип інсульту		
Атеротромботичний	57	20
Кардіоемболічний	29	3
Лакунарний	11	—
Гемодинамічний	—	—
Гемореологічний	—	—
Локалізація вогнища інсульту		
Права півкуля	39	5
Ліва півкуля	21	9
Обидві півкулі	6	—
Стовбур мозку	30	9
Оцінка за NIHSS, бали	14,6 \pm 3,8	16,2 \pm 3,2
Оцінка за МШР, бали	4,4 \pm 0,6	4,7 \pm 0,8
Індекс Бартел, бали	39,1 \pm 4,1	35,5 \pm 3,3

тистично достовірної різниці щодо неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS між групами не виявлено ($p > 0,05$), на момент госпіталізації пацієнтів спостерігали тенденцію до більшого вираження початкового неврологічного дефіциту у 2-й групі, що підтверджується нижчою величиною індексу інвалідизації в цій групі.

Подібна тенденція може пояснюватися більшим середнім об'ємом вогнища інсульту в пацієнтів 2-ї групи ($(17,2 \pm 5,6) \text{ см}^3$) порівняно з показником 1-ї групи ($(14,6 \pm 3,8) \text{ см}^3$). Такий розмір вогнища у пацієнтів з інсультом, який виник під час сну, на нашу думку, зумовлений більш тривалим і неконтрольованим розвитком ішемії, що збільшувало швидкість некротизації ішемічної пенумбри та не давало змоги провести первинну нейропротекцію в межах «терапевтичного вікна». Це пояснюється особливостями перебігу фізіологічних процесів у нічний час — у патогенезі виникнення МІ в нічний час виділяють зрив судинної ауторегуляції («вегетативна буря»), який призводить до порушення мозкового кровообігу і стабільності артеріального тиску [9].

Локалізація вогнища ішемії в групах мала певні відмінності. Для пацієнтів 1-ї групи було характернішим ураження лівої півкулі головного мозку (40,1 порівняно з 21,7% у 2-й групі), що клінічно супроводжувалося такими симптомами, як правобічні моторні розлади, провідникові порушення поверхневої та глибокої чутливості, порушення мови (сенсо-моторна афазія або кіркова дизартрія) і праксису (рис. 1).

У пацієнтів 2-ї групи частіше траплялася правопівкульна локалізація ішемічного вогнища (39,1 порівняно з 21,6% у 1-й групі). Клінічно така локалізація інсульту найчастіше виявлялася лівобічним геміпарезом різного ступеня вираження, порушенням усіх видів чутливості за провідниковим типом з протилежного боку, емоційними і когнітивними розладами («правопівкульна психіка»), порушенням ковтання, гнозису та складних видів чутливості (астереогноз), схеми тіла (псевдополімерія) (рис. 2).

Серед хворих, які перенесли інсульт уві сні, частота локалізації вогнища у ВББ, превалювала над такою у хворих 1-ї групи (у 39,1 та 30,9% відповідно). Така тенденція цікава з точки зору патогенезу мозкового інсульту та оцінки клінічного прогнозу для пацієнтів. У літературі ми не знайшли пояснення цьому. На нашу думку, висока частота локалізації вогнища у ВББ серед хворих, у яких інсульт виник уночі, може бути пов'язана з механічною компресією судин ший внаслідок неправильного положення голови під час сну, впливом шийного остеохондрозу та інших чинників, що можуть погіршити кровонаповнення судин ВББ.

Цікаво, що в 2-й групі переважали жінки (60,8%), у 1-й — чоловіки (58,7%). Це можна пояснити з точки зору патофізіології виникнення нічного ін-

сульту. Одним із основних чинників виникнення порушення мозкового кровообігу за типом ішемії в період сну є виражений вегетативний дисбаланс, так звана вегетативна буря — феномен різкого підвищення артеріального тиску на тлі повного

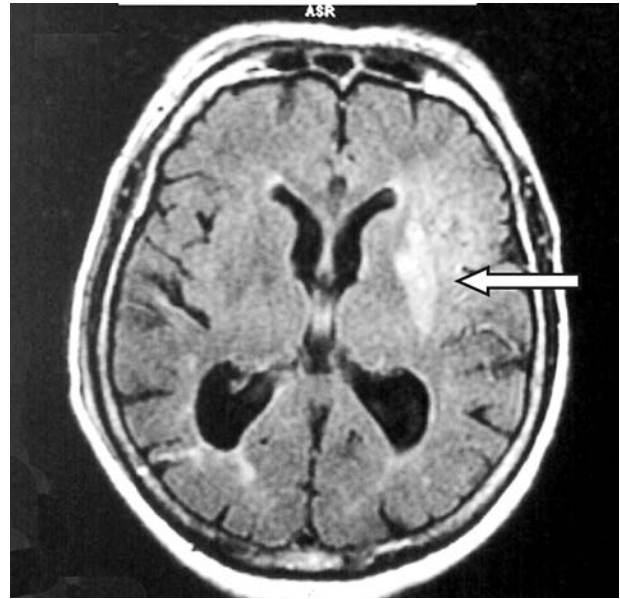


Рис. 1. МРТ головного мозку хворої М., 69 років. Через 14 год від початку захворювання. На T1-зваженій томограмі (аксіальний зріз) у лівій півкулі визначається гіперінтенсивне вогнище (показано стрілкою) розміром $26 \times 16 \times 22$ мм

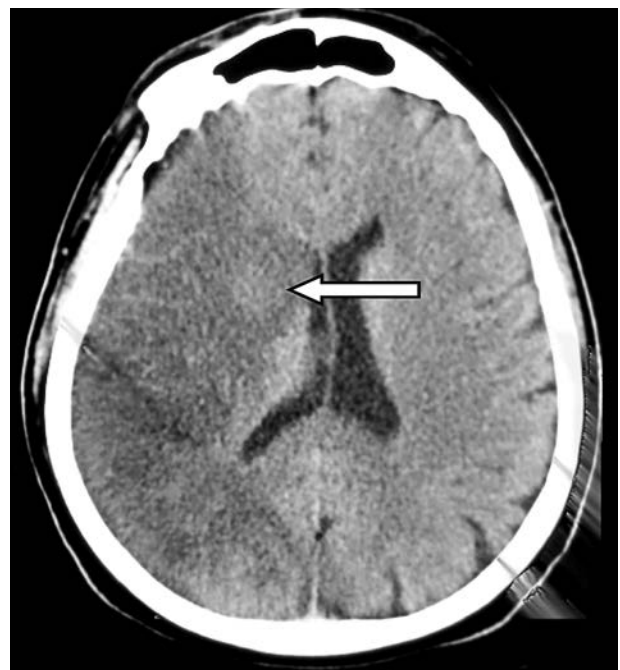


Рис. 2. СКТ головного мозку хворої Д., 75 років. Через 10 год від початку захворювання, зріз на рівні тіл бічних шлуночків (аксіальна проекція). В правій лобно-скронево-тім'яній ділянці візуалізується масивне гіподенсивне вогнище (показано стрілкою) розміром $90 \times 37 \times 50$ мм неправильної форми, без чітких меж, зумовлене ішемічним процесом

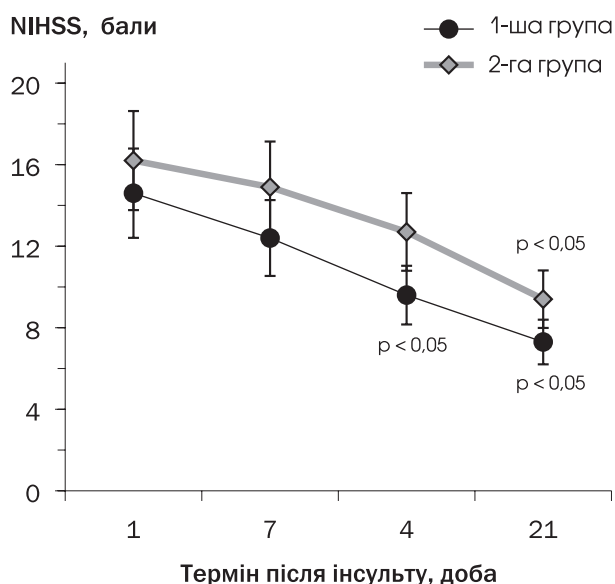


Рис. 3. Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у гострий період ішемічного інсульту залежно від періоду доби, в який виникла симптоматика

спокою та сну. За даними досліджень, цей феномен найчастіше виникає в осіб жіночої статі, тоді як у чоловіків основна причина підвищення тиску — фізичне або психоемоційне перевантаження, що виникає вдень за умови активної свідомості [2].

Період доби, в який виник ішемічний інсульт, впливав не лише на рівень початкового неврологічного дефіциту, а і на його еволюцію протягом гострого періоду церебральної ішемії (рис. 3).

Аналіз регресу неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS виявив, що за темпом відновлення неврологічних функцій групи відрізнялися. Так, достовірне зменшення середнього бала неврологічного дефіциту порівняно з вихідним показником ($9,6 \pm 2,4$ бала) в 1-й групі спостерігали на 14-ту добу від початку захворювання, у 2-й — лише на 21-шу добу ($9,4 \pm 3,8$ бала). Порівняння рівня функціонального відновлення за індексом Бартел на 21-шу добу спостереження виявило вищі показники у пацієнтів, які перенесли інсульт у денний час ($86,1 \pm 4,3$ бала), ніж у хворих, симптоми в яких виникли під час сну в нічний період доби ($74,1 \pm 7,1$ бала). Ці дані свідчать про нижчий темп відновлення неврологічних функцій у хворих 2-ї групи порівняно з пацієнтами 1-ї групи.

Висновки

У пацієнтів, у яких гострий ішемічний інсульт виник у нічний період під час сну, спостерігалася гірша динаміка неврологічного дефіциту, ніж у пацієнтів, у яких порушення мозкового кровообігу виникло в денний період доби. Це може бути зумовлено більшим об'ємом вогнища ішемії та вираженішим неврологічним дефіцитом у цих пацієнтів, а також особливостями патогенезу формування мозкової ішемії в нічний період часу.

Таким чином, період виникнення симптоматики ішемічного інсульту має значний вплив на характер та тяжкість перебігу захворювання і значною мірою визначає прогноз пацієнтів щодо одужання та відновлення повноцінної неврологічної функціональності.

Література

- Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial // *Stroke*. — 1993. — Vol. 24. — P. 35—41.
- Culebras A. Sleep, stroke and cardiovascular disease // *Medicine*. — 2013. — P. 157.
- Elliott W. J. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis // *Stroke*. — 1998. — Vol. 29. — P. 992—996.
- Hachinski V. Stroke and vascular cognitive impairment: a transdisciplinary, translational and transactional approach // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 1396—1340.
- Kapen S., Goldberg J., Diskin C. et al. The circadian rhythm of ischemic stroke and its relationship to obstructive sleep apnea // *Sleep Research*. — 1992. — Vol. 21. — P. 216.
- Palomäki H., Partinen M., Juvela S. et al. Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction // *Stroke*. — 1989. — Vol. 20. — P. 1311—1315.
- Pressman M. R., Schetman W. R., Figueroa W. G. et al. Transient ischemic attacks and minor stroke during sleep // *Stroke*. — 1995. — Vol. 26. — P. 2361—2365.
- Spriggs D. A., French J. M., Murdy J. M. et al. Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis // *Q. J. Med.* — 1992. — Vol. 303. — P. 555—562.
- Yamamoto Y., Akiguchi I., Oiwa K. et al. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients // *Stroke*. — 1998. — Vol. 29. — P. 570—576.

А. А. ВОЛОСОВЕЦ

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

Еволюція неврологічного дефіцита в залежності от времени суток, в которое возник ишемический инсульт

Цель — выявить влияние времени суток, в которое возник ишемический инсульт, на регресс неврологического дефицита.

Материалы и методы. Обследовано 120 пациентов, которые перенесли ишемический инсульт (66 мужчин и 54 женщины), в возрасте от 42 до 84 лет (средний возраст — $65,2 \pm 9,7$ года). В зависимости от времени суток, в которое возник инсульт, больных распределили на две группы. В первую включили 97 пациентов, мозговой инсульт у которых возник во время дневной активности, во вторую — 23 больных, ишемический инсульт у которых возник во время сна или непосредственно после него. Для оценки неврологического статуса применяли клинико-неврологические методы. Диагноз мозгового инсульта и локализацию инсультного очага устанавливали с помощью клинических методов, а также методов нейровизуализации.

Результаты. Анализ регресса неврологического дефицита по шкале NIHSS показал, что достоверное уменьшение среднего балла неврологического дефицита по сравнению с исходным показателем в 1-й группе наблюдалось на 14-е сутки от начала заболевания ($9,6 \pm 2,4$ балла), во 2-й — только на 21-е сутки ($9,4 \pm 3,8$ балла). Сравнение уровня функционального восстановления по индексу Бартел на 21-е сутки также выявило высокие показатели у пациентов, перенесших инсульт в дневное время ($86,1 \pm 4,3$ балла) по сравнению с больными, симптомы у которых возникли во время сна в ночное время суток ($74,1 \pm 7,1$ балла).

Выводы. У пациентов, у которых острый ишемический инсульт возник в ночной период во время сна, наблюдалась худшая динамика неврологического дефицита, чем у пациентов, у которых нарушения мозгового кровообращения возникли в дневное время суток. Таким образом, время суток, в которое возникла симптоматика ишемического инсульта, имеет значительное влияние на характер и тяжесть течения заболевания и во многом определяет прогноз пациентов в отношении выздоровления и восстановления полноценной неврологической функциональности.

Ключевые слова: ишемический инсульт, время суток, неврологический дефицит.

А. О. VOLOSOVETS

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Evolution of neurological deficit depending on the period of a day of ischemic stroke occurrence

Objective — to identify the impact of the day period of occurrence of ischemic stroke on patient's regression of neurological deficit.

Methods and subjects. In this study we have examined 120 patients with ischemic stroke (men — 66, women — 54) aged 42 to 84 years (mean age — 65.2 ± 9.7 years). Depending on the period of stroke patients were divided into two groups. The first group was assigned 97 patients whose stroke occurred during daily activity. The second group consisted of 23 patients with ischemic stroke that emerged during sleep or immediately after it. For examination of these patients we have used clinical and neurological methods with structured scales for the assessment of neurological status. The diagnosis of stroke and determination of stroke localization was performed out using clinical methods and neuroimaging techniques.

Results. Analysis of regression of disability on a scale NIHSS showed that a significant reduction in the average points neurological deficit compared to benchmarks in group 1 was seen at 14 days of onset (9.6 ± 2.4 points), while patients of the 2nd groups such regression occurred only after 21 days (9.4 ± 3.8 points). Comparison of functional recovery by IB for 21 days observation also showed higher rates among patients with stroke during the daytime (86.1 ± 4.3 points) compared with patients whose symptoms arose during sleep at night during the day (74.1 ± 7.1 points).

Conclusions. The results of this study showed that among patients who had acute ischemic stroke originated during night time or during sleep, there is a worse regression of disability than among patients who had cerebrovascular accident occurred in day time. Thus, time of the occurrence of ischemic stroke manifestations has a significant impact on the nature and severity of the disease and to a large extent determines the prognosis of patients on recovery and restoration of full neurological function.

Key words: ischemic stroke, time of occurrence, neurological deficit.



Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО

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

Післяінсультна депресія та чинники її розвитку

Мета — виявити чинники ризику розвитку післяінсультної депресії (ПД) протягом трьох місяців після перенесеного ішемічного інсульту.

Матеріали і методи. Проведено когортне клініко-неврологічне дослідження 116 пацієнтів у гострий та ранній відновний період ішемічного інсульту з використанням шкал NIHSS, індексу Бартел, модифікованої шкали Ренкіна, шкали депресії, тривоги і стресу DASS, шкали MMSE, опитувальника якості життя SF-36. Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена, критерію χ^2 , критерію Краскела—Уоллеса, множинного регресійного аналізу, методів описової статистики.

Результати. Виявлено чинники ризику розвитку депресії у ранній відновний період після ішемічного інсульту та зв'язок ПД з якістю життя. Встановлено, що ПД більш виражена у пацієнтів старшого віку, осіб жіночої статі, у самотніх хворих. На розвиток ПД впливають багато чинників, зокрема виражена тяжкість інсульту, значні функціональні порушення та ступінь інвалідизації, знижені когнітивні функції і низька ЯЖ. Найбільшою мірою тяжкість ПД пов'язана зі ступенем функціональної залежності та когнітивним статусом.

Висновки. Наявність ПД призводить до гіршого функціонального та когнітивного відновлення хворих, збільшує їх залежність від сторонньої допомоги, значно погіршує якість життя. На виникнення ПД найбільше впливають ступінь функціональної залежності та когнітивний статус пацієнтів. Вплив на ці чинники ризику дасть змогу запобігти розвитку ПД та сприятиме її ефективному лікуванню.

Ключові слова: ішемічний інсульт, післяінсультна депресія, якість життя.

Одна з частих проблем пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт (II), — післяінсультна депресія (ПД). За даними популяційних досліджень, поширеність ПД становить 20—65% залежно від методів оцінки та критеріїв депресії [4]. Раннє виявлення ПД є важливим клінічним завданням, оскільки вона негативно впливає на виживання, функціональний наслідок, відновлення соціальної активності та якість життя. Розвиток депресії у хворого, який переніс інсульт, погіршує когнітивні функції, подовжує період госпіталізації, підвищує ризик самогубства [6].

Інсульт і депресія мають тісний взаємозв'язок. II — це незалежний чинник ризику виникнення депресивного розладу. Розвиток інсульту в 6 разів підвищує ризик появи депресії в найближчі 2 роки незалежно від таких чинників депресивного розладу, як стать, вік, наявність депресії в анамнезі, рівень освіти, інвалідність [8]. З іншого боку, ПД по-

глиблює фізичні, психологічні та соціальні розлади після інсульту, заважає участі пацієнта в реабілітації. ПД асоціюється з гіршим наслідком після II і підвищенням рівня смертності.

Патофізіологія ПД залишається недостатньо вивченою. ПД розглядають як об'єднану групу захворювань різної етіології, але з подібними клінічними виявами [1]. У дослідженнях, присвячених цій проблемі, розглядають органічну, ендогенну і психогенну причини. Перша з них полягає в ураженні певних відділів мозку, які відповідають за регулювання емоційної сфери психічної діяльності людини. Деякі автори припускають, що ендогенна депресія виникає під впливом соматичного захворювання. Психогенною причиною вважають неспецифічну реакцію хворих на тяжке захворювання, що спричиняє значні функціональні розлади, порушення працездатності і звичного способу життя (психосоціальний чинник) [2].

Вважають, що на розвиток ПД впливають кілька взаємопов'язаних чинників: індивідуальна

© А. В. Пантелеєнко, 2015

схильність, психологічний вплив, порушення функціонування фронто-стріарної системи внаслідок утворення судинних вогнищ [5].

Хоча причини ПД остаточно не встановлено, припускають, що важливу роль відіграє недостатність моноамінергічних сполук при ураженні лобної частки або базальних гангліїв. Від серотонін- і норадреналінергічних ядер стовбура мозку йдуть проєкції до передніх відділів мозку. Ураження в цій зоні на кірковому рівні чи на рівні базальних гангліїв перериває зазначені шляхи, що асоціюється з посиленням зв'язування серотонінових рецепторів у гомолатеральній півкулі. Припускають, що переривання дофамінергічних шляхів, які починаються з ділянки вентральної покривки мозку, також відіграє певну роль у патогенезі ПД [3].

У низці досліджень, проведених останнім часом, досліджено епідеміологію ПД та виявлено чинники, які є предикторами виникнення ПД. Так, В. Gurr та співавтори зазначають, що поширеність депресії у хворих, які вижили після першого або повторних ІІ залишається високою впродовж майже 10 років. Наявність депресії до ІІ, та її вираженість є головним прогностичним чинником ПД протягом періоду спостереження [8].

Когнітивні порушення — значущий предиктор депресії впродовж майже 4 років після ІІ. Цікаво, що більшість депресивних епізодів виникають протягом року після інсульту, а 33% відбуваються протягом перших 3 міс. За даними А. De Ryck та співавторів, основними предикторами депресії є інвалідизація, наявність депресії до ІІ, когнітивні порушення, тяжкість інсульту і тривога [7].

У нещодавно опублікованому систематичному огляді зазначено, що найбільш значущими чинниками ризику є жіноча стать, депресивні розлади в анамнезі, тяжкість інсульту, функціональні порушення, рівень незалежності у повсякденній активності та сімейна/соціальна підтримка [10].

За даними М. Pfeil та співавторів, клінічними корелятами підвищеного ризику ПД є молодий вік, вираженіше порушення повсякденного і соціального функціонування, преморбідні риси особистості, наявність психіатричного захворювання в особистому або сімейному анамнезі, когнітивні та афатичні розлади, збільшення величини співвідношення розмірів «шлуночок-мозкова паренхіма» при томографії [11].

Протягом останніх кількох років вивчають кореляції між анатомічними ділянками гострого судинного ураження головного мозку та ймовірністю виникнення ПД. У дослідженні гострого інсульту виявлено, що у 14 із 22 пацієнтів з лівопівкульними пошкодженнями спостерігали значну депресію, тоді як серед 14 хворих із правопівкульними вогнищами — лише у 2 осіб. Установлено, що ПД частіше асоціюється з підкірковою атрофією лобно-тім'яних ділянок. На думку деяких авторів, «латералізаційні» впливи інсульту на емоції очевидні лише в гострому стані, у віддаленій період вони нівелюються [9].

З огляду на викладене, визначення чинників ризику розвитку ПД необхідне для раннього виявлення, раннього та адекватного лікування депресивних розладів, поліпшення якості життя як самого пацієнта, так і його найближчого оточення.

Мета роботи — виявити чинники ризику розвитку післяінсультної депресії протягом трьох місяців після перенесеного ішемічного інсульту.

Матеріали і методи

Проведено когортне клініко-неврологічне дослідження 116 пацієнтів, які перенесли ІІ, віком від 67 до 84 років (середній вік — $(74,8 \pm 9,52)$ року).

Усіх пацієнтів обстежено в перші 7 днів після інсульту. Анамнестичні дані та дані щодо чинників ризику отримано за допомогою інтерв'ю пацієнтів та/або їх родичів і з амбулаторних карт. Письмову поінформовану згоду на участь у дослідженні отримано від кожного учасника дослідження або його найближчого родича у разі наявності у пацієнта афатичних розладів.

Діагноз ІІ та його локалізація були верифіковані за допомогою магнітно-резонансної та/або комп'ютерної томографії головного мозку. Критеріями вилучення з дослідження були наявність гострого інфаркту міокарда в гострий період захворювання, нестабільної стенокардії, серцевої недостатності в стадії декомпенсації та іншої гострої кардіальної патології, вираженої деменції до початку захворювання. Тяжкість інсульту в гострий період оцінювали за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Через місяць від початку захворювання у пацієнтів визначали ступінь функціональної залежності за допомогою індексу Бартел (БІ), рівень інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР). Наявність та ступінь вираження депресії, тривоги і стресу оцінювали за допомогою шкали DASS (Depression Anxiety and Stress Scale), когнітивних порушень — за шкалою MMSE (Mini-Mental State Examination). Якість життя визначали за допомогою опитувальника SF-36. Через 3 міс проводили повторну оцінку за шкалами БІ, МШР, DASS, MMSE, SF-36. Схему організації обстеження наведено на рисунку.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена, критерію χ^2 , критерію Краскела — Уоллеса, множинного регресійного аналізу, методів описо-

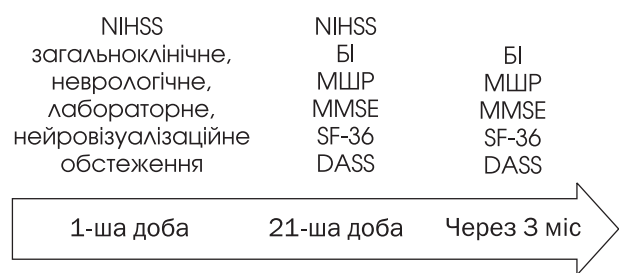


Рисунок. Схему організації дослідження

вої статистики. Оцінку за шкалою SF-36 наведено згідно з методичними вказівками щодо оброблення даних опитувальника.

Результати та обговорення

Ішемічне вогнище в 37,9% випадках локалізувалося в лівому каротидному басейні, в 34,5% — у правому каротидному басейні, у 27,6% — у вертебробазиллярному басейні. А в першу добу після госпіталізації оцінка ступеня тяжкості за шкалою NIHSS становила від 8 до 21 бала (у середньому — $16,48 \pm 4,06$ бала). Ступінь тяжкості II у пацієнтів чоловічої та жіночої статі суттєво не відрізнявся (відповідно — $16,06 \pm 3,78$) і $16,74 \pm 4,08$ бала).

Ми проаналізували депресивні розлади, які виникали наприкінці гострого періоду та через 3 міс після перенесеного II. Наприкінці гострого періоду в 66,4% хворих депресії не було (0—9 балів за шкалою DASS). У 33,6% виявлено депресивні розлади різного ступеня тяжкості (табл. 1). Через 3 міс після II кількість хворих без депресії дорівнювала такій у гострий період, проте в структурі депресивних розладів у цей період переважала легка депресія (19,0%).

Протягом 3 міс спостереження депресію достовірно частіше виявляли у хворих жіночої статі ($p = 0,014$), у хворих віком понад 70 років ($p = 0,003$), а також у самотніх пацієнтів ($p = 0,034$). Рівень освіти, зайнятість пацієнтів та супутня патологія на вираженість ПД суттєво не впливали.

За наявності депресивних розладів наприкінці періоду госпіталізації, пацієнти були розподілені на дві групи: з ПД ($n = 39$) та без неї ($n = 77$). Достовірної різниці між групами за віком, співвідношенням статей, рівнем освіти, сімейним станом та медичними даними не виявлено (табл. 2).

Ми проаналізували функціональний статус хворих за допомогою Бі і МШР. Наприкінці гострого періоду середнє значення Бі становило $69,70 \pm 21,16$ бала. Рівень функціональної залежності зменшився через 3 міс у середньому до $84,27 \pm 15,05$ бала. Інший критерій оцінки функціонального статусу — ступінь інвалідизації, який оцінювали за МШР, також поліпшувався протягом спостереження: середня оцінка за МШР наприкінці гострого періоду становила $3,20 \pm 1,07$ бала, через 3 міс — $1,71 \pm 0,99$ бала.

Оцінку когнітивного статусу в гострий період проведено у 112 хворих. У 4 хворих через помірні афатичні розлади результати оцінки за шкалою MMSE були сумнівними і не були залучені в аналіз. Середнє значення оцінки за MMSE в гострий період становило $25,5 \pm 3,4$ бала, через 3 міс воно збільшилося до $26,2 \pm 2,8$ бала (згідно з t -критерієм для парних вибірок, $p < 0,001$).

Порівняно з пацієнтами без депресії хворі з ПД мали достовірно більшу тяжкість інсульту, гірший функціональний наслідок і були значно більш залежними від сторонньої допомоги за оцінками за Бі і МШР, мали вираженіші когнітивні порушення за

Т а б л и ц я 1
Структура депресивних розладів після II

Ступінь розладів	21-ша доба	Через 3 міс
Немає	77 (66,4%)	76 (65,5%)
Легкий (10—13 балів)	13 (11,2%)	22 (19,0%)
Середній (14—20 балів)	16 (13,8%)	10 (8,6%)
Тяжкий (21—27 балів)	7 (6,0%)	6 (5,2%)
Украй тяжкий (> 28 балів)	3 (2,6%)	2 (1,7%)

Т а б л и ц я 2
Клініко-демографічна характеристика обстежених хворих

Показник	Із ПД	Без ПД	p
	Демографічні		
Чоловіки/Жінки	18/21	34/43	0,061
Середній вік, роки	$72,9 \pm 11,0$	$69,1 \pm 13,4$	0,232
Сімейний стан: сімейні/самотні	27/12	48/29	0,084
Освіта: початкова або середня/вища	19/19	35/42	0,138
Зайнятість: працюють/пенсіонери	5/34	8/69	0,085
	Анамнез (до II)		
Ішемічна хвороба серця	26 (66,7%)	49 (63,6%)	0,294
Артеріальна гіпертензія	34 (87,2%)	64 (83,1%)	0,388
Гіперліпідемія	16 (41,0%)	35 (45,5%)	0,516
Цукровий діабет	8 (20,5%)	17 (22,0%)	0,537
Куріння	14 (35,9%)	27 (35,0%)	0,081
Зловживання алкоголем	4 (10,3%)	10 (12,9%)	1,000

Т а б л и ц я 3
Клінічна характеристика обстежених хворих залежно від наявності ПД

Показник	Етап	Із ПД	Без ПД
Тяжкість інсульту за шкалою NIHSS	21-ша доба	$11,33 \pm 4,06$	$9,48 \pm 3,16^*$
	Через 3 міс	$9,61 \pm 2,19$	$7,08 \pm 3,23^*$
Ступінь функціональної залежності за Бі	21-ша доба	$70,4 \pm 19,9$	$73,68 \pm 33,4^*$
	Через 3 міс	$85,6 \pm 13,3$	$92,48 \pm 18,1^*$
Ступінь інвалідизації за МШР	21-ша доба	$3,6 \pm 1,1$	$2,9 \pm 1,1^*$
	Через 3 міс	$2,7 \pm 1,4$	$1,9 \pm 1,1^*$
Когнітивний статус за шкалою MMSE	21-ша доба	$25,03 \pm 3,46$	$27,28 \pm 3,79^*$
	Через 3 міс	$26,18 \pm 4,62$	$28,04 \pm 2,76^*$

* $p < 0,05$.

шкалою MMSE як наприкінці гострого періоду, так і через 3 міс після події (табл. 3).

Проаналізовано показники ЯЖ хворих наприкінці гострого періоду та через 3 міс після II. Незважаючи на те, що до кінця року після II спостерігалося поліпшення ЯЖ за більшістю показників порівняно з оцінкою в гострий період, 89% хворих оцінювали ЯЖ гірше, ніж до II. Найбільше зросла через 3 міс оцінка за шкалами фізичного функціонування, рольового функціонування і категорією фізичного компоненту здоров'я.

Наявність депресії значно погіршувала показники ЯЖ. Пацієнти з ПД оцінювали ЯЖ достовірно гірше як за складовими фізичного, так і психічного компоненту здоров'я (табл. 4).

Чинники, які можуть впливати на розвиток ПД, піддали кореляційному аналізу. Тісну кореляцію виявлено між ПД і тяжкістю інсульту за шкалою NIHSS, ступенем функціональної залежності за БІ, рівнем інвалідизації за МШР, когнітивним статусом за шкалою MMSE, більшістю показників ЯЖ за опитувальником SF-36 (табл. 5).

Т а б л и ц я 4

Показники ЯЖ залежно від наявності ПД

Шкала	21-ша доба		Через 3 міс	
	Із ПД	Без ПД	Із ПД	Без ПД
Фізичне функціонування	17,99 ± 22,39	28,82 ± 27,22*	44,09 ± 25,78	62,83 ± 18,25**
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	10,23 ± 24,30	25,35 ± 33,96*	37,12 ± 41,04	54,22 ± 35,10*
Інтенсивність болю	46,67 ± 19,83	59,89 ± 27,88*	69,67 ± 24,25	69,89 ± 24,63
Загальний стан здоров'я	40,23 ± 17,33	47,11 ± 19,70	41,30 ± 13,43	48,51 ± 16,84*
Життєва активність	38,64 ± 23,36	51,04 ± 26,48*	41,06 ± 23,07	53,19 ± 16,79**
Соціальне функціонування	40,91 ± 28,83	50,87 ± 32,73	49,62 ± 25,86	65,51 ± 21,08*
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	15,15 ± 25,37	24,07 ± 35,48	32,32 ± 40,38	48,19 ± 40,07*
Психічне здоров'я	44,73 ± 18,88	53,22 ± 23,78**	46,91 ± 19,45	61,25 ± 16,19
Фізичний компонент здоров'я	39,84 ± 5,91	42,42 ± 6,82*	44,80 ± 5,86	49,12 ± 5,44**
Психічний компонент здоров'я	36,21 ± 10,31	39,66 ± 11,40	36,40 ± 8,88	42,50 ± 7,32**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Т а б л и ц я 5

Кореляційний аналіз чинників, які впливають на розвиток ПД

Показник	21-ша доба		Через 3 міс	
	r	p	r	p
Тяжкість інсульту, NIHSS	+0,376	<0,001	+0,245	0,009
Ступінь функціональної залежності, БІ	-0,453	<0,001	-0,500	<0,001
Ступінь інвалідизації, МШР	0,272	0,009	0,328	<0,001
Когнітивний статус, MMSE	-0,689	<0,001	-0,662	<0,001
Фізичне функціонування	-0,361	<0,001	-0,335	<0,001
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	-0,476	<0,001	-0,426	<0,001
Інтенсивність болю	-0,223	0,628	-0,145	0,468
Загальний стан здоров'я	-0,152	0,06	-0,218	0,036
Життєва активність	-0,475	<0,001	-0,383	<0,001
Соціальне функціонування	-0,383	<0,001	-0,406	0,009
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом	-0,491	<0,001	-0,447	0,009
Психічне здоров'я	-0,772	<0,001	-0,713	<0,001
Фізичний компонент здоров'я	-0,615	<0,001	-0,622	<0,001
Психічний компонент здоров'я	-0,576	<0,001	-0,523	<0,001

Ми залучили до множинного регресійного аналізу всі чинники, які тісно корелювали з розвитком ПД. Виявлено, що найбільше на розвиток ПД впливали ступінь функціональної залежності (коефіцієнт регресійного аналізу $\beta = 0,276$) та когнітивний статус ($\beta = 0,278$) як наприкінці гострого періоду, так і через 3 міс ($p < 0,001$).

Висновки

Наявність ПД призводить до гіршого функціонального та когнітивного відновлення хворих,

збільшує їх залежність від сторонньої допомоги, значно погіршує ЯЖ. ПД більш виражена у пацієнтів старшого віку, осіб жіночої статі, у самотніх хворих. На розвиток ПД впливають багато чинників, зокрема виражена тяжкість інсульту, значні функціональні порушення та ступінь інвалідизації, знижені когнітивні функції і низька ЯЖ. Найбільшою мірою тяжкість ПД залежить від ступеня функціональної залежності та когнітивного статусу. Вплив на ці чинники ризику дасть змогу запобігти розвитку ПД та сприятиме її ефективному лікуванню.

Література

1. Концевой В. А., Скворцова В. И. и др. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: эпидемиология, патогенез и факторы риска // Журн. неврологии и психиатрии. — 2009. — № 8. — С. 4—10.
2. Матвієнко Ю. О. Нейропсихіатрія інсульту // Медицина світу. — 2014. — № 3. — С. 1—7.
3. Парфенов, В. А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2012. — № 4. — С. 84—88.
4. Berg A., Psych L., Lonnqvist J. et al. Assessment of Depression After Stroke. A Comparison of Different Screening Instruments // Stroke. — 2009. — N 40. — P. 523—529.
5. Carota A, Bogousslavsky J. Stroke-related psychiatric disorders // Handb. Clin. Neurol. — 2009. — N 93. — P. 623—651.
6. Chemerinski E., Levine S. R. Neuropsychiatric disorders following vascular brain injury // Mt. Sinai J. Med. — 2006. — Vol. 73, N 7. — P. 1006—1014.
7. De Ryck A., Brouns R. et al. A prospective study on the prevalence and risk factors of poststroke depression // Cerebrovasc. Dis. Extra. — 2013. — N 3. — P. 1—13.
8. Gurr B., Muelenz C. A follow-up study of psychological problems after stroke // Top Stroke Rehabil. — 2011. — Vol. 18, N 5. — P. 461—469.
9. Köhler S., Thomas A. J. et al. White matter hyperintensities, cortisol levels, brain atrophy and continuing cognitive deficits in late-life depression // BJP. — 2010. — N 196. — P. 143—149.
10. Naarding P., Beekman A. T. Vascular depression: where do we go from here? // Exp. Rev. Neurother. — 2011. — Vol. 11, N 1. — P. 77—83.
11. Pfeil M., Gray R., Lindsay B. Depression and stroke: a common but often unrecognized combination // Br. J. Nurs. — 2009. — Vol. 18, N 6. — P. 365—369.

Л. В. ПАНТЕЛЕЕНКО

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

Постинсультная депрессия и факторы ее развития

Цель — определить факторы риска развития постинсультной депрессии (ПД) на протяжении трех месяцев после перенесенного ишемического инсульта.

Материалы и методы. Проведено когортное клинико-неврологическое исследование 116 пациентов в острый и ранний восстановительный период ишемического инсульта с использованием шкал NIHSS, индекса Бартел, модифицированной шкалы Ренкина, шкалы депрессии, тревоги и стресса DASS, шкалы MMSE, опросника качества жизни SF-36. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена, критерия χ^2 , критерия Краскела—Уоллеса, множественного регрессионного анализа, методов описательной статистики.

Результаты. Выявлены факторы риска развития депрессии в ранний восстановительный период ишемического инсульта и связь ПД с качеством жизни. Установлено, что ПД более выражена у больных старшего возраста, лиц женского пола, у одиноких больных. На развитие ПД влияют множество факторов, в частности выраженная тяжесть инсульта, значительные функциональные нарушения и степень инвалидизации, сниженные когнитивные функции и низкое качество жизни. Наиболее тяжесть ПД связана со степенью функциональной зависимости и когнитивным статусом.

Выводы. Наличие ПД приводит к худшему функциональному и когнитивному статусу больных, увеличивает их зависимость от посторонней помощи, значительно ухудшает качество жизни. На возникновение ПД больше всего влияют степень функциональной зависимости и когнитивный статус пациентов. Влияние на эти факторы риска даст возможность предотвратить развитие ПД и будет способствовать ее эффективному лечению.

Ключевые слова: ишемический инсульт, постинсультная депрессия, качество жизни.

L. V. PANTELEIENKO

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Post-stroke depression and its development factors

Objective — Identification of risk factors for post-stroke depression (PSD) during the 3-month poststroke period.

Methods and subjects. Cohort clinical study of 116 patients during the acute and early recovery periods of ischemic stroke was performed by means of NIHSS scale, Bartel index, modified Renkin scale, DASS, MMSE scale, and SF-36 life quality survey. The statistical analysis was performed by means of Spearman's rank correlation coefficient, χ^2 criterion, Cruskell—Walles criteria, multiple regression analysis, and methods of observational statistics.

Results. We have identified risk factors for depression in the early recovery period of ischemic stroke and found a strong correlation between the likelihood of PSD and decreased quality of life. PSD is more likely to develop in older patients, females, and single patients. Multiple risk factors for PSD development were identified: severity of stroke, significant functional impairment, high level of disability, decreased cognitive abilities, and poor quality of life. PSD severity is strongly linked to the degree of functional dependence and level of cognitive ability.

Conclusions. PSD leads to more impaired functional and cognitive status in patients, increases their dependency on outside assistance, and significantly decreases quality of life. The likelihood of PSD development is correlated with higher levels of functional dependency and decreased cognitive status. Managing these risk-factors can prevent the development of PSD and help treat it efficiently.

Key words: ischemic stroke, post-stroke depression, quality of life.



С. М. СТАДНИК

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, Львів

Когнітивні та емоційні розлади в пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла

Мета — вивчити особливості когнітивних та емоційних розладів у хворих із синдромом слабкості синусового вузла з імплантованим постійним електрокардіостимулятором і без нього та зв'язок зазначених розладів з деякими показниками церебральної гемодинаміки і змінами речовини головного мозку за даними нейровізуалізаційних методів.

Матеріали і методи. Обстежено 48 пацієнтів (середній вік — $(66,8 \pm 3,2)$ року) із синдромом слабкості синусового вузла. Сформовано дві групи: 1-ша — 30 пацієнтів без постійного електрокардіостимулятора, 2-га — 18 пацієнтів, яким не пізніше ніж за 6 міс до початку дослідження був імплантований постійний електрокардіостимулятор. Проведено порівняльний аналіз нейропсихологічних, ультрасонографічних та нейровізуалізаційних характеристик пацієнтів обох груп.

Результати. У 1-й групі порівняно з 2-ю достовірно частішими були скарги на погіршення пам'яті та уваги, труднощі при підборі слів та запам'ятовуванні нових імен. Помірні когнітивні розлади переважали у пацієнтів 1-ї групи (70,0 проти 44,4% у 2-й групі), а легкі — у пацієнтів 2-ї групи (відповідно 16,7 та 40,0%; $p < 0,05$). Емоційні розлади (тривожні розлади і депресія) частіше виявляли у пацієнтів 1-ї. Інсомнію за критеріями ICDS-2 зареєстровано у 63,3% пацієнтів 1-ї групи та 44,4% — 2-ї групи. При вивченні інтракраніального венозного кровотоку встановлено, що середня лінійна швидкість кровотоку в середньому сегменті базальної вени і прямого синусу у пацієнтів 2-ї групи статистично значущо перевищувала таку в пацієнтів 1-ї групи. Під час комп'ютерної томографії головного мозку виявлено, що для пацієнтів 1-ї групи були характерними вираженіший перивентрикулярний лейкоареоз усіх локалізацій ($p < 0,05$), симетричність атрофічних змін головного мозку, більша вираженість асиметричної внутрішньої церебральної атрофії з переважним залученням лівої півкулі, множинні ішемічні вогнища розміром понад 5 мм у речовині головного мозку, особливо у глибоких відділах білої речовини лобних часток, голівці хвостатого ядра, таламусі і мості мозку.

Висновки. У пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла без постійного електрокардіостимулятора порівняно з пацієнтами з імплантованим постійним електрокардіостимулятором виявлено вираженіші розлади когнітивних функцій з переважанням порушень уваги і вербальної пам'яті, а також емоційні та інсомнічні розлади, тісніший кореляційний зв'язок між середньою лінійною швидкістю кровотоку в базальній вені, середнім балом лейкоареозису та рівнем депресії. Зазначені особливості когнітивних і емоційних порушень, гемодинамічних та нейровізуалізаційних характеристик у пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла слід враховувати при обстеженні та плануванні лікування цієї патології.

Ключові слова: когнітивні розлади, емоційні порушення, синдром слабкості синусового вузла, електрокардіостимуляція.

Синдром слабкості синусового вузла (СССВ) може призводити до значного погіршення когнітивних функцій та, відповідно, якості життя хворих. У пацієнтів зі стійкою брадикардією знижується працездатність, розвиваються підвищена втом-

люваність, явища недостатності кровообігу, погіршується пам'ять [4—6].

Дефіцит кровопостачання та гіперперфузію головного мозку при СССР нині пов'язують зі структурно-функціональними змінами «нейроваскулярних одиниць», які утворюють функціонально тісно пов'язані між собою нейрони, астроцити та су-

© С. М. Стадник, 2015

динні клітини (ендотеліоцити, гладеньком'язові клітини, перицити). Тісна взаємодія церебральних мікросудин з нейронами опосередкована гліальними клітинами, передусім астроцитами. Завдяки сполученню активності компонентів нейроваскулярних одиниць реалізується феномен функціональної гіперемії — збільшення перфузії активізованих ділянок мозку [7, 8]. Порушення функціонування нейроваскулярних одиниць з функціональним відокремленням їх основних елементів особливо характерно для хронічної цереброваскулярної недостатності при СССВ. Отримано дані, які свідчать про порушення діяльності нейроваскулярних одиниць вже на ранній стадії хронічної церебральної ішемії. Одним із найважливіших чинників, які призводять до порушення нейроваскулярних механізмів, є ендотеліальна дисфункція на рівні дрібних судин, що спричиняє зниження їх реактивності та, відповідно, дефіцит перфузії активних ділянок мозку [8, 9].

Зниження приросту перфузії у стратегічно важливих для забезпечення когнітивних функцій структурах головного мозку при їх активізації під час виконання нейропсихологічних тестів корелює з погіршенням результатів цих тестів. Поза періодом активізації зниження мозкового кровотоку є непостійним [8, 14].

Обмеження перфузії та гіпоксія тканини головного мозку можуть призводити до пригнічення синтезу нейротрофічних ростових чинників (церебральний, гліальний, нейротрофічний, чинник росту нервів тощо) з розвитком їх дефіциту, що знижує нейропластичність — здатність нервової системи до оптимальної структурно-функціональної перебудови у відповідь на ендогенні та екзогенні стимули [15, 16]. Дефіцит нейротрофінів спричиняє розвиток апоптозу нейрональних структур, який є основним механізмом загибелі нервових клітин [18, 19].

Хворі із сино-аурикулярними блокадами, епізодами «арешту» синусового вузла (СВ) відчувають запаморочення, вони часто непритомніють. При вираженому СССВ «арешт» СВ є чинником ризику раптової смерті та потребує постійної електрокардіостимуляції [3, 10, 12, 13].

У частини хворих на тлі СССВ виникають пароксизми тахікардії: пароксизмальна форма фібриляції передсердь та пароксизми тріпотіння передсердь. У зв'язку з цим хворі, окрім порушень гемодинаміки під час пароксизмів, відчувають постійне емоційне напруження в очікуванні нападу тахікардії.

Визначення рівня когнітивних розладів (КР) у хворих із порушенням функції СВ має важливе значення для оптимізації тактики ведення хворих. Оцінка клінічної картини та показників когнітивної дисфункції у пацієнтів із СССВ в динаміці дає змогу вдосконалювати ранню діагностику, планувати диференційовані підходи до лікування, визначати адекватність терапії.

Є результати досліджень когнітивної дисфункції у хворих з різними порушеннями ритму та пацієнтів

зі встановленим постійним електрокардіостимулятором (ПЕКС) [1, 4, 17]. Проте КР у хворих із порушенням функції СВ без встановленого ПЕКС, а також питання порівняння КР хворих із СССВ без ПЕКС та з установленим кардіостимулятором недостатньо вивчені.

Мета роботи — вивчити особливості когнітивних та емоційних розладів у хворих із синдромом слабкості синусового вузла з імплантованим постійним електрокардіостимулятором і без нього та зв'язок зазначених розладів з деякими показниками церебральної гемодинаміки і змінами речовини головного мозку за даними нейровізуалізаційних методів.

Матеріали і методи

Обстежено 48 пацієнтів із СССВ віком 55—75 років (середній вік — $66,8 \pm 3,2$) року з порушенням функції СВ: 30 з них для корекції аритмії при потребі застосовували лише медикаментозну терапію (1-ша група), решті не пізніше ніж за 6 міс до початку дослідження був імплантований ПЕКС (2-га група). Пацієнти обох груп були зіставними за віком, середньою тривалістю захворювання, трудовим та освітнім статусом (табл. 1).

Критеріями залучення у дослідження були: вік від 55 до 75 років, інформована згода на участь у дослідженні, середня або вища освіта. Критерії вилучення: тяжкі соматичні, психічні, ендокринні, гематологічні, онкологічні захворювання; наявність в анамнезі інсульту, черепно-мозкової травми, інфекційних захворювань ЦНС; застосування впродовж останніх 6 міс терапії, здатної спотворити результати обстеження (анксіолітики, антидепресанти).

Обстеження передбачало: 1) аналіз скарг пацієнтів; 2) вивчення соматичного і неврологічного статусів; 3) нейропсихологічне тестування з використанням короткої шкали оцінки психічного статусу (КШОПС), батареї тестів для оцінки лобної дисфункції (БТЛД) [11], тестів «5 слів», малювання годинника, вербальних асоціацій, проби Шульте. Легкі (ЛКР) та помірні (ПКР) КР виявляли за критеріями [15], емоційні порушення — за критеріями МКХ-10, інсомнію — за критеріями ICDS-2. Визначали рівень загальної астенії (шкала MFI-20), реактивної та особистісної тривожності (шкала Спілбергера — Ханіна), депресії (опитувальник Бека);

Т а б л и ц я 1
Розподіл пацієнтів за статтю і віком

Група	Стать	Вік (у середньому), роки
1-ша	Жінки (n = 8)	56—75 (66)
	Чоловіки (n = 22)	55—74 (65)
2-га	Жінки (n = 5)	56—72 (64)
	Чоловіки (n = 13)	55—75 (65)

якість сну (анкета Сомнологічного центру); 4) проведення ЕКГ у динаміці; 5) дуплексне сканування (ДС) магістральних судин голови і транскраніальне ДС (ТКДС) за стандартною методикою на апараті Mylab-25, Esaote S.p.a (Італія) з використанням лінійного і векторного датчиків частотою 10 і 2 МГц; 6) комп'ютерну томографію (КТ) голови на томографі Asteion-4 мод. TSX-021B (Японія). При КТ головного мозку оцінювали переважну локалізацію та вираженість лейкоареозису (ЛА) за 5-бальною шкалою R. Mäntylä та співавт. (1997); кількість, розміри та локалізацію вогнищевих ішемічних змін; наявність зовнішньої та внутрішньої атрофії мозку; лінійні розміри шлуночків мозку на відповідних зрізах. Розраховували відносні розміри шлуночків мозку: індекс передніх рогів (ІПР) та індекс тіл бічних шлуночків (ІТБШ).

Кількісні дані обробляли за допомогою стандартного пакета програм SPSS 13.0 for Windows. Використовували критерії t , χ^2 та коефіцієнт кореляції Пірсона. Результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Більша частина хворих із СССВ страждали на ішемічну хворобу серця (ІХС): 84 % хворих без ПЕКС та 94 % з установленим ПЕКС. Міокардитичний кардіосклероз у 1-й групі виявлено у 16 % пацієнтів, у 2-й групі — у 17 %.

Максимальну фізичну активність мали 15 % хворих із СССВ без ПЕКС. Жодний хворий не втратив здатності до самообслуговування. У 25 % хворих із СССВ не виникало жодних проблем з виконанням щоденних професійних обов'язків і домашньої роботи. Половина хворих цієї групи мали обмеження у виконанні звичної для них роботи, хворим доводилося скоротити кількість часу, витраченого на роботу або домашні справи, хворі виконували менше роботи, ніж хотіли. Лише у 18 % хворих зниження фізичної функції та ролі фізичного чинника були майже однаковими, у 40 % хворих при збереженій можливості вести фізично активний спосіб життя були ускладнені з виконанням професійної або повсякденної діяльності.

Фізичний біль знижував якість життя у 58,3 % хворих, причому найчастіше він був зумовлений нападами стенокардії. Лише у 2 хворих не було больового синдрому, який міг би спричинити обмеження звичайної активності. Більшість хворих із СССВ, оцінюючи стан свого здоров'я, характеризували його як «поганий», істотної динаміки у самопочутті протягом останнього року не відзначали. Третина хворих припускала, що стан їх здоров'я погіршуватиметься.

Для хворих із СССВ були характерні втомлюваність та зниження працездатності. Незважаючи на зниження фізичної активності, часту наявність больового синдрому, відсутність бажання виконувати енергійні дії, понад 70 % хворих із СССВ могли без-

перешкодно спілкуватися з родичами, друзями і мали високу соціальну активність.

Високу фізичну активність мали 27 % хворих із встановленим ПЕКС. Вони могли виконувати без обмежень помірно фізичні навантаження та мали незначні обмеження у виконанні тяжких фізичних навантажень. Водночас 65 % хворих відзначали утруднення у виконанні професійних або домашніх обов'язків унаслідок стану здоров'я.

Больовий синдром реєстрували у 70 % хворих. Він виявлявся переважно нападами стенокардії або кардіалгіями. Болі мали неінтенсивний характер і за суб'єктивною оцінкою не впливали на виконання роботи та фізичну активність. Лише 1 хворий оцінив своє здоров'я як «відмінне», але припускав погіршення його у перспективі. Більше половини хворих (55 %) оцінювали своє здоров'я як «погане» або «посереднє» та очікували на його погіршення у майбутньому. Більшість хворих з ПЕКС мали високу соціальну активність, і лише 13 % мали обмеження у спілкуванні з близькими, колегами, зумовлені емоційними, рідше — фізичними проблемами.

Для хворих з ПЕКС були характерні пригнічений настрій, хворим часто здавалося, що ніщо не може поліпшити їх настрої. При порівняльній оцінці якості життя у хворих досліджуваних груп виявлено, що фізична роль була знижена практично однаково в обох групах, тоді як виконання звичних фізичних навантажень переважно було ускладнене у хворих без ПЕКС.

Хворі 1-ї групи порівняно з 2-ю достовірно частіше скаржилися на погіршення пам'яті й уваги (відповідно 73,3 і 50,0 %), а також суб'єктивні симптоми у вигляді емоційних порушень (90,0 і 72,2 %). Труднощі з пошуком речей та порушення орієнтації у незнайомій місцевості були також характерними для пацієнтів 1-ї групи (відповідно 63,3 і 36,7 % порівняно з 44,4 і 22,2 %; $p < 0,05$). Вони частіше відчували труднощі з підбором слів та запам'ятовуванням нових імен (46,7 і 50,0 % порівняно з 16,7 і 27,8 %; $p < 0,05$).

За даними дослідження когнітивної сфери, вираженість КР за сумарним балом КШОПС і БТЛД була достовірно вищою у пацієнтів 1-ї групи (відповідно $(26,9 \pm 0,2)$ і $(14,1 \pm 0,4)$ бала порівняно із $(28,0 \pm 0,2)$ і $(14,9 \pm 0,3)$ бала у 2-й групі; $p < 0,05$). За сучасними критеріями діагностики додементних порушень, ПКР переважали у пацієнтів 1-ї групи (70,0 % порівняно з 44,4 % у 2-й групі; $p < 0,05$), а ЛКР — у пацієнтів 2-ї групи (40,0 порівняно з 16,7 % у 1-й групі; $p < 0,05$).

Результати тестів на увагу (проба Шульте) і пам'ять (субтест КШОПС пам'ять, тест «5 слів»: безпосереднє та відстрочене відтворення, сумарний бал) виявилися достовірно гіршими у пацієнтів 1-ї групи (відповідно $(56,8 \pm 1,1)$ с, $(1,9 \pm 0,1)$, $(3,7 \pm 0,1)$, $(3,3 \pm 0,2)$ і $(6,9 \pm 0,3)$ бала) порівняно з пацієнтами 2-ї групи ($(52,7 \pm 1,0)$ с, $(2,5 \pm 0,1)$, $(4,4 \pm 0,1)$, $(4,0 \pm 0,1)$ і $(8,5 \pm 0,2)$ бала; $p < 0,01$). По-

рушення зорово-просторових функцій (за тестом малювання годинника) були вираженішими у пацієнтів 1-ї групи ($7,5 \pm 0,2$) проти ($8,1 \pm 0,2$) бала у 2-й групі; $p < 0,05$).

При дослідженні тонкої моторики за методикою Denckla [3] пацієнти 1-ї групи гірше, ніж пацієнти 2-ї групи, виконували завдання на чергування рухів кінцівок (відповідно ($13,3 \pm 0,5$) і ($11,3 \pm 0,4$) бала, $p < 0,05$), що могло свідчити про наявність у пацієнтів із СССВ без ПЕКС більш виражених порушень динамічного та кінестетичного праксису.

Емоційні розлади за критеріями МКХ-10 частіше виявляли у пацієнтів 1-ї групи: тривожні розлади — у 46,7 порівняно із 27,8% у 2-й групі ($p < 0,05$), депресію — відповідно у 50,0 і 27,8% ($p < 0,01$). Рівні загальної астенії, особистісної та реактивної тривожності, а також депресії у пацієнтів 1-ї групи були достовірно вищими, ніж у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$). Інсомнію за критеріями ICDS-2 частіше виявляли у пацієнтів 1-ї групи (63,3 порівняно з 44,4% у 2-й групі ($p < 0,05$)). Пацієнти 1-ї групи характеризувалися нижчими показниками якості сну (табл. 2), що, ймовірно, могло бути наслідком переважання у них афективних розладів — тривожності й депресії.

При дослідженні інтракраніального венозного кровотоку методом ТКДС встановлено, що середня лінійна швидкість кровотоку (ЛШК) у середньому сегменті базальної вени і прямому синусі у пацієнтів 2-ї групи статистично значущо перевищувала таку в пацієнтів 1-ї групи (табл. 3), тобто для пацієнтів із СССВ без ПЕКС характерні вираженіші доплерографічні ознаки інтракраніальної венозної дисциркуляції. Виявлено кореляцію між середньою ЛШК у базальній вені та рівнем депресії, яка була сильнішою у пацієнтів 1-ї групи ($r = 0,75$, $p < 0,01$), ніж у пацієнтів 2-ї групи ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

За даними ДС, у пацієнтів обох груп реєстрували атеросклеротичні зміни прецеребральних артерій зі стенозом 40—70% від діаметра судини, особливо поєднані.

При КТ головного мозку встановлено, що пацієнти 1-ї групи відрізнялися від пацієнтів 2-ї групи більшою вираженістю перивентрикулярного ЛА всіх локалізацій ($p < 0,05$) та симетричністю атрофічних змін головного мозку, більшою вираженістю асиметричної внутрішньої церебральної атрофії з переважним залученням лівої півкулі, великою кількістю ішемічних вогнищ розміром понад 5 мм у речовині головного мозку (40,0 і 22,2% відповідно; $p < 0,01$), особливо у глибоких відділах білої речовини лобних часток (50,0 і 33,3%), голівці хвостатого ядра (60,0 і 38,9%), таламусі (60,0 і 33,3%) і мості мозку (46,7 і 22,2%), тобто у структурах, функціонально значущих для розвитку КР. Виявлено достовірні кореляції середнього бала переднього ЛА з рівнем депресії, які виявилися сильнішими у пацієнтів 1-ї групи ($r = +0,71$, $p < 0,01$) порівняно з пацієнтами 2-ї групи ($r = +0,34$, $p < 0,05$),

Т а б л и ц я 2
Рівень загальної астенії, тривожності, депресії та якості нічного сну, бали ($M \pm m$)

Показник	1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 18)
Загальна астенія	15,4 ± 0,4	14,1 ± 0,5*
Реактивна тривожність	46,2 ± 1,4	41,0 ± 0,9**
Особистісна тривожність	50,2 ± 1,3	44,6 ± 1,0**
Депресія	15,0 ± 0,7	11,4 ± 0,5**
Нічний сон	18,9 ± 0,4	17,0 ± 0,5**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Т а б л и ц я 3
Показники середньої ЛШК у венах Розентала і прямому синусі за даними ТКДС, см/с ($M \pm m$)

Локалізація	1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 18)
Вена Розентала		
Права	23,2 ± 1,0	26,6 ± 1,0*
Ліва	25,2 ± 1,0	28,6 ± 1,0*
Прямий синус	28,9 ± 1,0	32,3 ± 1,0*

* $p < 0,05$.

що свідчить про наявність тіснішого зв'язку між патологією білої речовини мозку та депресією. У пацієнтів 1-ї групи виявлені достовірні ($p < 0,05$) кореляції середньої сили між ІПР та середнім балом за тестом Denckla на чергування рухів, що відображає порушення динамічного і кінестетичного праксису ($r = +0,41$), а також між ІТБШ та сумарним балом БТЛД, середнім балом за тестом Denckla на чергування рухів (відповідно $r = -0,39$ і $r = +0,43$).

Таким чином, ми спробували відобразити всю складність та багатогранність нейропсихологічних розладів при СССВ. Безперечно, що навіть відносна успішна корекція цих порушень при тяжкій і фатальній патології має важливе значення. Запорукою кваліфікованої психоневрологічної допомоги зазначеній категорії пацієнтів є взаємодія кардіологів, неврологів, психіатрів, психологів, соціальних працівників на всіх етапах лікування та спостереження хворих. Важливе значення також має всебічна підтримка пацієнта членами родини.

Висновки

У пацієнтів із СССВ без ПЕКС порівняно з пацієнтами із СССВ з імплантованим ПЕКС виявлено більш виражені розлади когнітивних функцій з переважанням порушень уваги і вербальної пам'яті (73,3 і 50,0% відповідно), а також такі емоційні розлади, як тривожність (46,7 і 27,8%) і депресія (50,0 і 27,8%), та інсомнічні розлади (63,3 і 44,4%).

Установлено тісніший кореляційний зв'язок між середньою лінійною швидкістю кровотоку в базальній вені і рівнем депресії у пацієнтів із СССВ

без ПЕКС ($r = 0,75$, $p < 0,01$) порівняно з пацієнтами із СССВ з імплантованим ПЕКС ($r = 0,37$, $p < 0,05$) і між середнім балом ЛА та рівнем депресії (відповідно $r = 0,71$, $p < 0,01$ і $r = 0,34$, $p < 0,05$).

Виявлені особливості когнітивних та емоційних порушень, гемодинамічних і нейровізуалізаційних

характеристик у пацієнтів із СССВ слід ураховувати при обстеженні та плануванні лікування цієї патології. Метою терапевтичних впливів є не лише редукція симптомів, а й підвищення соціальної компетентності пацієнта, що можливо при поліпшенні когнітивних функцій.

Література

1. Боголепова А. Н., Чуканова Е. И. Проблема нейропластичности в неврологии // Журн. неврол. и психиатр. — 2010. — № 110. — С. 72—75.
2. Дамулин И. В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение // Журн. неврол. и психиатр. — 2009. — № 109. — С. 4—8.
3. Дамулин И. В., Парфенов В. А., Скоромец А. А. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2005. — С. 232—303.
4. Захаров В. В., Савушкина И. Ю. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Рос. мед. журн. — 2011. — № 19. — С. 108—114.
5. Левин О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // Cons. Med. — 2006. — № 8. — С. 72—79.
6. Левин О. С., Юнищенко Н. А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Cons. Med. — 2008. — № 9. — С. 47—52.
7. Шульман В. А., Егоров Д. Ф., Матюшин Г. В., Выговский А. Б. Синдром слабости синусового узла. — СПб, 1995. — 439 с.
8. Шульман В. А., Никулина С. Ю., Пузырев В. П. Некоторые этиологические аспекты синдрома слабости синусового узла // Тер. архив. — 1993. — № 12. — С. 38—42.
9. Amikam S., Riss E. Natural history of sick syndrome following permanent pacemaker implantation // Isr. J. Med. Sci. — 1979. — Vol. 15. — P. 889—893.
10. Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction: a vascular component of Alzheimer disease // Neurology. — 2007. — Vol. 68. — P. 1730—1732.
11. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. The FAB: a frontal assessment battery at bedside // Neurology. — 2000. — Vol. 55. — P. 1621—1626.
12. Filosa J., Blanco V. Neurovascular coupling in the mammalian brain // Exp. Physiol. — 2007. — Vol. 92. — P. 641—646.
13. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. Stroke and Alzheimer disease // J. Appl. Physiol. — 2006. — Vol. 100. — P. 328—335.
14. Katz J. N., Larson M. G., Phillips C. B. et al. Comparative measurement sensitivity of short and longer health status instruments // Med. Care. — 1992. — Vol. 30 (10). — P. 917—925.
15. Lancaster T. R., Singer D. E., Sheehan T. A. et al. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life // Arh. Int. Med. — 1991. — Vol. 151 (10). — P. 1944—1949.
16. McHorney C. A., Ware J. E., Raczek A. E. The mos36-Item-Short-Form Health Survey (SF-36): II Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs // Med. Care. — 1993. — Vol. 31 (3). — P. 247—263.
17. Muir S., Shah I. Effect of perindopril on cerebral vasomotor reactivity in patients with lacunar infarction // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 1899—1902.
18. Oto M. A., Muderrisoglu H., Ozin M. B. et al. Quality of life in patients with rate responsive pacemakers: a randomized, cross-over study // Pacing Clin. Electrophysiol. — 1991. — Vol. 14. — P. 800—806.
19. Ware J. E., Shubouene C. D. The Mos 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I conceptual framework and item selection // Med. Care. — 1992. — Vol. 30 (6). — P. 473—483.

С. Н. СТАДНИК

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, Львов

Когнитивные и эмоциональные расстройства у пациентов с синдромом слабости синусового узла

Цель — изучить особенности когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с синдромом слабости синусового узла с имплантированным постоянным электрокардиостимулятором и без него, а также связь упомянутых расстройств с некоторыми показателями церебральной гемодинамики и изменениями вещества головного мозга по данным нейровизуализационных методов.

Материалы и методы. Обследовано 48 пациентов (средний возраст — $66,8 \pm 3,2$ года) с синдромом слабости синусового узла. Сформированы две группы: 1-я — 30 пациентов без постоянного электрокардиостимулятора, 2-я — 18 пациентов, которым не позднее чем за 6 мес до начала исследования был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор. Проведен сравнительный анализ нейropsychологических, ультрасонографических и нейровизуализационных характеристик пациентов обеих групп.

Результаты. В 1-й группе по сравнению со 2-й достоверно более частыми были жалобы на ухудшение памяти и внимания, трудности при подборе слов и запоминании новых имен. Умеренные когнитивные расстройства преобладали у пациентов 1-й группы (70,0 по сравнению с 44,4% во 2-й группе), а легкие — у

пациентов 2-й группы (соответственно у 16,7 и 40,0% ($p < 0,05$)). Эмоциональные расстройства (тревожные расстройства и депрессия) чаще выявляли у пациентов 1-й группы. Инсомния по критериям ICDS-2 зарегистрирована у 63,3% пациентов 1-й группы и у 44,4% — 2-й группы. При изучении интракраниального венозного кровотока установлено, что средняя линейная скорость кровотока в среднем сегменте базальной вены и прямом синусе у пациентов 2-й группы статистически значимо превышала таковую у пациентов 1-й группы. При компьютерной томографии головного мозга выявлено, что для пациентов 1-й группы характерными были большая выраженность перивентрикулярного лейкоареозиса всех локализаций ($p < 0,05$), симметричность атрофических изменений головного мозга, большая выраженность асимметричной внутренней церебральной атрофии с преимущественным вовлечением левого полушария; множественные ишемические очаги размером более 5 мм в веществе головного мозга, особенно в глубоких отделах белого вещества лобных долей, головке хвостатого ядра, таламусе и мосте мозга.

Выводы. У пациентов с синдромом слабости синусового узла без постоянного электрокардиостимулятора по сравнению с пациентами с имплантированным постоянным электрокардиостимулятором выявлены более выраженные расстройства когнитивных функций с преобладанием нарушений внимания и вербальной памяти, а также эмоциональные и инсомнические расстройства, более тесная корреляционная связь между средней линейной скоростью кровотока по базальной вене, средним баллом лейкоареозиса и уровнем депрессии. Упомянутые особенности когнитивных и эмоциональных нарушений, гемодинамических и нейровизуализационных характеристик у пациентов с синдромом слабости синусового узла следует учитывать при обследовании и планировании лечения данной патологии.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, эмоциональные нарушения, синдром слабости синусового узла, электрокардиостимуляция.

S. M. STADNIK

Military Clinical Medical Centre of the Western Regions, Lviv

Cognitive and emotional disorders in patients with sick sinus syndrome

Objective — to study the characteristics of cognitive and emotional disorders in patients with the sick sinus syndrome without permanent pacemaker and patients with the sick sinus syndrome with implanted permanent pacemaker, and to clarify the relationship of these disorders with some indicators of cerebral hemodynamics and neuroimaging changes of the brain.

Methods and subjects. The study involved 48 patients (mean age 66.8 ± 3.2 years) with symptoms of weakness sinus node. Two groups were formed: 1st group — 30 patients with the sick sinus syndrome without permanent pacemaker and 2nd group — 18 patients with the syndrome sick sinus with permanent pacemaker, which was implanted not less than 6 months before the study. A comparative analysis of neuropsychological, ultrasonographic and neuroimaging characteristics of the patients in both groups was carried out.

Results. Mild cognitive disorders prevailed in patients of the 1st group (70.0% at 44.4% in the 2nd group), and minor in patients of the 2nd group (40.0% with 16.7% in the 1st group, $p < 0.05$). Emotional disorders were more frequently found in patients of the 1st group: anxiety disorders were at 46.7% (1st group) and 27.8% (2nd group) ($p < 0.05$), depression, respectively at 50.0% and 27.8% ($p < 0.01$). Insomnia by criteria ICDS-2 was recorded in 63.3% of the patients of the 1st group and in 44.4% of patients of the 2nd group. In the study of intracranial venous blood flow it was revealed that the average linear flow velocity in the middle segment of the basal vein and direct sinus in patients of the 2nd group were statistically significantly higher than that in patients of the 1st group. CT brain demonstrated that patients of the 1st group differed from the patients of the 2nd group by a greater severity of periventricular leukoaraiosis all locations ($p < 0.05$) and the symmetry of atrophic changes in the brain, as well as greater severity of asymmetric internal cerebral atrophy with predominant involvement of the left hemisphere; high representation of multiple ischemic lesions > 5 mm in the brain substance, especially in the deeper sections of the white matter of the frontal lobes, the head of the caudate nucleus, thalamus and the bridge of the brain.

Conclusions. In patients with sick sinus syndrome without permanent pacemaker, compared with patients with the syndrome sick sinus with implanted permanent pacemaker, showed more pronounced disorders of cognitive functions with the prevalence of disorders of attention and verbal memory, as well as the emotional and insomnia disorders. Stronger correlation between the average linear velocity of blood flow in the basal vienna, the average score of leukoaraiosis and the level of depression in patients with syndrome sick sinus without pacemaker was established. Characteristics of cognitive and emotional disorders, hemodynamic and neuroimaging characteristics of patients with the sick sinus syndrome should be taken into account during the examination and treatment planning of this pathology.

Key words: cognitive disorders, emotional impairments, sick sinus syndrome, pacemaker.



С. Л. МАЛИК

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Споживання вітаміну D з продуктами харчування та ризик розвитку множинного склерозу в популяції Вінницької області

Мета — вивчити взаємозв'язок між недостатнім споживанням з їжею вітаміну D у дитинстві та підлітковому віці й ризиком розвитку множинного склерозу (МС) у популяції Вінницької області.

Матеріали і методи. Проведено популяційне дослідження за методом «випадок — контроль» у Вінницькій області. Здійснено анкетування 109 пацієнтів із МС (середній вік — $(37,2 \pm 8,9)$ року; 72,5% жінок) та 109 здорових респондентів. Для розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ) використано логістичний регресійний аналіз.

Результати. Більша тривалість експозиції сонячних променів у дитинстві та підлітковому віці асоціюється із зменшенням ризику МС (ВШ 0,32; 95% ДІ 0,19—0,56 — для зв'язку між впливом сонця влітку та МС; ВШ 2,94; 95% ДІ 1,62—5,34 — для зв'язку між впливом сонця взимку і МС). Споживання риби, яєчного жовтка та молока двічі на тиждень чи частіше і сиру частіше ніж 4 рази на тиждень також асоціюється зі зниженням ризику розвитку МС (відповідно ВШ 3,82, 95% ДІ 1,99—7,32; ВШ 3,2, 95% ДІ 1,69—6,05; ВШ 7,86, 95% ДІ 3,6—17,16; ВШ 8,33, 95% ДІ 4,27—16,3; $p < 0,001$, з поправкою на тривалість сонячної інсоляції влітку). Протективний ефект харчових домішок з вітаміном D виявлено в підгрупі респондентів, котрі повідомили про малу тривалість експозиції сонячних променів влітку та/або взимку в дитячому і підлітковому віці.

Висновки. Більша тривалість сонячної експозиції та адекватне споживання вітаміну D з їжею в дитячому і підлітковому віці асоціюються зі зниженням ризику розвитку МС у дорослому віці.

Ключові слова: множинний склероз, вітамін D, Вінницька область.

Множинний склероз (МС) — хронічне демієлінізуювальне захворювання центральної нервової системи, яке вражає приблизно 0,05—0,1% популяції дорослого населення та є однією з провідних причин інвалідності осіб молодого віку [12]. Точна причина МС невідома, хоча дані деяких досліджень вказують на взаємодію чинників довкілля та генетичного ризику, що призводить до аутоімунної реакції, яка спричиняє дегенерацію нейронів [2, 13]. Патологічні чинники, за допомогою яких можна прогнозувати розвиток та перебіг захворювання, досі не встановлено. Ймовірно, вони можуть мати регіональні відмінності, пов'язані з етно-

географічними та популяційними особливостями [8]. В цьому аспекті обговорюють обернений зв'язок між зниженим рівнем 25-гідрокси-холекальциферолу (25-OH-D), який є головною циркуляційною та акумуляованою формою вітаміну D, та захворюваністю на МС [10]. Основними причинами зниження рівня 25-OH-D є недостатній його синтез у шкірі внаслідок неадекватної сонячної експозиції або пігментації шкіри, а також недостатнє споживання вітаміну 25-OH-D з їжею.

Хоча основні наслідки недостатності вітаміну 25-OH-D стосуються скелетно-м'язової системи, дедалі більша кількість наукових даних свідчить про імуномодуляторний потенціал вітаміну D [5, 9]. За даними експериментальних досліджень, вітамін

© С. Л. Малик, 2015

D має як імунорегуляторний, так і модулювальний ефект завдяки протизапальній імунній активності й частково підвищує функціональну спроможність регуляторних Т-клітин [11]. Установлено, що генетична варіація, яка знижує концентрацію вітаміну D в організмі, пов'язана з розвитком МС [3, 7]. Крім того, численні епідеміологічні дослідження встановили, що поширеність МС, частота загострень та смертність збільшуються у міру віддалення від екватора, що було пояснено більшою частотою недостатності вітаміну D у регіонах з меншою експозицією ультрафіолету [2, 4].

Мета роботи — вивчити взаємозв'язок між недостатнім споживанням з їжею вітаміну D у дитинстві та підлітковому віці й ризиком розвитку МС у популяції Вінницької області.

Матеріали і методи

Дослідження організовано за принципом «випадок—контроль», проведено в 2014 р. на базі кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та Вінницького обласного науково-практичного центру МС. Із загальної кількості хворих з верифікованим діагнозом МС згідно з критеріями діагностики McDonald (2010) методом випадкового відбору виділено групи зі 109 осіб (79 жінок, 30 чоловіків) віком від 18 до 58 років (у середньому — $(37,2 \pm 8,9)$ року), котрі народилися та проживають у Вінницькій області. Організація дослідження відповідає положенням Гельсінської декларації (World Medical Association) 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Для кожного зі 109 хворих підбрано контрольну пару, відповідну за статтю, віком (± 5 років), національністю та місцем народження. Використовували результати анкетування здорових донорів та студентів.

Для збору інформації застосовували епідеміологічний опитувальник (Oslo International Think-tank on MS Epidemiology), валідизований російською мовою. Питання щодо особливостей харчування були деталізовані з урахуванням споживання природних продуктів, котрі містять вітамін D₂ або D₃ (риб'ячий жир, риба свіжа, риба консервована, гриби шиїтаке, яєчний жовток), та продуктів, збагачених вітаміном D (молоко, апельсиновий сік, суміші для виготовлення, йогурти, масло, маргарин, сири, зернові сніданки) [6].

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням статистичного пакета SPSS 20.0 (SPSS Inc.). Для розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ) застосовували одновимірний та багатовимірний логістичний регресійний аналіз. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ (5 % рівень значущості).

Результати та обговорення

Більшість хворих на МС становили жінки — 79 (72,5 %). Більшість хворих та контрольних осіб

народилися у Вінницькій області та жили в межах Подільського регіону України у віці до 10 років (табл. 1). Більшість респондентів мали типовий перебіг захворювання — рецидивно-ремісивний та вторинно-прогресивний (75,2 та 17,4 % відповідно).

При проведенні аналітичного дослідження парним методом «випадок—контроль» встановлено наявність сильного оберненого зв'язку між тривалістю перебування на сонці у дитячому і підлітковому віці та МС (табл. 2).

Деталізація типів харчування показала, що більшість респондентів обох груп дотримуються змішаного типу харчування (74,3 % хворих на МС та 63,3 % здорових осіб, $p > 0,05$), що відповідає результатам проведеного раніше аналітичного епідеміологічного дослідження у Вінницькій області [1]. Достовірних відмінностей між групою хворих з МС та контрольною групою за частотою різних типів дієт у дитинстві, підлітковому та дорослому віці не виявлено ($p > 0,05$). Установлено достовірно значущий зв'язок між споживанням продуктів, які містять вітамін D, або продуктів, котрі збагачені ним, у дитинстві та підлітковому віці та зниженням ризику розвитку МС у популяції Вінницької області (табл. 3).

Основним джерелом вітаміну D для більшості людей є його утворення під впливом на шкіру сонячних променів зазвичай протягом 1000—1500 год навесні, влітку і восени. Вітамін D, який утворився в шкірі, може залишатися в крові мінімум удвічі довше, ніж той, який потрапив в організм з їжею [6]. Порівняно зі здоровими респондентами достовірно менша кількість хворих на МС повідомила про перебування на свіжому повітрі, зокрема під прямими сонячними променями 3—

Т а б л и ц я 1
Демографічні характеристики хворих на МС та здорових респондентів

Показник	Контроль (n = 109)	Випадок (n = 109)
Жінки	79 (72,5 %)	79 (72,5 %)
Чоловіки	30 (27,5 %)	30 (27,5 %)
Жінки : чоловіки	2,6 : 1,0	2,6 : 1,0
Вік, роки	$36,96 \pm 8,74$	$37,24 \pm 8,9$
Народилися у Подільському регіоні України	99 (90,8 %)	96 (88,1 %)
Проживали у Подільському регіоні України у віці до 10 років	97 (88,9 %)	96 (88,1 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	$24,35 \pm 2,86^*$	$24,87 \pm 10,16$
Колір шкіри		
Дуже світлий/світлий	32 (29,3 %)	29 (26,6 %)
Середній/смагливий	77 (70,7 %)	80 (73,4 %)

* Немає даних про двох респондентів.

Т а б л и ц я 2

Відношення шансів розвитку множинного склерозу залежно від тривалості сонячної експозиції в дитинстві та підлітковому віці у популяції Вінницької області

Експозиція сонячної дії, год/добу	Контроль (n = 109)	Випадок (n = 109)	ВШ (95 % ДІ)	χ^2
Літо				
< 1	17 (15,6 %)	8 (7,3 %)	0,43 (0,18—1,04)	3,66
2	23 (21,1 %)	62 (56,9 %) [#]	4,93 (2,72—8,95)	29,33
3	41 (37,6 %)	30 (27,5 %)	0,63 (0,36—1,12)	2,527
≥ 4	28 (25,7 %)	9 (8,3 %) [#]	0,26 (0,11—0,58)	11,75
До 2 : 2 та більше	40 : 69	70 : 39 ^{##}	0,32 (0,19—0,56)	16,52
Зима				
< 1	23 (21,1 %)	48 (44,0 %) [#]	2,94 (1,62—5,34)	13,05
2	52 (47,7 %)	52 (47,7 %)	1,0 (0,59—1,70)	—
3	24 (22,0 %)	6 (5,5 %) [#]	0,21 (0,08—0,53)	12,52
≥ 4	10 (9,2 %)	3 (2,8 %) [#]	0,28 (0,08—1,05)	4,008

Різниця щодо групи контролю статистично значуща: [#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,001$.

Т а б л и ц я 3

Відношення шансів розвитку МС залежно від частоти споживання продуктів, які містять вітамін D, у дитинстві та підлітковому віці в популяції Вінницької області

Природні продукти	Контроль (n = 109)	Випадок (n = 109)	ВШ (95 % ДІ)	Мультиваріантний аналіз: ВШ (95 % ДІ) [#]	p
Жир печінки тріски					
Ні	106 (97,2 %)	102 (93,6 %)	1,0	1,0	0,338
Так	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	2,43 (0,61—9,63)	2,01 (0,48—8,34)	
Риба свіжа					
Ні	18 (16,5 %)	49 (44,9 %) [#]	1,0	1,0	< 0,001
Так	91 (83,5 %)	60 (55,1 %) [#]	4,13 (2,197—7,76)	3,82 (1,99—7,32)	
Риба консервована (лосось, сардини, скумбрія, тунець)					
Ні	51 (46,8 %)	93 (85,3 %) [#]	1,0	1,0	< 0,001
Так	58 (53,2 %)	16 (14,7 %) [#]	0,15 (0,08—0,29)	0,16 (0,08—0,32)	
Яєчний жовток					
Ніколи	5 (4,6 %)	10 (9,2 %)	1,0	1,0	< 0,001
≤ 1 раз/тиж	16 (14,7 %)	36 (33 %) [#]	2,87 (1,48—5,57)	3,01 (1,51—6,01)	
≥ 2—4 рази/тиж	88 (80,7 %)	63 (57,8 %) [#]	3,06 (1,66—5,63)	3,2 (1,69—6,05)	
Молоко					
Ніколи	2 (1,8 %)	18 (16,5 %) [#]	1,0	1,0	< 0,001
≤ 1 раз/тиж	8 (7,3 %)	29 (26,6 %) [#]	4,58 (1,98—10,6)	4,62 (1,95—10,9)	
≥ 2—4 рази/тиж	99 (90,9 %)	62 (56,9 %) [#]	7,51 (3,54—15,9)	7,86 (3,6—17,16)	
Тверді сири					
Ніколи	3 (2,8 %)	7 (6,4 %)	1,0	1,0	< 0,001
≤ 2—4 рази/тиж	15 (13,8 %)	59 (54,1 %) [#]	7,39 (3,81—14,34)	7,76 (4,11—14,6)	
≥ 5—6 разів/тиж	91 (83,4 %)	43 (39,5 %) [#]	7,33 (3,69—14,55)	8,33 (4,27—16,3)	
Вітамін D або мультивітаміни					
Ні	61 (56 %)	76 (69,7 %) [#]	1,0	1,0	0,049
Так	48 (44 %)	33 (30,3 %) [#]	0,55 (0,32—0,96)	0,51 (0,29—0,98)	

* З поправкою на тривалість сонячної інсоляції влітку (< 1, 1—2, 3—4, ≥ 4 год/добу).

[#] Різниця щодо групи контролю статистично значуща ($p < 0,05$).

4 год/добу або більше влітку в дитячому та підлітковому віці (ВШ 0,45; 95 % ДІ 0,248—0,817, $p = 0,008$). На нашу думку, більше значення має наявність оберненої асоціації між МС і тривалою сонячною експозицією взимку. Біваріантний аналіз виявив, що триваліша експозиція сонячного світла

(≥ 1 год/добу) взимку асоціюється зі зниженням ризику МС в 2,9 разу ($p < 0,001$) (див. табл. 2).

Вітамін D₂ або D₃ міститься в небагатьох природних продуктах. У США та Канаді вітаміном D збагачують молоко, а також деякі хлібобулочні вироби, апельсиновий сік, крупи, йогурти, сири [6]. На фар-

мацевтичному ринку представлена низка препаратів, які містять вітамін D₂ або вітамін D₃ у різних дозах. У популяції Вінницької області встановлено тісний обернений зв'язок між споживанням свіжої або консервованої риби (лосось, сардини, скумбрія, тунець) та зниженням ризику розвитку МС (відповідно ВШ 3,82; 95 % ДІ 1,99—7,32 та ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,08—0,32, $p < 0,001$, з поправкою на тривалість сонячної інсоляції влітку; табл. 3).

Виявлено також обернений зв'язок між споживанням яєчного жовтка та молока двічі на тиждень або більше і твердих сирів 5 разів на тиждень або більше в дитячому та підлітковому віці й розвитком МС у дорослому віці (відповідно ВШ 3,2; 95 % ДІ 1,69—6,05; ВШ 7,86; 95 % ДІ 3,6—17,16 та ВШ 8,33; 95 % ДІ 4,27—16,3, $p < 0,001$), а також вживанням офіційних препаратів вітаміну D або мультивітамінів (ВШ 0,51; 95 % ДІ 0,29—0,98). Привертає увагу те, що верхня межа довірчого інтервалу ВШ для препаратів вітаміну D наближається до одиниці. Отже, говорити про чітку тенденцію нижчої схильності щодо них можна з обмеженнями. Проте з поправкою на сонячну експозицію виявили значущий зв'язок між вживанням риб'ячого жиру, препаратів вітаміну D або мультивітамінів та зниженням ризику МС в осіб, котрі повідомляли про відсутність тривалої сонячної експозиції влітку у віці 7—15 років (60% у групі «контроль» проти 32,5% у групі «випадок», ВШ 3,11; 95 % ДІ 1,02—9,48, $p = 0,041$) і, найважливіше, — впродовж зимових місяців у віці 7—15 років (66% у

групі «контроль» проти 27,6% у групі «випадок», ВШ 5,08; 95 % ДІ 2,42—10,63, $p < 0,001$).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що в популяції Вінницької області недостатність вітаміну D асоційована з підвищеним ризиком МС, додатковим та незалежним щодо інших чинників ризику.

Висновки

Аналітичне дослідження методом «випадок–контроль» показало, що ризик розвитку МС у популяції Вінницької області асоційований з низкою екзогенних чинників, найбільш значущими з яких є менша тривалість сонячної інсоляції в дитинстві та підлітковому віці, що збігається з даними інших епідеміологічних досліджень.

Недостатнє споживання природних продуктів, котрі є джерелом вітамінів D₂ та D₃ (жир печінки тріски, риба свіжа та консервована, яєчний жовток, молоко, тверді сири), а також офіційних препаратів вітаміну D або мультивітамінів, особливо особами, які мають недостатню сонячну експозицію, може впливати на розвиток МС на рівні аналізованої популяції.

Перспективами подальших досліджень є вивчення стану обміну 25-ОН-D у популяційній когорті хворих на МС Вінницької області, а також дослідження показників переносності та безпечності, вірогідного впливу на перебіг МС річного курсу компенсації дефіциту обміну 25-ОН-D за допомогою офіційних препаратів вітаміну D.

Література

1. Костюченко А. В. Принципи клінічного ведення та організації диспансерного нагляду хворих на множинний склероз на регіональному рівні: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К.: Нац. мед. академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2012. — 20 с.
2. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis // *Expert Rev. Neurother.* — 2013. — Vol. 13, suppl. 12. — P. 3—9.
3. Cox M. B., Ban M., Bowden N. A. et al. Potential association of vitamin D receptor polymorphism Taq1 with multiple sclerosis // *J. Mult. Scler.* — 2012. — Vol. 18, N 1. — P. 16—22.
4. Dobson R., Giovannoni G., Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude // *Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 84, N 4. — P. 427—432.
5. Dudani S. J., Kalhan S., Sharma S. P. Vitamin D and multiple sclerosis: Potential pathophysiological role and clinical implications // *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* — 2011. — Vol. 1, N 2. — P. 71—74.
6. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, N 7. — P. 1911—1930.
7. Huang J., Xie Z. F. J. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: a meta-analysis of case-control studies // *Neurol. Sci.* — 2012. — Vol. 313, N 1—2. — P. 79—85.
8. Mandia D., Ferrar O. E., Nosari G. et al. Environmental factors and multiple sclerosis severity: a descriptive study // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2014. — Vol. 11, N 6. — P. 6417—6432.
9. O'Brien M. A., Jackson M. W. Vitamin D and the immune system: beyond rickets // *Vet. J.* — 2012. — Vol. 194, N 1. — P. 27—33.
10. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J. C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? // *Brain.* — 2010. — Vol. 133, Pt. 7. — P. 1869—1888.
11. Prieft B., Treiber G., Pieber T. R., Amrein K. Vitamin D and immune function // *Nutrients.* — 2013. — Vol. 5, N 7. — P. 2502—2521.
12. Quintana F. J., Pérez-Sánchez S., Farez M. F. Immunopathology of multiple sclerosis // *Medicina.* — 2014. — Vol. 74, N 5. — P. 404—410.
13. Simon K., Schmidt H., Loud S., Ascherio A. Risk factors for multiple sclerosis, neuromyelitis optica and transverse myelitis // *Mult. Scler.* — 2014. — pii: 1352458514551780. [Epub ahead of print].

С. Л. МАЛЫК

Винницький національний медичний університет ім. Н. И. Пирогова

Потребление витамина D с продуктами питания и риск развития рассеянного склероза в популяции Винницкой области

Цель — изучить взаимосвязь между недостаточным потреблением с пищей витамина D в детском и подростковом возрасте и риском развития рассеянного склероза (РС) в популяции Винницкой области.

Материалы и методы. Проведено популяционное исследование методом «случай—контроль» в Винницкой области. Осуществлено анкетирование 109 пациентов с РС (средний возраст — $(37,2 \pm 8,9)$ года; 72,5% женщин) и 109 здоровых респондентов. Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) использован логистический регрессионный анализ.

Результаты. Большая длительность экспозиции солнечных лучей в детстве и подростковом возрасте ассоциируется с уменьшением риска РС (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,19—0,56 — для связи между воздействием солнца летом и РС; ОШ 2,94; 95% ДИ 1,62—5,34 — для связи между воздействием солнца зимой и РС). Употребление рыбы, яичного желтка и молока дважды в неделю или чаще, сыра чаще 4 раз в неделю также ассоциируется со снижением риска развития РС (ОШ 3,82, 95% ДИ 1,99—7,32; ОШ 3,2, 95% ДИ 1,69—6,05; ОШ 7,86, 95% ДИ 3,6—17,16; ОШ 8,33, 95% ДИ 4,27—16,3; $p < 0,001$, с поправкой на продолжительность солнечной инсоляции летом). Протективный эффект пищевых добавок с витамином D был выявлен в подгруппе респондентов, которые сообщили про небольшую продолжительность экспозиции солнечных лучей летом и/или зимой в детском и подростковом возрасте.

Выводы. Большая продолжительность солнечной экспозиции и адекватное потребление витамина D с пищей в детском и подростковом возрасте ассоциируются со снижением риска развития РС во взрослом возрасте.

Ключевые слова: рассеянный склероз, витамин D, Винницкая область.

S. L. MALYK

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Vitamin D dietary intake and risk of multiple sclerosis in Vinnytsya region population

Objective — to investigate the relation between insufficient dietary intake of vitamin D during childhood and adolescence and a risk of multiple sclerosis (MS) with adult onset in the population of Vinnytsya region.

Methods and subjects. We conducted a population-based case control study in Vinnytsya region. We collected surveys from 109 MS patients (mean age 37.2 ± 8.9 years; 72.5% women) and 109 control subjects. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were estimated using logistic regression analyses.

Results. Higher sun exposure during childhood and early adolescence was associated with a decreased risk of MS (OR 0.32, 95% CI 0.19—0.56 for a link between sun exposure in summer and MS; OR 2.94, 95% CI, 1.62—5.34 for a link between sun exposure in winter and MS). Consumption of fish, yolk and milk two or more times a week, cheese four or more times a week was also associated with reduced risk of MS (OR 3.82, 95% CI 1.99—7.32; OR 3.2, 95% CI 1.69—6.05; OR 7.86, 95% CI 3.6—17.16; OR 8.33, 95% CI 4.27—16.3; $p < 0.001$, adjusted for sun exposure in summer). A protective effect of supplementation with vitamin D was suggested in the subgroup that reported low summer and/or winter sun exposure during childhood and early adolescence.

Conclusions. Higher sun exposure and adequate vitamin D dietary intake during childhood and early adolescence is associated with a reduced risk of adult onset multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, vitamin D, Vinnytsya region.



С. Я. КИРИЛЮК

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз та їх залежність від соціальних і демографічних чинників

Мета — вивчити особливості когнітивних порушень у хворих на розсіяний склероз (РС) та встановити їх залежність від таких демографічних та соціальних показників, як вік, стать, рівень освіти, рід занять, сімейний статус.

Матеріали і методи. Обстежено 65 хворих на РС. Серед пацієнтів переважали жінки (67,69%). Середня тривалість захворювання становила ($7,83 \pm 0,97$) року, середній бал за шкалою EDSS — $4,3 \pm 0,17$. З ремісивно-рецидивним типом перебігу РС було 58,46% осіб, із вторинно-прогресивним — 23,08%, з первинно-прогресивним — 6,15%, у дебюті захворювання — 12,31%. Усім хворим проводили комплексне клініко-неврологічне обстеження. Також оцінювали когнітивний статус. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Результати. У хворих на РС найбільш вираженими виявилися порушення швидкості обробки інформації, плинності мови, обсягу уваги та показників лобної дисфункції, які вивчали за допомогою батареї тестів на лобну дисфункцію. Кращі показники когнітивних функцій спостерігали у хворих на РС віком до 40 років, осіб чоловічої статі, пацієнтів з вищою освітою та з інтелектуальним характером праці. Гірші показники були у хворих віком понад 50 років, осіб жіночої статі, осіб, що не працюють, пацієнтів з фізичним характером праці та середньою спеціальною освітою.

Висновки. У хворих на РС з великою частотою трапляються когнітивні порушення. Молодший вік, чоловіча стать, вища освіта та інтелектуальний характер праці є чинниками, сприятливими щодо когнітивних функцій у хворих на РС.

Ключові слова: розсіяний склероз, когнітивні порушення.

Розсіяний склероз (РС) — тяжке хронічне аутоімунне та нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи. За останні десятиріччя спостерігається загальносвітова тенденція до зростання захворюваності та поширеності РС. Ця патологія посідає провідне місце у структурі неврологічних захворювань. Вона вражає приблизно 0,05—0,10% популяції дорослого населення.

На працездатність, якість життя, адаптацію до хронічного захворювання, процес реабілітації хворих на РС, окрім вогнищевих неврологічних порушень, істотно впливають зміни вищих кіркових функцій, що в деяких випадках може бути першим та/або домінуючим симптомом цього захворю-

вання [2]. Дослідження стану когнітивних функцій при РС має важливе значення, оскільки порушення пізнавальної складової використовують для диференційної діагностики ступеня тяжкості захворювання. Також воно допомагає об'єктивізувати оцінку загального стану хворих, яку необхідно враховувати при проведенні лікувально-реабілітаційних заходів та визначенні ступеня соціальної адаптації [3, 5].

Починаючи з 1980-х у низці досліджень встановлено, що ураження когнітивної сфери часто супроводжують РС (у 43—70% випадків) [15] як на ранніх, так і на пізніх стадіях захворювання [9, 23, 24]. Відзначаються порушення пам'яті, ефективності обробки інформації, виконавчих функцій, швидкості обробки інформації, тривалої пам'яті [9], ро-

© С. Я. Кирилюк, 2015

бочої пам'яті, уваги, когнітивної гнучкості, здатності до узагальнення і класифікації, збіднення мови, деякі проблеми з агнозією й апраксією, дефіцит абстрактних можливостей [18], підвищення стомлюваності і виснажуваності психічних процесів. Найчастіше страждають швидкість обробки інформації, здатність до навчання і пам'ять [9]. Хоча більшість дослідників указують на інтактність загального інтелекту в пацієнтів з РС, у низці досліджень виявлено його вірогідне зниження [9].

Вираженість порушень когнітивних функцій не завжди прямо корелює зі зростанням неврологічного дефіциту [12], хоча при тяжкому стані хворих ці зміни зазвичай більш виражені [1]. Когнітивні порушення (КП) можуть розвиватися незалежно від фізичної функціональної неспроможності, що ускладнює їх виявлення та діагностику [9]. Немає можливості спрогнозувати, в яких хворих розвинуться КП, оскільки ці розлади виникають на різних етапах перебігу захворювання, іноді — навіть при дебюті РС, при клінічно ізольованому синдромі, а також на ранніх стадіях вірогідного РС [10]. При РС необхідно розпізнавати порушення первинних когнітивних процесів, які можуть у майбутньому негативно впливати на інші сфери, наприклад, на виконавчі функції, засвоєння і запам'ятовування інформації, а також порушувати повсякденну діяльність пацієнтів. Більшість хворих на РС вже протягом перших 3—5 років захворювання скаржаться на стійкі порушення нейропсихологічних функцій [1].

При РС виявляють порушення пам'яті у вигляді звуження обсягу і зниження міцності запам'ятовування від легкого до вираженого ступеня тяжкості. Спостерігаються порушення здатності до короткочасного і тривалого, мимовільного та довільного запам'ятовування [8]. Розлади функцій зорової пам'яті відзначають у 83% хворих, а порушення вербальної пам'яті — у 74%, зниження тривалої пам'яті — 40—50%. Порушення засвоєння нової інформації призводить до погіршення здатності прийняття рішень і, можливо, погіршує перспективну пам'ять [9].

Зниження швидкості обробки інформації — найпоширеніший тип КП при РС [2, 18, 19]. Перевірку швидкості обробки інформації можна використовувати для прогнозу розвитку когнітивного зниження. Порушення швидкості обробки інформації зазвичай спостерігається разом з такими характерними для РС КП, як зниження робочої і тривалої пам'яті. Порушення робочої пам'яті і швидкості обробки інформації у пацієнтів з РС впливають один на одного: якщо зростають вимоги до робочої пам'яті, то обидва порушення — швидкість обробки інформації і робоча пам'ять — стають вираженішими. Зміни робочої пам'яті та швидкості обробки інформації виявляються вже на початку розвитку захворювання [4, 17].

У 88—93% хворих на РС відзначають порушення довільної уваги у вигляді звуження обсягу і роз-

ладів процесів концентрації, розподілу та перемикавання уваги, нестабільність уваги при тривалому навантаженні [4, 22].

Порушення виконавчих функцій, таких як абстрактне і концептуальне мислення, плинність виконання завдань, здатність до планування та організації, трапляються у пацієнтів з РС рідше, ніж порушення пам'яті та ефективності оброблення інформації [1, 2, 9]. У хворих на РС спостерігається також загальний низький рівень конструктивного мислення, зниження здатності до узагальнення, вираженість категоричного мислення, що вказує на тенденцію до ригідності процесів мислення. Henry і Beatty [20] вказали на суттєві порушення фонематичної і семантичної плинності у пацієнтів з РС.

Вплив КП при РС часто недооцінюють, оскільки ці симптоми менш очевидні, ніж фізична неспроможність. Когнітивні проблеми впливають на зайнятість, фізичну незалежність, соціальні функції, керування автомобілем, результат реабілітації, емоційне самопочуття, особисту компетентність, почуття власної гідності та якість життя [9, 21]. M. Amato та співавтори встановили, що обмеження працездатності й соціальної активності корелюють зі зростанням КП [13]. S. Rao та співавтори [25] виявили, що пацієнти з РС і порушеннями когнітивної сфери беруть меншу участь у соціальній і професійній діяльності, у них нижчі шанси на працевлаштування, вони відчують більше труднощів при виконанні рутинної домашньої роботи і більш схильні до розвитку психічних захворювань, ніж особи із суто фізичною неспроможністю. У декількох дослідженнях встановлено, що від 50 до 90% пацієнтів втрачають роботу протягом 10 років від початку захворювання, при цьому роль КП у порушенні статусу зайнятості вважається більш вагомою, ніж фізична неспроможність та демографічні чинники [9]. Вища освіта і молодший вік пацієнтів сприяють більшій зайнятості пацієнтів [11].

H. Nagy та співавтори зазначили, що у пацієнтів з РС спостерігається зниження здатності до прийняття рішень, спричинене переважно порушенням здатності до навчання, що може негативно впливати на повсякденне функціонування. Проблеми виникають через порушення ефективності обробки інформації, розлади пам'яті і порушення виконавчих функцій [23]. Існує зв'язок між швидкістю обробки інформації і показниками повсякденної активності, які потребують швидкого реагування [9]. До порушень виконавчих функцій належать труднощі під час самостійного здійснення покупок, виконання хатньої роботи, дрібного домашнього ремонту, приготування їжі, управління транспортними засобами і використання громадського транспорту. R. H. Benedict та співавтори [16] встановили, що КП, особливо показники швидкості обробки інформації, вербальної пам'яті та виконавчих функцій, є прогностичними чинниками щодо професійного статусу, навіть якщо їх ураховують

після таких чинників, як вік, освіта, стать, вираженість депресії і тип перебігу захворювання.

Хворі на РС з КП мають багато проблем, зокрема у стосунках, вони втрачають самоповагу. Родичі таких пацієнтів відзначають їхню безпомічність і соціальну відчуженість. За даними М. Amato та співавторів, 31 % пацієнтів з КП повідомляли про виражену обмеженість соціальних контактів на 4-му році захворювання, а 72 % — на 10-му [13, 14].

Мета роботи — вивчити особливості КП у хворих на РС та встановити залежність КП від таких демографічних та соціальних показників, як вік, стать, рівень освіти, професійна діяльність, сімейний статус.

Матеріали і методи

У дослідження залучено 65 пацієнтів із достовірним діагнозом РС за критеріями McDonald (2010), які перебувають на диспансерному спостереженні у Львівському обласному центрі РС. У табл. 1 наведено демографічні показники хворих на РС.

Серед пацієнтів переважали жінки (67,69 %), а також хворі із середнім ступенем тяжкості патологічного процесу і з ремітивно-рецидивним типом перебігу РС. Частки тих, хто працює і не працює, виявилися майже однаковими. Частки хворих з інтелектуальним та фізичним характером праці були приблизно однаковими. Більшість хворих на РС належали до одружених.

Групу контролю становили з 20 практично здорових осіб відповідного віку і статі.

Усім хворим проводили загальноклінічне і неврологічне обстеження, а також оцінювали когні-

тивний статус. Ступінь вираження неврологічного дефіциту у хворих на РС визначали за допомогою шкали EDSS та функціональних систем (Functional System, FS). Комплексну оцінку когнітивних функцій проводили шляхом вивчення безпосередньої та тривалої пам'яті за допомогою тесту 10 слів А. Р. Лурії. Оцінювали зорову пам'ять (за Ф. Є. Рибаківим), швидкість обробки інформації — за шкалою PASAT 3, сенсомоторні реакції та рівень розумової працездатності — за таблицями Шульте. Проводили батарею тестів на лобну дисфункцію (БТЛД).

Результати дослідження обробляли за допомогою програм Excel і Statistica 6.0. Розраховували середнє арифметичне і стандартну похибку. Ступінь вірогідності визначали за допомогою t-критерію Стьюдента і χ^2 -тесту. За рівень статистичної значущості прийняли $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У табл. 2 наведено результати дослідження швидкості обробки інформації.

У хворих на РС вираженими були порушення швидкості обробки інформації за тестом PASSAT 3. Частка хворих з порушенням виконання тесту була значною — 78,46 % ($p < 0,01$ порівняно з контрольною групою). Основна відмінність у виконанні завдання хворими на РС порівняно з практично здоровими особами полягала у значній кількості пропусків ($p < 0,01$).

Згідно з даними літератури, у пацієнтів з РС часто трапляються порушення пам'яті. На рис. 1 наведено результати дослідження вербальної та зорової пам'яті у хворих на РС порівняно з контрольною групою.

Середній бал зорової пам'яті був нижчим у хворих на РС на відміну від практично здорових осіб ($p < 0,01$), проте відповідав нормі. Частка хворих з порушеною короткочасною вербальною пам'яттю була вірогідно більшою, ніж у контрольній групі (6,15 проти 0 %, $p < 0,05$).

У 47,69 % хворих на РС і у 10 % осіб контрольної групи ($p < 0,01$) спостерігали порушення швидкості сенсомоторних реакцій (обсягу уваги).

За допомогою БТЛД оцінювали здатність до концептуалізації, простої та ускладненої реакції

Т а б л и ц я 1

Характеристика обстеженого контингенту хворих на РС (n = 65)

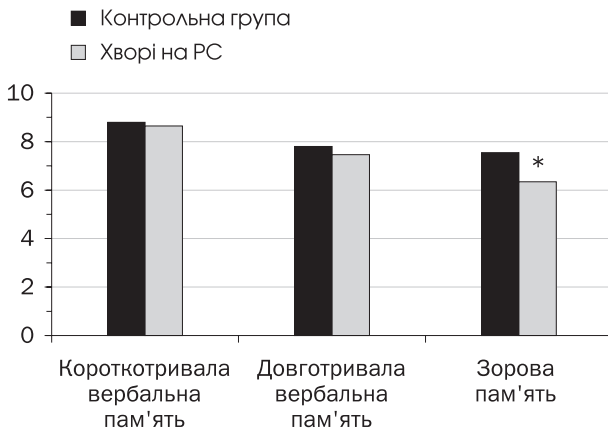
Показник	Значення
Вік, роки	37,17 ± 1,33
Чоловіки/жінки, %	32,31/67,69
Тривалість захворювання, роки	7,83 ± 0,97
Шкала EDSS, бали	4,30 ± 0,17
Освіта вища/середня спеціальна, %	43,08/56,92
Працюють/не працюють, %	47,70/52,30
Інтелектуальна праця, %	24,62
Фізична праця, %	23,08
Одружені, %	55,38
Неодружені, %	32,31
Розлучені, %	12,31
Рецидивно-ремітивний перебіг РС, %	58,46
Вторинно-прогресивний перебіг РС, %	23,08
Первинно-прогресивний перебіг РС, %	6,15
Дебют РС, %	12,31

Т а б л и ц я 2

Показники швидкості обробки інформації за шкалою PASAT 3 (M ± m)

Показник	Контрольна група	Хворі на РС
Бали	49,05 ± 1,49	32,92 ± 1,77*
Частота розладів, %	20,0	78,46*
Кількість помилок	6,30 ± 0,89	7,65 ± 0,67
Кількість пропусків	4,85 ± 1,10	18,95 ± 1,54*

* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: $p < 0,01$.



* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: $p < 0,01$.

Рис. 1. Показники вербальної та зорової пам'яті, бали

вибору, динамічного праксису, плинності мови, наявності хапальних рефлексів (табл. 3).

Вірогідно нижчі показники у хворих на РС порівняно з практично здоровими особами виявлено в усіх тестах БТЛД ($p < 0,05$). Спостерігали патологічну інертність психічних процесів: порушення здатності до узагальнення та концептуалізації, динамічного праксису, простої і складної реакції вибору. Лише в одного пацієнта виявлено хапальні рефлекси. Таким чином, найчастіше у хворих на РС страждали здатність до узагальнення та концептуалізації, а також динамічний праксис і проста реакція вибору, що свідчить про переважне ураження лобних часток або підкіркових церебральних структур.

Дані щодо частоти різного ступеня лобної дисфункції у хворих на РС наведено на рис. 2.

Лише у 29,23% хворих не виявлено ознак лобної дисфункції. Більшість хворих мали легкий ступінь лобної дисфункції.

За даними літератури, у хворих на РС страждає плинність мови, тому також визначали показники

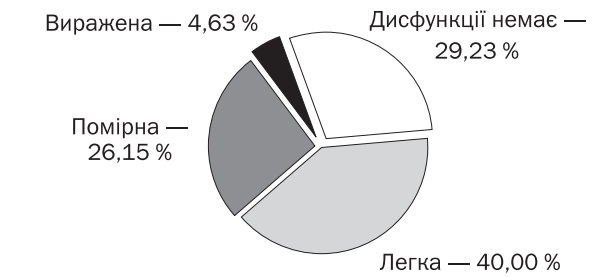
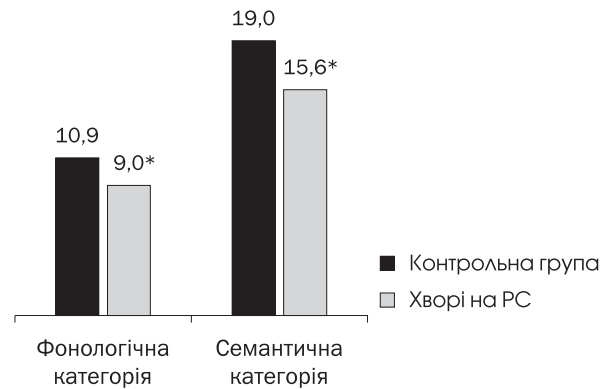


Рис. 2. Розподіл хворих на РС за ступенем лобної дисфункції



* Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: $p < 0,01$.

Рис. 3. Показники плинності мови у хворих на РС порівняно з практично здоровими особами, кількість слів

фонологічної та семантичної категорії плинності мови (рис. 3).

У хворих на РС показники фонологічної та семантичної категорій плинності мови були нижчими порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$). Частка хворих з порушеною фонологічною категорією плинності мови була вдвічі більшою, ніж з розладами семантичної, і достовірно більшою порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У хворих на РС розлади

Т а б л и ц я 3

Показники когнітивних функцій за даними БТЛД

Показник	Контрольна група	Хворі на РС
Загальний бал	17,65 ± 0,11	15,12 ± 0,28*
Концептуалізація, бали	3,00 ± 0,00	2,25 ± 0,09*
Частота порушення концептуалізації, %	0,0	58,0*
Праксис, бали	2,85 ± 0,08	2,37 ± 0,11*
Частота порушення праксису, %	15,0	43,08**
Проста реакція вибору, бали	3,00 ± 0,00	2,55 ± 0,09*
Частота порушення простої реакції вибору, %	0,0	33,85*
Складна реакція вибору, бали	3,00 ± 0,00	2,74 ± 0,06*
Частота порушення складної реакції вибору, %	0,0	24,62*

Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

фонологічної категорії плинності мови були більш вираженими, ніж порушення семантичної категорії.

Для визначення залежності показників когнітивних функцій від віку хворих на РС розподілили на чотири групи (табл. 4).

Установлено, що хворі віком понад 50 років гірше виконували тест PASSAT 3, ніж особи віком 30—39 років, та робили більше пропусків, ніж особи віком до 40 років. У хворих віком 30—39 років виявили кращу короткотривалу пам'ять, ніж в осіб віком понад 40 років ($p < 0,05$). Тривала пам'ять була кращою у хворих віком до 30 років, порівняно з особами віком понад 50 років ($p < 0,05$). Серед осіб віком 40—49 років було більше хворих з порушеною увагою, ніж серед осіб віком до 30 років

($p < 0,05$). Відомо, що у віці 41—46 років у нормі спостерігається пік розвитку уваги.

У хворих віком понад 50 років відзначено нижчий середній бал БТЛД, більшу частоту порушення праксису порівняно з групою осіб віком до 40 років ($p < 0,05$) та меншу частоту відсутності лобної дисфункції порівняно з групою осіб віком до 30 років. Кращі показники праксису виявлено в осіб віком до 30 років та в осіб віком 30—39 років порівняно з тими, яким на момент обстеження було 50 років і більше ($p < 0,05$). Проста реакція вибору була кращою у хворих віком до 30 років на відміну від 40—49-річних, а фонологічна плинність мови — в осіб віком до 30 та 40—49 років порівняно з хворими віком понад 50 років ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 4

Показники когнітивних функцій у хворих на РС залежно від віку

Показник	≤ 29 років (n = 21)	30—39 років (n = 17)	40—49 років (n = 17)	≥ 50 років (n = 10)
PASAT 3, бали	32,48 ± 2,75	38,29 ± 3,31	31,71 ± 3,97	26,80 ± 4,26 ^{##}
Частота розладів за шкалою PASAT 3, %	80,95	70,59	76,47	90,00
PASAT 3, кількість помилок	8,62 ± 1,27	7,12 ± 1,30	7,82 ± 1,28	6,20 ± 1,68
PASAT 3, кількість пропусків	17,86 ± 2,53	14,06 ± 2,72	20,47 ± 3,21	27,00 ± 3,70 ^{###}
Короткотривала пам'ять, кількість слів	8,81 ± 0,29	9,24 ± 0,22	8,24 ± 0,25 [#]	8,00 ± 0,49 ^{##}
Частота порушення короткотривалої пам'яті, %	9,5	0	0	20,0
Тривала пам'ять, кількість слів	8,00 ± 0,35	7,59 ± 0,41	7,29 ± 0,42	6,40 ± 0,48 [*]
Частота порушення тривалої пам'яті, %	9,52	29,41	29,41	30,00
Зорова пам'ять, бали	6,43 ± 0,16	6,18 ± 0,37	6,47 ± 0,31	6,2 ± 0,2
Частота порушення зорової пам'яті, %	0	5,88	5,88	0
Частота порушення уваги за таблицями Шульте, %	33,33	41,18	64,71 [*]	60,00
БТЛД, бали	16,00 ± 0,36	15,65 ± 0,42	14,47 ± 0,68	13,50 ± 0,78 ^{###}
Частка хворих без лобної дисфункції, %	47,62	23,53	23,53	10,00 [*]
Концептуалізація, бали	2,43 ± 0,15	2,41 ± 0,15	2,12 ± 0,15	1,80 ± 0,36
Частота порушення концептуалізації, %	48	53	76	60
Праксис, бали	2,67 ± 0,11	2,59 ± 0,21	2,12 ± 0,24 [*]	1,80 ± 0,29 ^{###}
Частота порушення праксису, %	33,33	23,53	52,94	80,00 ^{##}
Проста реакція вибору, бали	2,81 ± 0,09	2,59 ± 0,17	2,24 ± 0,20 [*]	2,50 ± 0,22
Частота порушення простої реакції вибору, %	19,05	29,41	52,94 [*]	40,00
Складна реакція вибору, бали	2,76 ± 0,10	2,88 ± 0,08	2,65 ± 0,15	2,60 ± 0,16
Частота порушення складної реакції вибору, %	23,81	11,76	29,41	40,00
Фонологічна категорія плинності мови, кількість слів	10,10 ± 1,04	8,76 ± 1,00	9,12 ± 0,65	6,90 ± 0,89 ^{*&}
Частота порушення фонологічної категорії плинності мови, %	52,38	64,71	82,35 [*]	90,00 [*]
Семантична категорія плинності мови, кількість слів	16,67 ± 1,08	15,94 ± 1,35	14,59 ± 1,28	14,50 ± 2,10
Частота порушення семантичної категорії плинності мови, %	19,05	29,41	35,29	50,00

Різниця щодо групи хворих віком ≤ 29 років статистично значуща: * $p < 0,05$.

Різниця щодо групи хворих віком 30—39 років статистично значуща: # $p < 0,01$; ## $p < 0,05$.

Різниця щодо групи хворих віком 40—49 років статистично значуща: & $p < 0,05$.

Частка осіб з порушеною фонологічною пам'яттю була меншою серед осіб віком до 30 років порівняно з пацієнтами віком понад 40 років.

Аналізуючи динаміку інтелекту в здорових осіб, Л. А. Рудкевіч (1974) виявив, що він починає знижуватися на третьому десятилітті життя і до 70 років досягає приблизно 70 % від початкового рівня [6]. Дослідження Л. Шоемфельдта і В. Оуенса (1966) показали, що вербально-логічні функції, які досягають першого оптимуму в ранній молодості, можуть зростати в зрілі роки аж до 50 років, після чого спостерігали поступове і незначне їх зниження [7]. Можна зробити висновок, що схожі тенденції характерні і для хворих на РС.

У табл. 5 наведено дані щодо залежності показників когнітивних функцій від статі пацієнтів.

У хворих на РС чоловіків спостерігали меншу частоту порушеної складної реакції вибору за БТЛД, ніж у жінок. Це означає, що в чоловіків, хво-

рих на РС, вища здатність якомога швидше здійснювати вибір адекватної відповіді на різні подразники в умовах дефіциту часу та простору.

Вивчали також залежність показників когнітивних функцій від сімейного статусу хворих на РС (табл. 6). Хворих поділили на три групи — одружені, неодружені, розлучені.

Серед одружених пацієнтів було менше хворих з порушеною увагою порівняно з розлученими ($p < 0,05$) та більше хворих з порушеною тривалою пам'яттю на відміну від неодружених осіб ($p < 0,05$).

Дані щодо залежності показників когнітивних функцій від освіти хворих на РС наведено в табл. 7.

Порушення короткочасної пам'яті у пацієнтів з вищою освітою не зафіксовано ($p < 0,05$). У хворих із середньою освітою спостерігали гірші показники здатності до концептуалізації порівняно з особами з вищою освітою ($p < 0,05$). Останніми роками встановлено, що вища освіта та розумовий характер

Таблиця 5

Показники когнітивних функцій у хворих на РС залежно від статі

Показник	Чоловіки (n = 21)	Жінки (n = 44)
PASAT 3, бали	35,9 ± 3,55	31,5 ± 1,98
Частота розладів за шкалою PASAT 3, %	66,67	84,09
PASAT 3, кількість помилок	7,86 ± 1,34	7,55 ± 0,77
PASAT 3, кількість пропусків	15,90 ± 2,97	20,41 ± 1,76
Короткотривала пам'ять, кількість слів	8,52 ± 0,30	8,70 ± 0,18
Частота порушення короткотривалої пам'яті, %	9,52	4,55
Тривала пам'ять, кількість слів	7,10 ± 0,45	7,64 ± 0,22
Частота порушення тривалої пам'яті, %	23,81	22,73
Зорова пам'ять, бали	6,14 ± 0,33	6,43 ± 0,13
Частота порушення зорової пам'яті, %	9,52	0
Частота порушення уваги за таблицями Шульце, %	52,38	45,45
БТЛД, бали	14,76 ± 0,60	15,30 ± 0,31
Частка хворих без лобної дисфункції, %	28,57	29,55
Концептуалізація, бали	2,19 ± 0,18	2,27 ± 0,11
Частота порушення концептуалізації, %	57	59
Праксис, бали	2,14 ± 0,23	2,48 ± 0,11
Частота порушення праксису, %	52,38	38,64
Проста реакція вибору, бали	2,57 ± 0,15	2,55 ± 0,11
Частота порушення простої реакції вибору, %	33,33	34,09
Складна реакція вибору, бали	2,86 ± 0,10	2,68 ± 0,07
Частота порушення складної реакції вибору, %	9,52	31,82*
Фонологічна категорія плинності мови, кількість слів	8,38 ± 0,92	9,30 ± 0,57
Частота порушення фонологічної категорії плинності мови, %	61,90	72,73
Семантична категорія плинності мови, кількість слів	16,52 ± 1,26	15,16 ± 0,79
Частота порушення семантичної категорії плинності мови, %	28,57	31,82

* Різниця щодо хворих чоловіків статистично значуща ($p < 0,05$).

Т а б л и ц я 6

Показники когнітивних функцій у хворих на РС залежно від сімейного статусу

Показник	Одружені (n = 37)	Розлучені (n = 7)	Неодружені (n = 21)
PASAT 3, бали	33,35 ± 2,54	35,57 ± 5,11	31,29 ± 2,74
Частота розладів за шкалою PASAT 3, %	72,97	71,43	90,48
PASAT 3, кількість помилок	7,59 ± 0,86	5,43 ± 1,09	8,48 ± 1,37
PASAT 3, кількість пропусків	18,70 ± 2,12	19,00 ± 4,73	19,38 ± 2,64
Короткотривала пам'ять, кількість слів	8,68 ± 0,19	8,43 ± 0,48	8,67 ± 0,32
Частота порушення короткотривалої пам'яті, %	5,41	0	9,52
Тривала пам'ять, кількість слів	7,30 ± 0,28	7,00 ± 0,69	7,90 ± 0,36
Частота порушення тривалої пам'яті, %	29,73	42,86	4,76*
Зорова пам'ять, бали	6,3 ± 0,2	6,14 ± 0,4	6,48 ± 0,2
Частота порушення зорової пам'яті, %	5,41	0	0
Частота порушення уваги за таблицями Шульте, %	35,14	85,71**	57,14
БТЛД, бали	15,03 ± 0,43	15,00 ± 0,62	15,33 ± 0,4
Частка хворих без лобної дисфункції, %	29,73	14,29	33,33
Концептуалізація, бали	2,14 ± 0,13	2,43 ± 0,3	2,38 ± 0,15
Частота порушення концептуалізації, %	65	43	52
Праксис, бали	2,35 ± 0,14	2,29 ± 0,36	2,43 ± 0,19
Частота порушення праксису, %	45,95	42,86	38,1
Проста реакція вибору, бали	2,46 ± 0,12	2,57 ± 0,2	2,71 ± 0,14
Частота порушення простої реакції вибору, %	40,54	42,86	19,05
Складна реакція вибору, бали	2,68 ± 0,09	2,71 ± 0,18	2,86 ± 0,08
Частота порушення складної реакції вибору, %	29,73	28,57	14,29
Фонологічна категорія плинності мови, кількість слів	9,22 ± 0,47	10,14 ± 2,53	8,24 ± 0,97
Частота порушення фонологічної категорії плинності мови, %	75,68	71,43	57,14
Семантична категорія плинності мови, кількість слів	15,05 ± 0,78	17,71 ± 3,32	15,86 ± 1,15
Частота порушення семантичної категорії плинності мови, %	32,43	28,57	28,57

Різниця щодо одружених статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Т а б л и ц я 7

Показники когнітивних функцій у хворих на РС залежно від освіти

Показник	Вища освіта (n = 28)	Середня спеціальна освіта (n = 36)
PASAT 3, бали	34,14 ± 2,85	32,33 ± 2,29
Частота розладів за шкалою PASAT 3, %	67,86	86,11
PASAT 3, кількість помилок	7,89 ± 1,15	7,50 ± 0,83
PASAT 3, кількість пропусків	17,21 ± 2,40	19,89 ± 2,02
Короткотривала пам'ять, кількість слів	8,71 ± 0,20	8,56 ± 0,23
Частота порушення короткотривалої пам'яті, %	0	11,11*
Тривала пам'ять, кількість слів	7,14 ± 0,33	7,64 ± 0,27
Частота порушення тривалої пам'яті, %	32,14	16,67
Зорова пам'ять, бали	6,21 ± 0,24	6,42 ± 0,17
Частота порушення зорової пам'яті, %	7,14	0
Частота порушення уваги за таблицями Шульте, %	35,71	58,33
БТЛД, бали	15,68 ± 0,44	14,78 ± 0,37
Частка хворих без лобної дисфункції, %	35,71	25
Концептуалізація, бали	2,50 ± 0,13	2,08 ± 0,12*

Таблиця 7. Продовження

Показник	Вища освіта (n = 28)	Середня спеціальна освіта (n = 36)
Частота порушення концептуалізації, %	39	72*
Праксис, бали	2,50 ± 0,16	2,28 ± 0,15
Частота порушення праксису, %	35,71	47,22
Проста реакція вибору, бали	2,64 ± 0,11	2,50 ± 0,13
Частота порушення простої реакції вибору, %	32,14	33,33
Складна реакція вибору, бали	2,71 ± 0,10	2,75 ± 0,07
Частота порушення складної реакції вибору, %	25	25
Фонологічна категорія плинності мови, кількість слів	9,86 ± 0,75	8,44 ± 0,64
Частота порушення фонологічної категорії плинності мови, %	60,71	75,00
Семантична категорія плинності мови, кількість слів	16,71 ± 1,02	14,86 ± 0,90
Частота порушення семантичної категорії плинності мови, %	21,43	36,11

* Різниця щодо групи хворих з вищою освітою статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 8

Показники когнітивних функцій у хворих на РС залежно від характеру праці

Показник	Фізична праця (n = 15)	Інтелектуальна праця (n = 16)	Не працюють (n = 34)
PASAT 3, бали	30,11 ± 2,88	40,5 ± 3,47*	29,91 ± 2,42 [#]
Частота розладів за шкалою PASAT 3, %	94,44	56,25*	82,35
PASAT 3, кількість помилок	7,28 ± 0,97	7,13 ± 1,49	8,24 ± 1,01
PASAT 3, кількість пропусків	22,06 ± 2,74	11,19 ± 2,76*	21,79 ± 2,03 ^{##}
Короткотривала пам'ять, кількість слів	8,44 ± 0,28	8,88 ± 0,24	8,68 ± 0,24
Частота порушення короткотривалої пам'яті, %	5,56	0	8,82
Тривала пам'ять, кількість слів	7,56 ± 0,35	7,63 ± 0,47	7,44 ± 0,3
Частота порушення тривалої пам'яті, %	16,67	31,25	20,59
Зорова пам'ять, бали	6,39 ± 0,24	6,25 ± 0,34	6,35 ± 0,17
Частота порушення зорової пам'яті, %	0	6,25	2,94
Частота порушення уваги за таблицями Шульте, %	55,56	6,25**	64,71 ^{##}
БТЛД, бали	15,33 ± 0,37	16,50 ± 0,27*	14,44 ± 0,46 ^{##}
Частка хворих без лобної дисфункції, %	27,78	43,75	23,53
Концептуалізація, бали	2,39 ± 0,14	2,56 ± 0,16	2,00 ± 0,13 [#]
Частота порушення концептуалізації, %	56	38	74 [#]
Праксис, бали	2,39 ± 0,18	2,88 ± 0,09*	2,15 ± 0,16 ^{##}
Частота порушення праксису, %	50	12,5*	52,94 ^{##}
Проста реакція вибору, бали	2,61 ± 0,16	2,69 ± 0,12	2,47 ± 0,13
Частота порушення простої реакції вибору, %	27,78	31,25	38,24
Складна реакція вибору, бали	2,89 ± 0,08	2,69 ± 0,12	2,68 ± 0,09
Частота порушення складної реакції вибору, %	11,11	31,25	29,41
Фонологічна категорія плинності мови, кількість слів	8,11 ± 0,99	11,31 ± 1,04*	8,56 ± 0,54 [#]
Частота порушення фонологічної категорії плинності мови, %	72,22	37,5*	79,41 ^{##}
Семантична категорія плинності мови, кількість слів	16,06 ± 1,01	16,63 ± 1,22	15,06 ± 1,03
Частота порушення семантичної категорії плинності мови, %	16,67	18,75	41,18**

Різниця щодо групи хворих з фізичним характером праці статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Різниця щодо групи хворих з інтелектуальним характером праці статистично значуща: [#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,01$.

праці прямо пропорційно корелюють з кращими показниками когнітивних функцій у здорових осіб. Отримані нами результати узгоджуються з цими даними.

Дані щодо залежності показників когнітивних функцій від характеру праці хворих на РС наведено в табл. 8.

У хворих з інтелектуальним характером праці відзначено кращі показники швидкості обробки інформації ($p < 0,05$), праксису ($p < 0,05$), фонологічної категорії плинності мови ($p < 0,05$), вищий середній бал за БТЛД ($p < 0,05$), меншу частку пацієнтів з порушеною увагою ($p < 0,01$) порівняно з хворими, які працювали фізично або взагалі не працювали. Зазначені показники були практично однаковими у хворих, які працювали фізично, і тими, хто не працював. Серед тих, хто не працював, була більшою частка осіб з порушеною семантичною категорією плинності мови порівняно з пацієнтами, які працювали фізично ($p < 0,05$). Отримані результати відповідають загальним уявленням щодо впливу характеру праці на когнітивні функції у практично здорових осіб.

Висновки

Таким чином, у хворих на РС значно частіше трапляються КП. Найбільш вираженими виявилися порушення швидкості обробки інформації за шка-

лою PASSAT, плинності мови, уваги та показників лобної дисфункції. За допомогою БТЛД виявлено, що у хворих на РС страждали переважно здатність до концептуалізації, плинність мови та праксис, меншою мірою — проста і складна реакції вибору.

Кращі показники когнітивних функцій спостерігали у хворих на РС віком до 40 років, осіб чоловічої статі, пацієнтів з вищою освітою та з інтелектуальним характером праці.

Відмінність стану когнітивних функцій у чоловіків та жінок стосувалася складної реакції вибору — серед чоловіків була меншою частка осіб з порушенням цим показником.

Серед одружених пацієнтів було більше осіб з порушеною тривалою пам'яттю порівняно з неодруженими та менше осіб з порушеною увагою порівняно з розлученими.

У хворих на РС з вищою освітою відзначено кращі показники короткочасної пам'яті та здатності до концептуалізації порівняно з особами із середньою спеціальною освітою.

Таким чином, молодший вік, чоловіча стать, вища освіта та інтелектуальний характер праці є чинниками, сприятливими щодо когнітивних функцій у хворих на РС. Такі самі сприятливі чинники виявлено і у практично здорових осіб.

Література

- Алексеева Т. Г., Бойко А. Н., Гусев Е. И. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2000. — № 11. — С. 15—20.
- Бучакчийська Н. М., Демченко А. В. Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз // Міжнар. неврол. журн. — 2007. — Т. 11, вип. 1. — С. 36—41.
- Волошина Н. П., Грицай Н. Н., Дыкан И. Н. и др. Рассеянный склероз: актуальность проблемы в Украине, современные аспекты иммунопатогенеза, клиники, диагностики и лечения. Украинский междисциплинарный консенсус // Неврол. и психиатрия. — 2007. — № 215. — С. 20—24.
- Гант Е. Е. Нарушения памяти и внимания у больных с различными типами течения рассеянного склероза // Вісн. Харків. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. Психологія. — 2004. — № 617. — С. 25—27.
- Гант О. Е. Особливості інтелектуальної продуктивності хворих на розсіяний склероз // Вісн. Харків. нац. пед. ун-ту ім. Г. С. Сковороди. Психологія. — 2004. — Вип. 12. — С. 10—14.
- Марцинковская Т. Д., Марютина Т. М., Стефаненко Т. Г. та ін. Психологія розвитку: Підручник для студ. вищ. психол. навч. закладів. — 3-е изд. — М.: Академія, 2007. — 528 с.
- <http://psychlib.com.ua/psihologiya-serednoi-doroslosti-fizichni-ta-kognitivni-zmini-osobistosti.htm>
- Тринитатский Ю. В., Лемешевская А. А. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом и их коррекция // Клин. неврол. — 2007. — № 2. — С. 27—30.
- Чіравалотті Н., Делука Дж. Когнітивні порушення при розсіяному склерозі // Lancet Neurol. Ukr. ed. — 2009. — № 2 (11). — С. 34—49.
- Шестопалова Л. Ф., Гант Е. Е. Особенности нарушений когнитивных функций у больных с различными типами течения рассеянного склероза // Мед. психология. — 2009. — № 1. — С. 34—39.
- Шестопалова Л. Ф., Гапонов І. К., Бородавко О. О. Гендерні особливості порушень особистості та суб'єктивного сприйняття якості життя у хворих на розсіяний склероз // Мед. психологія. — 2012. — № 1. — С. 44—49.
- Шмідт Т. Е. Обзорение по материалам 26-й конференцииECTRIMS (Европейского комитета по лечению и изучению рассеянного склероза) // Неврол. журн. — 2011. — Т. 16. — С. 50—58.
- Amato M., Ponziani G., Stiracusa G. et al. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis. A reappraisal after 10 years // Arch Neurol. — 2001. — Vol. 58. — P. 1602—1606.
- Amato M., Ponziani G., Pracucci G. et al. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors and impact on everyday life in a 4-year follow up // Arch. Neurol. — 1995. — Vol. 52. — P. 168—172.
- Arnason B., Fredrikson S. Cognition in multiple sclerosis // Proceedings of the MS Forum Modern Management Workshop (Budapest, March 2008). — Budapest, 2008. — P. 52.
- Benedict R. H., Cookfair D., Gavett R. et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis // J. Int. Neuropsychol. Soc. — 2006. — N 12. — P. 549—558.
- Drew M., Tippett L. J., Starkey N. J., Isler R. B. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis form New Zealand: a descriptive study // Arch. Clin Neuropsychol. — 2008. — Vol. 23. — P. 1—19.
- Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis // Can. J. Psychiatry. — 2004. — Vol. 49. — P. 157—163.
- Geyser J. M., Rao S. M., LaRocca N. G., Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis // Arch. Neurol. — 1990. — Vol. 47. — P. 94—97.
- Henry J. D., Beatty W. W. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis // Neuropsychologia. — 2006. — Vol. 44. — P. 1166—1174.
- Kalmar J. H., Gaudino E. A., Moore N. B. et al. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. // Neuropsychology. — 2008. — Vol. 22. — P. 442—449.

22. Macniven J. A., Davis Ho M. Y., Bradshaw C. M. et al. Stroop performance in multiple sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning // J. Int. Neuropsychol. Soc. — 2008. — Vol. 14. — P. 805—814.
23. Piras M. R., Magnano I., Canu E. D. et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2003. — Vol. 74. — P. 878—885.
24. Pelosi L., Geesken J. M., Hooly M. et al. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy // Brain. — 1997. — Vol. 120. — P. 2039—2058.
25. Rao S., Leo G., Ellington L. et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Impact on employment and social functioning // Neurology. — 1991. — Vol. 41. — P. 692—696.

С. Я. КИРИЛЮК

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом и их зависимость от социальных и демографических факторов

Цель — изучить особенности когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом (РС) и установить их зависимость от таких демографических и социальных показателей, как возраст, пол, уровень образования, род занятий, семейный статус.

Материалы и методы. Обследовано 65 больных РС. Среди пациентов преобладали женщины (67,69%). Средняя продолжительность болезни составляла $(7,83 \pm 0,97)$ года, средний балл по шкале EDSS — $(4,3 \pm 0,17)$. С ремиттирующе-рецидивирующим типом течения РС было 58,46% человек, с вторично-прогрессирующим — 23,08%, с первично-прогрессирующим — 6,15%, в дебюте заболевания — 12,31%. Всем больным проводили комплексное клинико-неврологическое обследование. Также оценивали когнитивный статус. Группа контроля состояла из 20 практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола.

Результаты. У больных РС наиболее выраженными оказались нарушения скорости обработки информации, плавности речи, объема внимания и показателей лобной дисфункции, которые изучали с помощью батареи тестов на лобную дисфункцию. Лучшие показатели когнитивных функций наблюдали у больных в возрасте до 40 лет, лиц мужского пола, пациентов с высшим образованием и интеллектуальным характером труда. Худшие показатели были у больных в возрасте свыше 50 лет, лиц женского пола, неработающих, лиц с физическим характером труда и средним специальным образованием.

Выводы. У больных РС с большой частотой встречаются когнитивные нарушения. Младший возраст, мужской пол, высшее образование и интеллектуальный характер труда являются факторами, благоприятными для когнитивных функций у больных РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения.

S. Ya. KYRYLYUK

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Cognitive impairments in patients with multiple sclerosis and their dependence on social and demographic factors

Objective — to study the features of cognitive impairments in MS patients and their dependence on the set of demographic and social indicators such as age, sex, level of education, employment of patients, family status.

Methods and subjects. We examined 65 MS patients. Female patients prevailed (67.69%). The average duration of illness was 7.83 ± 0.97 years, the average score on a scale EDSS — 4.3 ± 0.17 . On remitting relapsing MS type there were 58.46% patients, with secondary-progressive — 23.08%, primary progressive — 6.15%, and the onset of the disease — 12.31%. All patients underwent a comprehensive clinical and neurological examination and cognitive status was assessed. Control group consisted of 20 healthy individuals of appropriate age and gender.

Results. In MS patients were the most severe violations of information processing rate, fluidity of language, attention and indicators of frontal dysfunction. The best indicators of cognitive functions observed in MS patients surveyed at age 40, males, patients with high education and intellectual nature of work. The worst scores were in patients 50-years and older, females, unemployed or with physical nature of work and secondary education.

Conclusions. In MS patients cognitive impairment are found with significant frequency. Young age, male gender, high education and intellectual labor are favorable factors on cognitive functions in patients with MS.

Key words: multiple sclerosis, cognitive impairments.



Д. А. БАЗИКА, К. М. ЛОГАНОВСЬКИЙ, А. В. КУБАШКО,
І. М. ІЛЬЄНКО, С. А. ЧУМАК, О. А. БЕЛЯЄВ

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»,
Київ

Стан клітинного імунітету в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС із когнітивними розладами у віддалений період після аварії

Мета — визначити особливості змін показників клітинного імунітету в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) з когнітивними розладами у віддалений період після аварії.

Матеріали і методи. У віддалений період проведено клініко-діагностичні та імунологічні дослідження у 120 УЛНА на ЧАЕС, опромінених у 1986—1988 рр. дозою в середньому ($0,65 \pm 0,09$) Гр. Усі УЛНА — чоловіки. Середній вік — ($55,25 \pm 0,59$) року. Нейропсихіатричні дослідження проведено у вигляді стандартних неврологічних оглядів та психіатричного інтерв'ю з використанням короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)). Імунофенотипування клітин периферичної крові здійснювали методом проточної цитометрії з використанням панелі моноклональних антитіл, специфічних до CD45/14, CD3/19, CD4/8, CD3/HLA-DR, CD3/16/56-клітин. Розраховували значення співвідношення CD45⁺14⁻/CD45⁻14⁺ та імунорегуляторного індексу.

Результати. Виявлено тенденцію щодо зниження частки CD3⁺HLA-DR⁺-клітин та відсутність ознак активації natural killer у всіх УЛНА з когнітивним дефіцитом різного ступеня порівняно зі здоровими особами та пацієнтами репрезентативної групи порівняння без радіаційного опромінення в анамнезі. В УЛНА, опромінених дозою понад 0,25 Гр, співвідношення клітин CD45⁺14⁻/CD45⁻14⁺ змінювалося залежно від дози та віку. В УЛНА, опромінених дозою 0,25—1,00 Гр, виявлено обернено пропорційні кореляційні зв'язки між рівнем CD3⁺19⁻ та CD3⁺HLA-DR⁺-клітин і дозою ($r_s = -0,716$, $p = 0,0002$ та $r_s = -0,526$, $p = 0,012$ відповідно), в УЛНА, опромінених дозою понад 1,00 Гр, — сильний зворотний зв'язок між імунорегуляторним індексом та віком ($r_s = -0,712$, $p = 0,0004$).

Висновки. Ступінь когнітивних порушень визначається характером органічного ураження головного мозку, яке супроводжується змінами в клітинному імунітеті, притаманними вторинним імунодефіцитним станам, та ознаками імунологічного старіння. Додатковий вплив радіаційного випромінювання та віку в патогенезі психоневрологічних захворювань, які асоціюються з імунодефіцитом, створює умови для порушення когнітивної функції у віддалений період після опромінення.

Ключові слова: когнітивний дефіцит, клітинний імунітет, іонізуюче випромінювання.

Частина психоневрологічної патології в структурі захворюваності учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) у віддалений період — значна. На її тяжкість, окрім вікових чинників та чинників довкілля, впливає дозове навантаження [7].

Центральній нервовій системі (ЦНС), і зокрема головному мозку, внаслідок морфофункціональних

особливостей притаманна значна радіочутливість, тому вони — пріоритетна мішень для іонізуючого випромінювання (ІВ). Дія останнього активує молекулярно-генетичні, проапоптотичні, дисметаболичні, цитотоксичні механізми, що створює підґрунтя для гальмування нейрогенезу, порушення нейроендокринної регуляції та роботи синергічно пов'язаних основних гомеостатичних систем, зокрема імунологічної, що зумовлює вираженість та характер перебігу захворювань ЦНС. Унаслідок значених процесів вичерпуються адаптаційні ре-

© Д. А. Базика, К. М. Логановський, А. В. Кубашко, І. М. Ільєнко,
С. А. Чумак, О. А. Беляєв, 2015

зерви, прискорюються процеси старіння як окремих систем, так і організму в цілому [5, 9].

Висока радіочутливість окремих субпопуляцій клітин визначає уразливість імунологічної системи щодо ІВ. Доведено, що *in vivo* Т- і В-лімфоцити та «наївні» Т-клітини і клітини пам'яті (CD45⁺RA⁺, CD45⁺RO⁺) мають високу радіочутливість на відміну від natural killer (NK)-клітин (CD3⁻16⁺/56⁺), а клітини Т4⁺ зазнають більш суттєвого ушкодження, ніж клітини Т8⁺, що формує ефект передчасного імунологічного старіння. Найчутливіші до дії ІВ — імункомпетентні клітини, які перебувають на етапі диференціації, порівняно з активованими [12].

Віддалений період після опромінення характеризується стійкими імунопатологічними станами, дисрегуляцією окремих імунопов'язаних метаболічних ланцюгів та активацією прозапальних механізмів. Японські вчені виявили, що у віддалений період після впливу ІВ в осіб, які пережили атомне бомбардування, порушується Т-клітинний гомеостаз, що супроводжується NO-залежною експресією прозапальних інтерлейкінів, а також порушується баланс між процесами відновлення та смертю «наївних» клітин і клітин пам'яті, що змінює нативну та адаптивну імунорегуляцію [13]. В опромінених осіб з часом спостерігається збереження підвищеної кількості мутантних CD3⁺-клітин у локусі Т-клітинного рецептора, що внаслідок безпосередньої участі CD3-молекули у проліферації Т-лімфоцитів може пояснювати низьку активність CD3⁺-клітин [2]. Деякі дослідники вважають, що зазначені зміни можуть збільшувати ймовірність персистенції інфекційних агентів, розвитку запально-алергічних реакцій та підвищення реактивності мікроглії, яка активує імунну відповідь, подовжуючи таким чином патологічний стан. Окрім того, посилення нейрозапальної реакції негативно впливає на нейрональну пластичність (нейрогенез, морфологію дендритних клітин) та нейросигналювання, що зумовлює розвиток нейродегенеративних, дисметаболических, імунопатологічних і дисциркуляторних порушень і тяжкість когнітивного дефіциту [10].

Вивчення особливостей змін імунологічної відповіді в УЛНА на ЧАЕС з психоневрологічною патологією залежно від дози опромінення поліпшить розуміння формування радіоцеребральних ефектів.

Мета роботи — визначити особливості змін показників клітинного імунітету в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС з когнітивними розладами у віддалений період після аварії.

Матеріали і методи

Вивчено зміни показників клітинного імунітету в субпопуляціях лімфоцитів периферичної крові у 110 УЛНА на ЧАЕС, опромінених у 1986—1988 рр. Усі УЛНА — чоловіки. Середній вік на момент обстеження — (55,25 ± 0,59) року. УЛНА були рандомізовані з Клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР) Наці-

онального наукового центру радіаційної медицини (ННЦРМ) та обстежені у відділі радіаційної психоневрології Інституту клінічної радіології ННЦРМ. Критерієм залучення пацієнтів до груп обстеження була наявність органічних, зокрема симптоматичних, психічних розладів (F00-F09 за МКХ-10).

До контрольної групи залучено 25 практично здорових чоловіків, які не брали участі у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і не мешкали на контрольованих територіях. Середній вік — (53,48 ± 3,97) року.

Для відокремлення впливу радіаційного чинника сформовано репрезентативну групу порівняння з 22 чоловіків з органічними, зокрема симптоматичними та психічними розладами (F00-F09 за МКХ-10). Середній вік — (50,54 ± 1,06) року.

Обстежені особи контрольної групи та групи порівняння не зазнавали впливу ІВ в анамнезі. Групи сформовано відповідно до вимог Міжнародної федерації клінічної хімії [3].

Для виявлення дозозалежних особливостей змін стану клітинного імунітету обстежених розподілили на групи залежно від дози зовнішнього опромінення, отриманої під час ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. До групи I залучено 30 осіб із середньою дозою опромінення (0,05 ± 0,01) Гр (0—0,10 Гр), до групи II — 35 осіб із середньою дозою опромінення (0,20 ± 0,01) Гр (0,11—0,25 Гр), до групи III — 23 осіб із середньою дозою опромінення (0,49 ± 0,05) Гр (0,26—1,00 Гр), до групи IV — 22 УЛНА, які перенесли гостру променевою хворобу (ГПХ) 1—3-го ступеня, із середньою дозою опромінення (2,39 ± 0,24) Гр (понад 1,00 Гр).

Нейропсихіатричне обстеження УЛНА проводили у вигляді стандартних неврологічних оглядів і психіатричного інтерв'ю із застосуванням короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)) для скринінгової діагностики рівня когнітивних розладів (28—30 балів — без виражених змін (практично здорові), 24—27 балів — легкий когнітивний дефіцит, ≤ 23 балів — стадія деменції).

Показники клітинного імунітету визначали методом проточної цитофлуориметрії у периферичній крові обстежених осіб за допомогою прямого імунофлуоресцентного тесту з використанням комбінацій активаційних та диференційних антигенів: CD45/14, CD3/19, CD4/8, CD3/HLA-DR, CD3/16/56 (BD, США), мічених Fluorescein isothiocyanate та Phycoerythrin флуорохромами за стандартними протоколами. Розраховували значення співвідношення клітин CD45⁺14⁻/CD45⁺14⁺, яке вважають маркером запалення та предиктором канцерогенезу [15] та імунорегуляторний індекс (I_{reg}) — CD4⁺/8⁺.

Підрахунок клітин проводили за результатами 3000 подій з використанням проточного цитофлуориметра FACScan (BD, США) при довжині хвилі збудження 488 нм та потужності аргонного лазера 25 мВт. Коефіцієнти електронної компенсації

спектрів флуоресценції становили 0,7 та 18,0% для FL-1 і FL-2 каналів відповідно.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета Statistica 8.0 (StatSoft. Inc.).

Проводили дескриптивний аналіз вибірок з розрахунком середнього значення (M) та стандартної похибки (m) [4]. Порівняння двох незалежних сукупностей здійснювали за непараметричним тестом (U-тест Манна—Уїтні). Характер зв'язку між змінними визначали на підставі розрахунку критерію взаємозв'язку — коефіцієнта кореляції Spearman (r_s).

Результати та обговорення

Клінічний статус УЛНА на ЧАЕС характеризувався поліморбідністю (наявністю від двох до п'яти діагнозів захворювань різних органів та систем одночасно).

У 80 (72,7%) УЛНА (середній вік — $(54,74 \pm 0,67)$ року, середня доза зовнішнього опромінення — $(0,63 \pm 0,10)$ Гр) виявлено психічні розлади та/або розлади особистості й поведінки внаслідок ушкодження/дисфункції головного мозку або соматичного захворювання (F06 і F07 відповідно). З них сформовано групу А. У решти УЛНА (середній вік — $(60,60 \pm 1,29)$ року, середня доза зовнішнього опромінення — $(0,72 \pm 0,23)$ Гр) встановлено судинну деменцію (F01). Вони утворили групу Б.

За дозовим навантаженням групи достовірно не відрізнялися. Хворі із судинною деменцією були в 1,11 разу ($p < 0,0001$) старшими, ніж УЛНА групи А.

Віковий чинник — головний у формуванні комплексу різноманітних патологічних станів, які характеризуються дисфункцією, пригніченням або виснаженням органів та систем. Це створює підґрунтя для розвитку синдромів дисрегуляції та дизадаптозу з реалізацією стійких патофізіологічних порушень, які змінюють імунорегуляцію і спричи-

няють когнітивні порушення. Тому наявність радіаційного навантаження в анамнезі може виявитися додатковим критерієм розвитку імуносупресивних станів та пов'язаних з ними психоневрологічних відхилень [1]. Ці припущення підтверджуються такими даними: у контрольній групі середня оцінка психічного статусу за MMSE становила $(8,86 \pm 0,16)$ бала, у групі порівняння — $(24,50 \pm 0,34)$ бала ($p < 0,001$ щодо контрольної групи), у групі осіб з когнітивними порушеннями — $(25,23 \pm 0,11)$ бала ($p < 0,001$ щодо контрольної групи), у групі осіб із судинною деменцією — $(20,60 \pm 0,51)$ бала ($p < 0,001$ щодо контрольної групи, групи порівняння та групи А). Установлено, що наявність психоневрологічного захворювання у разі додаткового впливу поєднання вікового чинника та радіаційного опромінення асоціюється з вираженим когнітивним дефіцитом за шкалою MMSE, який корелював із віком ($r_s = -0,290$, $p = 0,002$).

При дослідженні імунного статусу хворих з порушеннями когнітивної сфери реєстрували зменшення відношення лімфоцитів до нейтрофілів — в 1,34 разу ($p = 0,013$) щодо контрольної групи за рахунок зменшення частки лімфоцитів в 1,13 разу ($p = 0,014$). У групі хворих із судинною деменцією відзначено подібну тенденцію, проте без суттєвої різниці щодо контрольної групи та групи порівняння (табл. 1).

Установлено, що у групі осіб, опромінених дозами 0,25—1,00 Гр, порушення співвідношення субпопуляцій лейкоцитарної фракції у бік збільшення частки нейтрофілів на тлі значного зменшення частки лімфоїдних клітин було найбільшим порівняно з рештою груп за винятком групи IV (див. табл. 1). Величина співвідношення $CD45^{+14^{-}}/CD45^{-14^{+}}$ у цій групі була меншою в 1,62 разу ($p = 0,0004$), ніж у контрольній групі, і в 1,37 разу ($p = 0,027$), ніж у групі порівняння. За результатами кореляційного

Т а б л и ц я 1

Субпопуляційний склад лейкоцитів у периферичній крові УЛНА на ЧАЕС залежно від тяжкості психоневрологічних розладів та від дози опромінення

Група	CD45 ⁺ 14 ⁻ (лімфоцити), %	CD45 ⁺ 14 ⁺ (моноцити), %	CD45 ⁻ 14 ⁺ (гранулоцити), %	CD45 ⁺ 14 ⁻ / CD45 ⁻ 14 ⁺
Контрольна (n = 21)	48,45 ± 2,26	4,59 ± 0,25	46,89 ± 2,24	1,18 ± 0,17
Порівняння (n = 22)	44,55 ± 2,68	4,34 ± 0,41	50,69 ± 2,70	1,00 ± 0,11
Когнітивні порушення (n = 68)	41,70 ± 1,34 ^к	5,19 ± 0,28	53,12 ± 1,34 ^к	0,88 ± 0,06 ^к
Судинна деменція (n = 30)	43,78 ± 1,87	5,27 ± 0,32	50,32 ± 1,62	0,94 ± 0,08
I (n = 20)	46,26 ± 2,22	5,34 ± 0,49	48,44 ± 2,24	1,05 ± 0,11
II (n = 33)	43,63 ± 2,08	5,08 ± 0,29	50,68 ± 1,88	0,96 ± 0,09
III (n = 22)	38,01 ± 1,92 ^{кк/п/л/л}	5,63 ± 0,58	56,37 ± 1,93 ^{кк/п/л/л}	0,73 ± 0,09 ^{кк/п/л/л}
IV (n = 22)	40,66 ± 2,20 ^к	4,66 ± 0,38	54,72 ± 2,18 ^к	0,79 ± 0,07 ^к

Статистично значуща різниця щодо контрольної групи: ^к $p < 0,05$; ^{кк} $p < 0,001$.

^п Статистично значуща різниця щодо групи порівняння: $p < 0,05$.

^л Статистично значуща різниця щодо групи I: $p < 0,01$. ^л Статистично значуща різниця щодо групи II: $p < 0,05$.

аналізу виявлено, що в усіх УЛНА цей показник незначно, але достовірно обернено пропорційно корелював як із дозою опромінення ($r_s = -0,220$, $p = 0,031$), так і з віком ($r_s = -0,202$, $p = 0,026$), що може бути ознакою імунорегуляторних порушень на тлі активації прозапальних механізмів унаслідок поєднаної дії як радіоіндукованої генно-молекулярної трансформації, так і вікових змін [11].

За результатами аналізу частки Т- та В-лімфоцитів у групах УЛНА на ЧАЕС з когнітивними розладами порівняно з контрольною групою не виявлено суттєвої різниці (табл. 2), проте у групі УЛНА з когнітивним дефіцитом установлено тенденцію до збільшення частки CD4⁺8⁺-клітин та величини I_{reg}, яка в 1,27 разу ($p = 0,046$) перевищувала показник групи порівняння. Це може бути ознакою дисфункції клітин Т-лімфоцитарної ланки внаслідок дії ІВ, що пригнічує їх взаємодію з дендритними клітинами та порушує зв'язки між природженим та набутих імунітетом [14].

Не виявлено зміни вмісту Т- і В-лімфоцитів у периферичній крові УЛНА на ЧАЕС залежно від дози опромінення за винятком обстежених групи ІV, у яких відзначено збільшення частки CD4⁺8⁺-клітин в 1,14 разу ($p = 0,031$) порівняно з контрольною групою (див. табл. 2).

У групі ІІІ частка CD3⁺19⁻- та CD4⁺8⁺-клітин була меншою, ніж у групі І, в 1,10 разу ($p = 0,049$) і в 1,13 разу ($p = 0,047$) відповідно. Рівень В-лімфоцитів та I_{reg} мали лише тенденцію до зниження, що, можливо, пов'язано із загальною лімфоцитопенією внаслідок опромінення осіб цієї групи, оскільки у них встановлено тісний обернено пропорційний зв'язок між вмістом CD3⁺19⁻-клітин та дозою ІВ ($r_s = -0,716$, $p = 0,0002$).

У групах УЛНА, опромінені дозами, меншими ніж 0,25 Гр, та понад 1,00 Гр, частка CD3⁺19⁻- та CD4⁺8⁺-клітин, а також рівень I_{reg} мали тенденцію до

збільшення, а в окремих випадках виявлено значуще збільшення щодо групи порівняння, що можна пояснити посиленням виявів активованих імунних механізмів. Проте на тлі відсутності ознак активації CD4⁺8⁺-клітин ці тенденції збільшують ризик виникнення вірусної персистенції, розвитку запально-алергійних реакцій, що негативно впливає на нейроендокринну регуляцію та патогенетичні осередки радіаційного ураження головного мозку і створює підґрунтя для розвитку когнітивного дефіциту [8]. За результатами порівняльного аналізу зміни рівня активованих та цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ) у периферичній крові УЛНА не виявлено суттєвої різниці щодо контрольної групи (табл. 3). В УЛНА спостерігали лише тенденцію до зниження частки CD3⁺HLA-DR⁺-клітин та незначне збільшення вмісту CD3⁺16⁺/56⁺-клітин порівняно з хворими без радіаційного навантаження в анамнезі, у яких рівень CD3⁺16⁺/56⁺-клітин перевищував в 1,79 разу ($p = 0,029$) контрольний показник.

Рівень ЦТЛ та НК-клітин у периферичній крові УЛНА також не змінювався залежно від дози опромінення та щодо контрольних показників (див. табл. 3). Проте встановлено, що в УЛНА з дозами опромінення 0,25—1,00 Гр частка CD3⁺HLA-DR⁺-клітин обернено пропорційно залежала від дози опромінення ($r_s = -0,526$, $p = 0,012$). Ймовірно, це є ознакою радіаційно-асоційованої недостатності імунологічної відповіді на реакцію запалення, що може спричинити формування хронічних патологічних станів, зокрема когнітивних порушень [16].

Віковий фактор — провідний у порушенні імунорегуляції внаслідок виснаження імунозалежних органів та систем, змін у співвідношенні субпопуляцій імункомпетентних клітин, дискоординації між природженим та набутих імунітетом. Поєднання вікового чинника і чинників довкілля, зокрема

Таблиця 2

Частка основних субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів у периферичній крові УЛНА на ЧАЕС залежно від тяжкості психоневрологічних розладів та від дози опромінення

Група	CD3 ⁺ 19 ⁺ (В-лімфоцити)	CD3 ⁺ 19 ⁻ (Т-лімфоцити)	CD4 ⁺ 8 ⁻ (Т-хелпери)	CD4 ⁺ 8 ⁺ (Т-супресори)	I _{reg} (CD4 ⁺ /8 ⁺)
Контрольна (n = 21)	9,32 ± 0,69	66,87 ± 1,85	37,58 ± 1,69	31,46 ± 1,90	1,34 ± 0,14
Порівняння (n = 22)	7,43 ± 0,17 ^к	68,83 ± 2,30	36,11 ± 1,63	32,45 ± 1,93	1,24 ± 0,12
Когнітивні порушення (n = 78)	9,36 ± 0,52 ^п	67,73 ± 1,20	40,88 ± 1,12 ^п	29,66 ± 1,03	1,57 ± 0,07 ^п
Судинна деменція (n = 30)	8,50 ± 0,79	69,19 ± 1,61	38,49 ± 1,56	32,23 ± 1,46	1,31 ± 0,11
I (n = 20)	8,66 ± 0,73	71,01 ± 0,17	41,65 ± 2,05 ^п	29,95 ± 1,59	1,56 ± 0,13
II (n = 33)	10,46 ± 0,74 ^п	67,98 ± 1,98	39,64 ± 1,73	29,74 ± 1,55	1,51 ± 0,12
III (n = 22)	8,64 ± 1,06	65,52 ± 2,73 ^л	37,00 ± 1,69 ^л	33,14 ± 2,19	1,28 ± 0,13
IV (n = 22)	7,82 ± 0,93	67,11 ± 1,78	42,79 ± 1,60 ^{к/п/п/III}	28,30 ± 1,27	1,64 ± 0,16 ^п

Статистично значуща різниця щодо контрольної групи: ^к $p < 0,05$.

Статистично значуща різниця щодо групи порівняння: ^п $p < 0,05$; ^{п/п} $p < 0,001$.

^л Статистично значуща різниця щодо групи І: $p < 0,01$.

^{III} Статистично значуща різниця щодо групи ІІІ: $p < 0,05$.

Т а б л и ц я 3

Частка активованих та цитотоксичних лімфоцитів у периферичній крові УЛНА на ЧАЕС залежно від тяжкості психоневрологічних розладів та від дози опромінення

Група	CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ (Т-лімфоцити з ГКГ)	CD3 ⁺ 16 ⁺ /56 ⁺ (ЦТЛ)	CD3 ⁺ 16 ⁺ /56 ⁺ (НК-клітини)
Контрольна (n = 21)	6,18 ± 1,30	12,64 ± 1,51	5,89 ± 0,96
Порівняння (n = 22)	6,20 ± 1,17	11,56 ± 2,13	10,51 ± 1,45 ^к
Когнітивні порушення (n = 78)	5,93 ± 0,44	13,53 ± 1,00	7,06 ± 0,84 ^п
Судинна деменція (n = 30)	4,82 ± 0,80	10,96 ± 1,12	6,65 ± 1,13 ^п
I (n = 29)	5,43 ± 0,68	12,42 ± 1,46	6,99 ± 1,19
II (n = 34)	6,10 ± 0,76	11,10 ± 1,16	8,21 ± 1,47
III (n = 21)	5,12 ± 0,86	14,62 ± 2,39	6,53 ± 1,15 ^п
IV (n = 22)	5,76 ± 0,90	14,35 ± 1,59	5,36 ± 1,29 ^{пп}

Статистично значуща різниця щодо контрольної групи: ^к p < 0,05.

Статистично значуща різниця щодо групи порівняння: ^п p < 0,05; ^{пп} p < 0,001.

ГКГ — головний комплекс гістосумісності.

Т а б л и ц я 4

Значення достовірних коефіцієнтів кореляції між показниками клітинного імунітету та віком в УЛНА на ЧАЕС

Група	Пара показників	r _s	p
Порівняння (n = 22)	CD45 ⁺ 14 ⁻ та вік	-0,428	0,008
	CD45 ⁻ 14 ⁺ та вік	0,520	0,003
I (n = 29)	CD4 ⁺ 8 ⁻ та вік	-0,407	0,029
	CD45 ⁺ 14 ⁻ та вік	-0,317	0,012
II (n = 34)	CD45 ⁻ 14 ⁺ та вік	0,332	0,008
	CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ та вік	0,363	0,035
III (n = 21)	CD45 ⁺ 14 ⁻ та вік	-0,454	0,030
	CD45 ⁻ 14 ⁺ та вік	-0,529	0,011
IV (n = 22)	I _{reg} та вік	-0,735	< 0,001
	CD4 ⁺ 8 ⁻ та вік	-0,628	0,002
	CD4 ⁻ 8 ⁺ та вік	0,712	< 0,001

радіаційного чинника, прискорює ці процеси, спричиняючи ефект передчасного старіння, що збільшує ризик органічного ураження мозку з когнітивними та поведінковими ускладненнями [6]. Це підтверджено результатами кореляційного аналізу, які свідчать, що зниження загального рівня лімфоцитів пов'язане із залежними від віку психоневрологічними захворюваннями. При цьому зі збільшенням дозового навантаження виникають обернено пропорційні зв'язки між клітинами імунної регуляції, зокрема T4⁺-клітинами, та віком, що є ознакою радіаційно пов'язаного розвитку вторинного імунodefіциту на тлі зниження

адаптивної імунної відповіді у цієї категорії постраждалих (табл. 4).

Отримані дані узгоджуються із сучасним уявленням про те, що радіаційне опромінення є тригером вікових імунopatологічних змін та одним із провідних чинників формування так званої імунологічної сенільності. Це створює підґрунтя для розвитку стійких вторинних імунodefіцитних станів, які негативним чином впливають на ЦНС-залежний гомеостаз та формують органічні ураження ЦНС із порушенням когнітивних функцій в опроміненому організмі людини.

Висновки

В учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС із психоневрологічними розладами у віддалений період після опромінення зафіксовано когнітивний дефіцит на тлі радіаційно-пов'язаного порушення субпопуляційного складу лейкоцитів периферичної крові, яке посилюється з віком.

У групі хворих, опромінених дозами понад 0,25 Гр, виявлено зменшення величини співвідношення CD45⁺14⁻/45⁻14⁺ порівняно з іншими групами та виявлено кореляційні зв'язки між дозою опромінення і часткою CD3⁺19⁻ та CD3⁺HLA-DR⁺-клітин, що може бути ознакою того, що тривалі імунodepresивні вияви та запальна реакція може бути пов'язані із дією іонізуючого випромінювання.

Наслідки опромінення, які асоціюються з виявами імунологічної дизрегуляції у віддалений період після опромінення, поряд з віковим чинником і чинниками довкілля, створюють додаткові умови для формування психоневрологічних розладів, які безпосередньо пов'язані з функціонуванням когнітивної сфери.

Література

- Бєбєшко В. Г., Базика Д. А., Романенко А. Ю., Логановський К. М. Радіологічні та медичні наслідки Чорнобильської катастрофи // Журн. АМН України. — 2011. — Т. 17 (2). — С. 132—138.
- Бєбєшко В. Г., Базика Д. А., Логановський К. М. Биологические маркеры ионизирующих излучений // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 1 (39), I—II. — С. 85—104.
- Громашевська Л. Л. Про норми біохімічних показників: поняття, залежність від методів дослідження та інших факторів // Лаб. діагностика. — 2001. — № 2. — С. 61—62.
- Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
- Логановський К. М. Влияет ли ионизирующая радиация на головной мозг человека? // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 3 (71), V—VI. — С. 56—69.
- Логановський К. М. Нейропсихіатричні наслідки Чорнобильської катастрофи: сучасний стан доказів // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 6 (68), XI—XII. — С. 44—51.
- Логановський К. М., Нопреєнко О. К., Чупровська Н. Ю. та ін. Нейропсихіатричні ефекти в УЛНА на ЧАЕС // Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / За ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бєбєшка, Д. А. Базики. — К.: ДІА, 2007. — С. 250—262.
- Семке В., Иванова С. Хроника запрограммированной смерти клеток при психоневрологической патологии // Междун. неврол. журн. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 5—8.
- Степаненко І. В. Клініко-неврологічні, імунологічні та метаболічні зміни при енцефалопатії внаслідок радіаційного впливу: Дис. ... д-ра мед. наук 14.01.15 / Київська медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. — К., 2004. — 407 с.
- Corona A. W., Fenn A. M., Godbout J. P. Cognitive and behavioral consequences of impaired immunoregulation in aging // J. Neuroimmun. Pharmacol. — 2012. — Vol. 7, N 1. — P. 7—23.
- Demaria S., Formenti S. C. Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation // Front Oncol. — 2012. — Vol. 2, art.153. — P. 1—7.
- Effect of ionizing radiation on immune system United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation // UNSCEAR. — 2006. — Vol. 2. — Scientific Annexes C, D and E. — 219 p.
- Hayashi T., Morishita Y., Khattree R. et al. Evaluation of systemic markers of inflammation in atomic-bomb survivors with special reference to radiation and age effects // FASEB J. — 2012. — Vol. 26 (11) — P. 4765—4773.
- Mand K., Glasow A., Paape D., Hildebrand G. Effects of ionizing radiation on the immune system with special emphasis on the interaction of dendritic and T cells // Front Oncol. — 2012. — Vol. 2, art. 102. — P. 1—9.
- McNamara M. G., Templeton A. J., Maganti M. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in biliary tract cancer // Eur. J. Cancer. — 2014. — Vol. 50, N (9). — P. 1581—1589.
- Siegel S. D., Antoni M. H., Fletcher M. A. et al. Impaired natural immunity, cognitive dysfunction, and physical symptoms in patients with chronic fatigue syndrome: preliminary evidence for a subgroup? // J. Psychosom. Res. — 2006. — Vol. 60, N 6. — P. 559—566.

Д. А. БАЗИКА, К. М. ЛОГАНОВСКИЙ, А. В. КУБАШКО,
И. М. ИЛЬЕНКО, С. А. ЧУМАК, О. А. БЕЛЯЕВ

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», Киев

Состояние клеточного иммунитета у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с когнитивными расстройствами в отдаленный период после аварии

Цель — определить особенности изменений показателей клеточного иммунитета у участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) с когнитивными расстройствами в отдаленный период после аварии.

Материалы и методы. В отдаленный период проведены клинико-диагностические и иммунологические исследования у 120 УЛПА на ЧАЭС, облученных в 1986—1988 гг. дозой в среднем $(0,65 \pm 0,09)$ Гр. Все УЛПА — мужчины. Средний возраст — $(55,25 \pm 0,59)$ года. Нейропсихиатрические исследования проведены в виде стандартных неврологических обследований и психиатрического интервью с использованием короткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)). Иммунофенотипирование клеток периферической крови осуществляли методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител, специфических к CD45/14, CD3/19, CD4/8, CD3/HLA-DR, CD3/16/56-клеткам. Рассчитывали значение соотношения клеток CD45⁺14⁺/CD45⁻14⁺ и иммунорегуляторного индекса.

Результаты. Выявлена тенденция относительно снижения доли CD3 HLA-DR-клеток и отсутствие признаков активации natural killer у всех УЛПА с когнитивным дефицитом разной степени по сравнению со здоровыми лицами и пациентами репрезентативной группы сравнения без радиационного облучения в анамнезе. У УЛПА, облученных дозой свыше 0,25 Гр, соотношение клеток CD45⁺14⁺/CD45⁻14⁺ изменялось в зависимости от дозы и возраста. У УЛПА, облученных дозами 0,25—1,00 Гр, выявлены обратно пропорциональные корреляционные связи между уровнем CD3⁺19⁻ и CD3⁺HLA-DR-клеток и дозой ($r_s = -0,716$, $p = 0,0002$ и $r_s = -0,526$, $p = 0,012$ соответственно), у УЛПА, облученных дозой свыше 1,00 Гр, — сильная обратная связь между иммунорегуляторным индексом и возрастом ($r_s = -0,712$, $p = 0,0004$).

Выводы. Степень когнитивных нарушений определяется характером органического поражения головного мозга, которое сопровождается изменениями в клеточном иммунитете, присущими вторичным иммунодефицитным состояниям, и признаками иммунологического старения. Дополнительное влияние радиационного излучения и возраста в патогенезе психоневрологических заболеваний, которые ассоциируются с иммунодефицитом, создает условия для нарушения когнитивной функции в отдаленный период после облучения.

Ключевые слова: когнитивный дефицит, клеточный иммунитет, ионизирующее облучение.

D. A. BAZYKA, K. M. LOGANOVSKIYI, A. V. KUBASHKO,
I. M. ILJENKO, S. A. CHUMAK, O. A. BELYAEV

SI «National Research Center for Radiation Medicine, NAMS of Ukraine», Kyiv

Cellular immunity state in Chernobyl NPP accident consequences liquidators with cognitive disorders in long-time period after the accident

Objective — to determine the features of cellular immunity indexes changes in Chernobyl NPP accident consequences liquidators (CACL) with cognitive disorders in long-time period after the accident.

Methods and subjects. 120 CACL underwent the clinical and immunologic examination who were irradiated in 1986—1988 in dose (0.65 ± 0.09) Gy. All CACL were male. Mean age was (55.25 ± 0.59) years. Neuropsychiatric examinations were conducted by means of standard neurological examinations and psychiatric examination with Mini-Mental State Examination (MMSE). Immunophenotyping of peripheral blood cells was carried out by means of flow cytometry with panel of monoclonal antibodies specified to CD45/14, CD3/19, CD4/8, CD3/HLA-DR, CD3/16/56-cells. The ratio of CD45⁺14⁻/CD45⁻14⁺ cells and immune regulator index was calculated.

Results. There was defined the tendency for CD3 HLA-DR cells number reduction and absence of natural killers activation in all CACL comparing with healthy persons without irradiation. CACL irradiated with the dose more 0.25 rs had CD45⁺14⁻/CD45⁻14⁺ cells ratio changed with age and dose; those irradiated with 0.25—1.00 Gy had inverse ratio of CD3⁺19⁻ and CD3⁺HLA-DR-cells and dose ($r_s = -0.716$, $p = 0.0002$ and $r_s = -0.526$, $p = 0.012$ accordingly); those irradiated with more than 1.00 Gy had strong inverse ratio of immune regulator index and age ($r_s = -0.712$, $p = 0.0004$).

Conclusions. The cognitive disorders extend is defined with the character of organic brain damage which is accompanied with cellular immune changes specific for secondary immune deficiency state and immune aging. Additional irradiation affect and age in psycho neurological pathogenesis, which are associated with immune deficiency, cause cognitive disorders in long-time period after irradiation.

Key words: cognitive disorder, cellular immunity, ionizing irradiation.



I. M. ПОЯСНИК

Івано-Франківський обласний фізіопульмонологічний центр

Вплив комбінованої терапії кортексином та діосміном на динаміку когнітивних розладів та церебральну гемодинаміку у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень

Мета — вивчити ефективність комбінованої терапії кортексином та діосміном для лікування хворих з венозною енцефалопатією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Матеріали і методи. Обстежено 20 хворих з венозною енцефалопатією на тлі ХОЗЛ. Середній вік хворих — $(58,65 \pm 8,09)$ року. Проведено лікування кортексином у дозі 10 мг парентерально 1 раз на добу протягом 10 днів та діосміном перорально у дозі 500 мг вранці та 500 мг увечері протягом 1 міс. Усім пацієнтам проводили клініко-неврологічне, інструментальне (доплерографія, комп'ютерна томографія/магнітно-резонансна томографія головного мозку) і нейропсихологічне дослідження.

Результати. Установлено, що під впливом лікування кортексином та діосміном поліпшилася короточасна, тривала та асоціативна пам'ять, збільшилася швидкість сенсомоторних реакцій і концентрація уваги, зменшився ступінь вияву емоційно-особистісних розладів за рахунок зниження показників реактивної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера—Ханіна та депресії за шкалою Гамільтона. На тлі прийому діосміну спостерігали поліпшення церебральної гемодинаміки — зниження швидкості кровообігу в глибоких венах мозку.

Висновки. Комбіновану терапію кортексином та діосміном можна рекомендувати для лікування венозної енцефалопатії на тлі ХОЗЛ IV стадії.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, когнітивні розлади, церебральна гемодинаміка, лікування.

Останніми роками обговорюються екстрапульмональні ефекти хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), які обтяжують перебіг захворювання в окремих хворих і є важливою частиною «причинного патогенетичного кола». Їх необхідно завжди враховувати при клінічному веденні хворих [6, 7, 11]. Визнання наявності екстрапульмональних виявів ХОЗЛ є клінічно важливим і сприяє кращому розумінню розвитку захворювання. Вірогідність виникнення системних реакцій на різних стадіях ХОЗЛ неоднакова. З прогресуванням

захворювання збільшується частота їх поєднаного перебігу. Показано, що розвиток екстрапульмональних ефектів ХОЗЛ має важливе прогностичне значення [2, 5]. Неприділення достатньої уваги супутнім захворюванням, а інколи — неадекватна оцінка їх впливу на основні вияви ХОЗЛ призводять до діагностичних і лікувальних помилок [1, 8, 10].

Причинами виникнення системних реакцій у хворих на ХОЗЛ вважають запальну активність клітин легеневої тканини на ґрунті хронічного системного запалення, активацію нейтрофілів/лімфоцитів, збільшення рівня цитокинів і «гострофазних» протеїнів у плазмі крові, перфузійно-вентиляційну

© I. M. Поясник, 2015

гіпоксемію, циркуляторну і тканинну гіпоксію, порушення автономного контролю нервової системи над регуляцією циркадного ритму лептину, а також тютюнопаління, промислові полютанти, терапію системними стероїдами і генетичні чинники [9].

З огляду на те, що проблема коморбідності актуальна, використання лікарських засобів як базисної терапії та препаратів для лікування супутніх захворювань має бути виваженим з урахуванням ймовірності виникнення як позитивних, так і негативних ефектів препаратів [4].

Мета роботи — вивчити ефективність комбінованої терапії кортексином та діосміном для лікування хворих з венозною енцефалопатією на тлі ХОЗЛ.

Матеріали і методи

У клінічне дослідження залучено 20 (19 чоловіків та 1 жінка) хворих з ХОЗЛ IV стадії із синдромом помірних когнітивних порушень на тлі дисциркуляторної (венозної) енцефалопатії II стадії. Пацієнтів обстежено у 1-шу добу, на 10-ту добу та через 1 міс лікування. Вік хворих у середньому становив $(58,65 \pm 8,09)$ року.

У всіх пацієнтів проведено клініко-неврологічне обстеження з використанням короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE), Монреальської шкали (МОСА), батареї тестів на лобну дисфункцію (БТЛД), шкали тривожності Спілбергера — Ханіна, шкали депресії Гамільтона, доплерографії судин головного мозку, методів нейровізуалізації (комп'ютерна томографія/магнітно-резонансна томографія головного мозку).

Шкала MMSE (Mini Mental State Examination) призначена для скороченого дослідження психічного статусу хворого та оцінки таких характеристик, як орієнтування, сприйняття, увага, пам'ять, рахункові операції, основні рухові й перцептивно-гносичні функції. Вона дає змогу діагностувати наявність та ступінь дементного процесу (максимальна кількість балів — 30, оцінка від 28 до 30 балів свідчить про відсутність порушень когнітивних функцій, від 24 до 27 балів — про наявність помірних когнітивних порушень, менше ніж 23 бали — про дементні порушення) [3].

За допомогою шкали МОСА оцінювали увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок та орієнтацію. Відсутність когнітивних порушень оцінювали як 26 балів і більше.

У БТЛД (FAB) входять завдання на оцінку здатності до концептуалізації, проста та ускладнена реакція вибору, реакція засвоєння ритму, дослідження хапальних рефлексів (максимальна оцінка — 18 балів).

Виявлення психоемоційних порушень проводили з використанням шкали тривожності Спілбергера — Ханіна і шкали депресії Гамільтона. За шкалою Спілбергера — Ханіна низьку тривожність ви-

значали за наявності 30 балів, помірну — за наявності 31—45 балів, високу — за наявності 46 балів і більше. Оцінку за шкалою Гамільтона 7—16 балів розцінювали як легку депресію, 17—27 балів — як помірну, понад 27 балів — як тяжку [3].

Пацієнтам упродовж 10 днів призначали кортексин у дозі 10 мг/добу внутрішньом'язово та діосмін (таблетки) у дозі 500 мг двічі на добу протягом 1 міс. Лікування проводили на тлі базисної терапії ХОЗЛ.

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали за допомогою прикладних програм Statistica 12.0. Для оцінки статистичної значущості застосовували критерій знаків Z для порівняння двох залежних змінних. Вірогідними вважали зміни показників за умови $p < 0,05$.

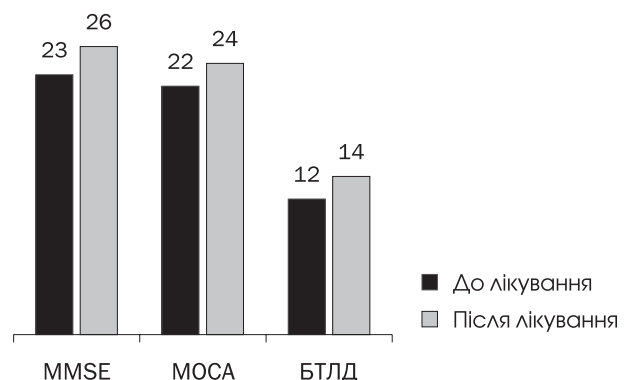
Результати та обговорення

Нейропсихологічні дослідження підтвердили наявність синдрому помірних когнітивних порушень у пацієнтів з ХОЗЛ IV стадії за даними шкал MMSE, МОСА і БТЛД до лікування (рис. 1).

До лікування загальний бал за шкалою MMSE у середньому дорівнював 23,0 бала, через 10 днів терапії кортексином він збільшився до 25,5 бала ($p < 0,001$) за рахунок субтестів «запам'ятовування» ($p < 0,05$) та «відтворення слів» ($p < 0,05$).

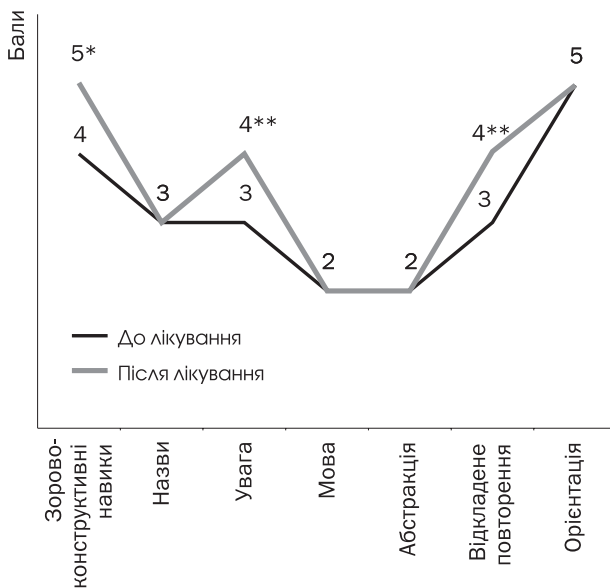
Аналіз показників шкали МОСА засвідчив збільшення медіани загального бала після лікування — 25 ($p < 0,001$) порівняно з 22 балами до лікування. Під впливом терапії кортексином поліпшилося виконання субтестів «зорово-конструктивні навички» — 5 балів ($p < 0,05$), «увага» — 4 ($p < 0,001$), «відкладене повторення» — 3 ($p < 0,001$; рис. 2).

Дані щодо стану когнітивних функцій за БТЛД наведено на рис. 3. Як і за показниками шкал MMSE та МОСА, стан когнітивних функцій БТЛД після лікування кортексином статистично значущо поліпшився до 14 балів ($p < 0,001$): «швидкість мови» — 2 бали ($p < 0,05$), «динамічний праксис» —



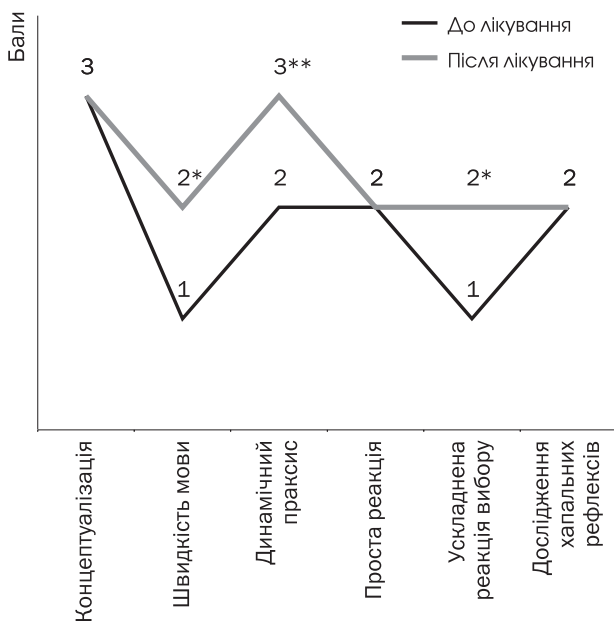
Різниця між значеннями до та після лікування статистично значуща за всіма показниками ($p < 0,001$).

Рис. 1. Динаміка когнітивних змін за шкалами MMSE, МОСА і БТЛД у хворих із ХОЗЛ IV стадії під впливом лікування кортексином, бали



Різниця статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Рис. 2. Динаміка показників (медіана) субтестів шкали МОСА у хворих з ХОЗЛ IV стадії під впливом лікування кортексином



Різниця статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Рис. 3. Динаміка показників (медіана) субтестів шкали БТД у хворих з ХОЗЛ IV стадії під впливом лікування кортексином

3 бали ($p < 0,001$), «ускладнена реакція вибору» — 2 бали ($p < 0,05$), «дослідження хапальних рефлексів» — 2 бали ($p < 0,05$).

Аналіз оцінки показників за шкалою депресії Гамільтона виявив стійке зменшення помірних депресивних розладів через 10 днів лікування. Рівень депресивних розладів був вірогідно нижчим ($p < 0,001$) і становив 12,15 бала. Поліпшення відбулося за рахунок таких субтестів: «депресивні

Т а б л и ц я
Показники (медіана) рівня депресивних розладів у хворих з ХОЗЛ IV стадії під впливом лікування кортексином

Субтести	До лікування (n = 20)	Після лікування (n = 20)
Депресивні настрої	1,35	0,95*
Відчуття вини	0,05	0
Суїцидальні настрої	0	0
Рання інсомнія	0,93	1,00
Середня інсомнія	0,45	0,45
Пізня інсомнія	0,1	0
Активність	1,60	1,05*
Заторможеність	1,30	0,95*
Ажитація	1,15	0,80*
Психічна тривога	1,45	0,70*
Соматична тривога	2,85	2,60
Шлунково-кишкові симптоми	0,45	0,20
Загальна соматична тривога	2,85	1,80
Генітальні симптоми	1	1
Іпохондрія	1,6	0,5**
Втрата маси тіла	0	0,15
Критичне ставлення	0	0
Сума балів	17,00	12,15**

Різниця статистично значуща: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

настрої» — 0,95 бала ($p < 0,05$), «активність» — 1,05 бала ($p < 0,05$), «заторможеність» — 0,95 бала ($p < 0,05$), «ажитація» — 0,8 бала ($p < 0,05$), «психічна тривога» — 0,7 бала ($p < 0,05$), «іпохондрія» — 0,5 бала ($p < 0,001$) (таблиця).

При дослідженні рівня тривожності за допомогою шкали Спілбергера—Ханіна у пацієнтів з ХОЗЛ IV стадії до лікування виявлено вірогідне переважання особистісної тривожності (42 бали, $p < 0,001$) над реактивною (38 балів), що відповідало помірній тривожності. Через 10 днів лікування спостерігали статистично значущу ($p < 0,001$) позитивну динаміку, яка виявилася зменшенням вираженості особистісної (39 балів) та реактивної тривожності (35 балів).

При дослідженні швидкості кровообігу в лівій та правій вені Розенталя і прямому синусі у пацієнтів з ХОЗЛ IV стадії виявлено вірогідне ($p < 0,001$) збільшення швидкості кровообігу (відповідно 25, 24 і 39 см/с) порівняно з групою контролю. Через 1 міс лікування діосміном швидкість венозного кровотоку вірогідно зменшилася у лівій та правій вені Розенталя до 21 см/с ($p < 0,001$) та 20 см/с ($p < 0,001$) відповідно, у прямому синусі — до 34 см/с ($p < 0,001$).

Висновки

Результати дослідження засвідчили, що комплексне лікування препаратами кортексин та діосмін позитивно впливає на когнітивні показники, загальне самопочуття та активність пацієнтів. Під впливом терапії поліпшилася короткочасна, тривала та асоціативна пам'ять, збільшилися швидкість сенсомоторних реакцій і концентрація уваги, зменшився ступінь вияву емоційно-особистісних розладів за рахунок зниження показників реактивної та особистісної тривожності за шкалою Спілберге-ра—Ханіна та депресії за шкалою Гамільтона. На тлі прийому діосміну спостерігали поліпшення церебральної гемодинаміки — зниження швидкості кровообігу в глибоких венах мозку.

Отже, комбінацію кортексину та діосміну можна використовувати в комплексній терапії венозної енцефалопатії на тлі ХОЗЛ IV стадії.

Отже, комбінацію кортексину та діосміну можна використовувати в комплексній терапії венозної енцефалопатії на тлі ХОЗЛ IV стадії.

Література

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 104—116.
2. Аксенова Т. А., Пархоменко Ю. В., Горбунов В. В. Продукция некоторых цитокинов сыворотки крови у больных гипертонической болезнью в сочетании с ранними стадиями хронического обострения болезни легких // Клин. медицина. — 2008. — № 11. — С. 35—37.
3. Дамулин И. В., Захаров В. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: Метод. рекомендации. — М., 2000. — 20 с.
4. Мостовой Ю. М., Константинович Т. В. Коморбидность при хроническому обструктивному захворюванню легень — актуальна проблема пульмонології // Укр. пульмонолог. журн. — 2013. — № 3 (дод.).
5. Островський М. М., Герич П. Р. До питання поліморбідності та коморбідності хворих на ХОЗЛ // Укр. пульмонолог. журн. — 2011. — № 4. — С. 19—24.
6. Фещенко Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 1. — С. 5—10.
7. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as systemic disease: an epidemiological perspective // Eur. Respir. J. — 2011. — Vol. 22 (suppl). — P. 2s-4s.
8. Gan W. Q., Man S. F., Senthilselvan A., Sin D. D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // Thorax. — 2010. — Vol. 59. — P. 574—580.
9. Rana J. S., Mittleman M. A., Sheikh J. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2478—2484.
10. Sin D. D., Anthonisen N. R., Soriano J. B., Agusti A. G. Mortality in COPD: role of comorbidities // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 2. — P. 1245—1257.
11. Wouters E. F. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD // Thorax. — 2012. — Vol. 57. — P. 1067—1070.

И. М. ПОЯСНИК

Ивано-Франковский областной физиопульмонологический центр

Влияние комбинированной терапии кортексином и диосмином на динамику когнитивных расстройств и церебральную гемодинамику у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких

Цель — изучить эффективность комбинированной терапии кортексином и диосмином для лечения больных с венозной энцефалопатией на фоне хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Материалы и методы. Обследованы 20 больных с венозной энцефалопатией на фоне ХОЗЛ. Средний возраст больных — (58,65 ± 8,09) года. Проведено лечение кортексином в дозе 10 мг парентерально 1 раз в сутки в течение 10 дней и диосмином перорально в дозе 500 мг утром и 500 мг вечером в течение 1 мес. Всем пациентам проводили клинично-неврологическое, инструментальное (доплерография, компьютерная томография/магнитно-резонансная томография головного мозга) и нейропсихологическое исследование.

Результаты. Установлено, что под влиянием лечения кортексином и диосмином улучшилась кратковременная, длительная и ассоциативная память, увеличилась скорость сенсомоторных реакций и концентрация внимания, уменьшилась степень проявления эмоционально-личностных расстройств за счет снижения показателей реактивной и личностной тревожности по шкале Спилберге-ра—Ханіна и депрессии по шкале Гамільтона. На фоне приема диосміна наблюдали улучшение церебральной гемодинаміки — снижение скорости кровотока по глубоким венам мозга.

Выводы. Комбинированную терапию кортексином и диосмином можно рекомендовать для лечения венозной энцефалопатии на фоне ХОЗЛ IV стадии.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, когнитивные расстройства, церебральная гемодинамика, лечение.

I. M. POYASNYK

Ivano-Frankivsk Regional Centre of Physiology and Pulmonology

Influence of combined treatment with cortexin and diosmin on the dynamics of cognitive disorders and cerebral hemodynamic in patients with chronic obstructive pulmonary diseases

Objective — to study the effectiveness of combined treatment with cortexin and diosmin on the treatment of venous encephalopathy in patients with chronic obstructive pulmonary diseases.

Methods and subjects. 20 patients with venous encephalopathy against the background of chronic obstructive pulmonary diseases were examined. The mean age of patients was 58.65 ± 8.09 years. Courses of treatment with cortexin was carried out for 10 days at a dose of 10 mg parenterally daily and diosmin orally at a dose of 500 mg in the morning and 500 mg in the evening for 1 month. All patients underwent clinical, neurological, instrumental (dopplerography, CT/MRI brain) and neuropsychological examination.

Results. It was established that under the influence of treatment with cortexin and diosmin, short-term and long-term associative memory improved, sensorimotor reactions rate and attention concentration increased. As a result of the treatment, the degree of emotional and personality disorders manifestations was eliminated by reducing the performance of reactive and personal anxiety by Spielberger-Hanin scale and depression by Hamilton scale. Against the background of the medication therapy cerebral hemodynamics was improved, it was evidenced by reduced speed of blood circulation in the deep veins of the brain.

Conclusions. Based on the results of the impact of combination therapy with cortexin and diosmin analysis it is advisably to use the medications in therapy for treatment of venous encephalopathy against the background of IV stage COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cognitive disorders, cerebral hemodynamics, treatment.



О. С. БОБРОВНИК, Є. І. ЦЬОМА, М. М. ДОВГАНИЧ,
К. О. КАРПІНСЬКА, Т. О. СТУДЕНЯК

Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології, Ужгород

Досвід проведення тромболісису при ішемічному інсульті: аналіз перших 10 випадків

Тромболітична терапія ішемічного інсульту вже давно стала рутинним методом лікування у розвинених країнах. На жаль, в Україні тромболісис залишається методом, який рідко застосовують у гострий період лікування зазначеної нозології. Наведено досвід використання в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології (Ужгород) тромболітичної терапії у пацієнтів з ішемічним інсультом.

Ключові слова: ішемічний інсульт, тромболітична терапія, реперфузія, рекомбінантний тканинний активатор плазміногену, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, шкала тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США, інсультний блок.

Тромболітична терапія (ТЛТ) ішемічного інсульту вже давно стала рутинним методом лікування у розвинених країнах. У деяких медичних центрах її застосовують у 18—20% пацієнтів, госпіталізованих з приводу ішемічних інсультів [26]. Це можливо завдяки високому рівню організації медичної допомоги, злагодженій роботі всіх служб, системній просвітній роботі серед населення.

В Україні тромболісис залишається методом, недоступним для більшості пацієнтів та «незрозумілим» для лікарів через відсутність мережі інсультних блоків у регіонах, недостатню взаємодію між службою швидкої медичної допомоги та неврологічним стаціонаром, недостатнє фармакологічне забезпечення, відсутність мультидисциплінарного підходу та поетапної реабілітації хворих, які перенесли інсульт.

Інсульт — одна з актуальних проблем сучасної неврології, друга причина смертності в Європі після ішемічної хвороби серця (1,1 млн випадків щороку, 10% у структурі смертності чоловіків і 15% у структурі смертності жінок) [21]. За даними офіційної статис-

тики, смертність від цієї патології серед населення України залишається високою. Так, у 2010 р. вона становила 86,7 випадку на 100 тис. населення [2].

Інсульт призводить до вищого рівня інвалідизації, ніж будь-яка інша причина або хронічне захворювання. Більше половини осіб, котрі перенесли інсульт, залишаються залежними від сторонньої допомоги в повсякденному житті. Дві третини смертей унаслідок інсульту сталися в країнах з низьким рівнем економічного розвитку.

Згідно з прогнозом кількість інсультів у Європі збільшиться з 1,1 млн у 2000 р. до 1,5 млн на рік до 2025 р. переважно через постаріння населення [24].

Сучасна комплексна терапія інсульту ґрунтується на загальному догляді за хворим та адекватній ранній реабілітації в спеціалізованих інсультних блоках за участі мультидисциплінарної команди (клас рекомендацій I, рівень доказів А) [7]. Однак лише 36% лікарень Європи мають такі можливості [20].

Успішний менеджмент гострого інсульту можливий за умови цілодобової нейровізуалізації за допомогою комп'ютерної (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ). Основні терапевтичні стратегії: судинна реканалізація (тромболісис), базисна те-

© О. С. Бобровник, Є. І. Цьома, М. М. Довганич, К. О. Карпінська, Т. О. Студеняк, 2015

рапія, вторинна профілактика, рання реабілітація. Відновлення або поліпшення перфузії в зоні ішемії — провідна терапевтична стратегія. Основний висновок IST-3 (дослідження Ischemic Stroke Trial-3) та оновленого метааналізу Кокрейн (2012) — кожного пацієнта з гострим інсультом слід розглядати як кандидата для тромболізу і вести як хворого у невідкладному стані незалежно від віку, тяжкості стану і клінічних виявів.

Вторинна профілактика передбачає прийом антиагрегантів/антикоагулянтів та модифікацію чинників ризику (корекція артеріального тиску, цукрового діабету, відмова від куріння та алкоголю, зниження надлишкової маси тіла, регулярні фізичні навантаження).

Хоча з 1000 пацієнтів, які отримали вчасно ТЛТ, лише 80 житимуть незалежно від сторонньої допомоги (Британська асоціація інсульту, 2013) з кожних 100 пацієнтів, які отримували рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (r-tPA), 32 матимуть сприятливий наслідок і лише 3 — тяжку інвалідність чи смерть унаслідок терапії [12] (рис. 1).

Отже, для хворих з гострим ішемічним інсультом, у яких лікування може бути розпочато протягом 3 год від появи симптомів інсульту, за умов ретельного відбору пацієнтів згідно з протоколом і стратифікацією ризику ускладнень АНА/ASA рекомендує використання внутрішньовенного r-tPA у дозі 0,9 мг/кг (клас рекомендацій I, рівень доказів A) [4, 5, 7].

Наводимо власний досвід застосування ТЛТ у пацієнтів з ішемічним інсультом.

На базі Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології м. Ужгорода (ОКЦНН) проведено тромболізис 10 пацієнтам з ішемічним інсультом, з них 6 чоловікам та 4 жінкам. Середній вік — 68,5 року (від 55 до 80 років).

Шляхи госпіталізації пацієнтів у центр: машиною швидкої медичної допомоги — 5, за направленням невролога міської лікарні чи центральної районної лікарні — 4, самозвернення до приймального відділення центру — 1.

Тяжкість ішемічних інсультів за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) (рис. 2):

- помірної тяжкості (< 13 балів) — 5 випадків;
- тяжкий (> 13 балів) — 4 випадки;
- дуже тяжкий (> 20 балів) — 1 випадок (один з найменших показників «двері — голка» — 15 хв).

Високий бал за шкалою NIHSS у низці випадків був зумовлений наявністю афатичних порушень: 9 інсультів у басейні лівої середньої мозкової артерії і лише один у басейні правої.

За патогенетичними підтипами, підтвердженими результатами повноцінного обстеження пацієнтів, розподіл інсультів був таким: у 8 — кардіоемболічний, у 2 — атеротромботичний (6-й та 10-й пацієнти).

Гіпертонічну хворобу, як один з найагресивніших чинників ризику розвитку інсульту, реєструва-

ли у 8 пацієнтів, з них лише двоє отримували базову терапію, що свідчить про низьку поінформованість населення щодо корекції чинників ризику та низький рівень профілактики ускладнень гіпертонічної хвороби на первинній ланці надання медичної допомоги. Корекцію рівня артеріального тиску (АТ) під час застосування ТЛТ проводили урапідолом. У 2 випадках проведено попереднє агресивне зниження АТ бригадою швидкої медичної допомоги, що суперечить протоколу і призвело до гіпотензії, яку скориговано гідроксиметиламілом в умовах нашого стаціонару.

Пацієнтів госпіталізовано в ОКЦНН у межах терапевтичного вікна: 9 — у строки до 3 год, 1 — до 4,5 год (рис. 3). Середнє значення показника «симптом — двері» (від початку розвитку симптомів до госпіталізації у стаціонар) — 108 хв. У випадках 225 та 150 хв пацієнтів доправлено з віддалених районів області (див. рис. 3).

Середнє значення показника «двері — голка» (від госпіталізації в ОКЦНН до введення болюсу r-tPA) — 36,5 хв (рекомендований показник згідно з протоколом — 60 хв).



Рис. 1. Результати застосування тромболітичної терапії після ішемічного інсульту

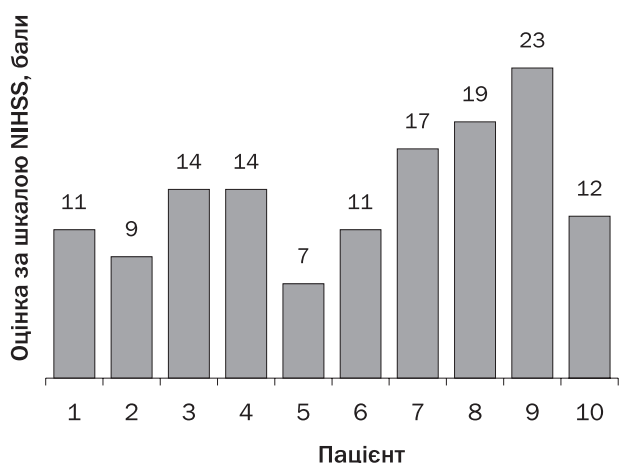


Рис. 2. Тяжкість ішемічних інсультів за шкалою NIHSS у досліджуваних пацієнтів

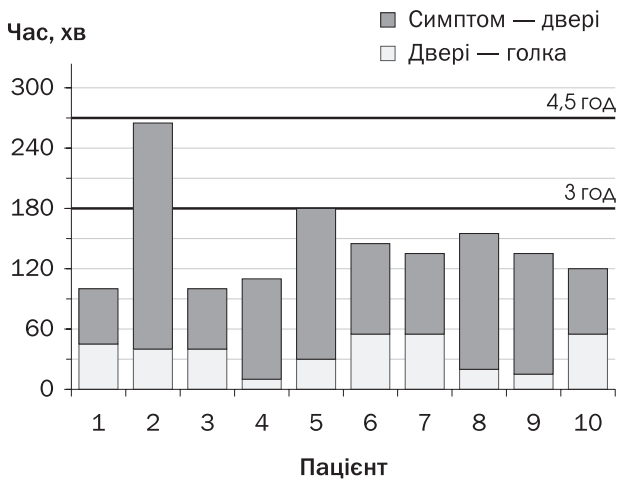


Рис. 3. Значення показника «симптом—двері» та «двері—голка» у досліджуваних пацієнтів

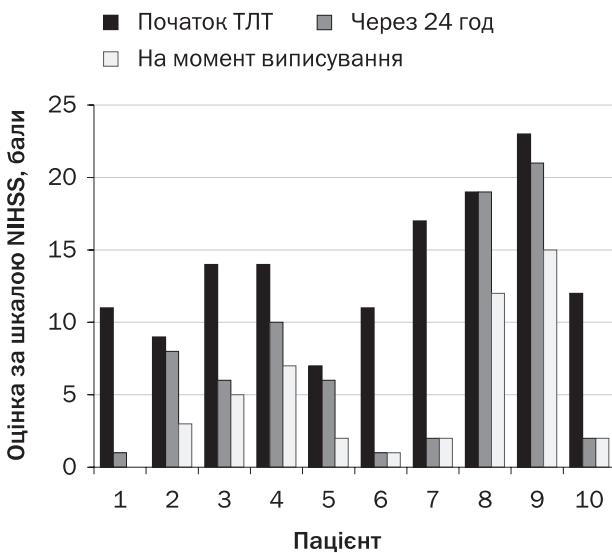


Рис. 4. Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS після проведення процедури тромболізу

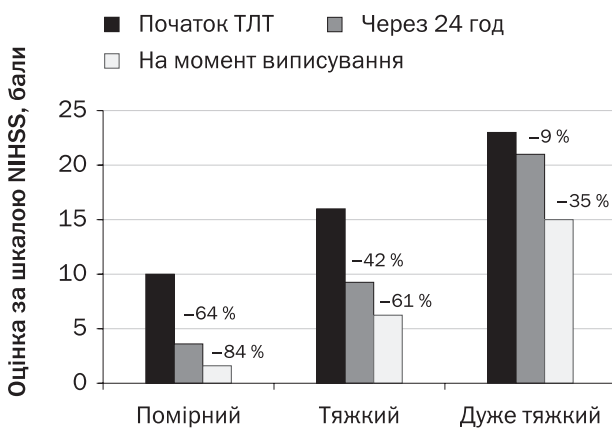


Рис. 5. Результат ТЛТ залежно від початкової тяжкості інсульту за шкалою NIHSS

Усім пацієнтам в ургентному порядку проводили КТ. Виявлено ознаки дисциркуляторної енцефалопатії, атрофічні інволютивні зміни, порушення ліквородинаміки, наслідки перенесених інсультів (у 3 пацієнтів).

Час, витрачений на проведення КТ, не фіксували, оскільки він суттєво не впливав на показник «двері—голка». На цей показник впливала швидкість виконання лабораторних обстежень, які 6 пацієнтам проведено у повному обсязі, 3 — частково (загальноклінічні обстеження проведено в іншому лікувальному закладі). Одному пацієнтові тромболізис проведено без попереднього виконання лабораторних аналізів (пацієнт у день тромболізу був виписаний зі стаціонару іншої лікарні).

Процедура тромболізу

Ми дотримувалися локального протоколу, розробленого на підставі Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. Всі пацієнти відповідали критеріям проведення ТЛТ. Препарат вводили після обговорення методики процедури, її переваг, недоліків, можливих ускладнень та підписання інформованої згоди родичами пацієнта.

Процедуру тромболізу здійснювали препаратом альтеплази (Актилізе, Boehringer Ingelheim) в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії ОКЦНН з дотриманням усіх вимог: 10% дози препарату введено болюсно, решту — за допомогою інфузому. Пацієнту, госпіталізованому до 4,5 год, введено 2/3 дози, розрахованої за масою тіла.

У подальшому пацієнти перебували під спостереженням у відділенні інтенсивної терапії, де проводили моніторинг соматичних функцій та неврологічного статусу.

Контрольну КТ виконували через 24 год.

Ми хотіли б наголосити на двох важливих аспектах введення альтеплази:

- не збовтувати препарат під час розведення у флаконі — це може інактивувати його та стати причиною неефективності процедури ТЛТ;
- намагатися максимально зменшити тривалість періоду між введенням болюсу та початком інфузії основної дози препарату для безперервності лізису тромбу.

Після проведення ТЛТ встановлено 5 випадків «драматичних» поліпшень, тобто значний регрес неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS (на 5 та більше балів) протягом першої доби — загалом на 81%. У решти пацієнтів протягом першої доби зареєстровано зменшення балів за шкалою NIHSS на 12%, а на момент виписування — на 46%.

Кращий регрес неврологічної симптоматики спостерігали при помірній початковій тяжкості інсульту за шкалою NIHSS (на 64% протягом першої доби), тоді як при тяжкому — на 42% (рис. 5).

Різною виявилася динаміка і при порівнянні підтипів інсульту: стрімкий регрес симптоматики спостерігали у разі інсульту атеротромботичного

генезу, тоді як у разі кардіоемболічного інсульту неврологічний дефіцит був суттєво меншим лише на момент виписування (рис. 6).

Цікаво, що при проведенні тромболізу впродовж перших 2 год після розвитку симптомів інсульту регрес неврологічного дефіциту був стрімкішим, ніж в інші часові періоди (рис. 7).

Віддалені результати тромболітичної терапії

При огляді пацієнтів через 3 міс після проведеної ТЛТ виявилось, що 5 з них повністю незалежні від сторонньої допомоги (оцінка за шкалою Ренкіна — 1—2), 4 потребують певної сторонньої допомоги, в 1 пацієнта через 2 міс виник повторний ішемічний інсульт, що призвело до значної залежності від сторонньої допомоги. Пацієнти з частковим ефектом ТЛТ, у яких на момент виписування зберігалися значний неврологічний дефіцит та залежність від сторонньої допомоги (оцінка за шкалою Ренкіна — 4, індекс Бартел — 20—50 балів), при огляді через 3 міс, незважаючи на позитивну динаміку, потребували певної сторонньої допомоги (оцінка за шкалою Ренкіна — 3, індекс Бартел — 70 балів).

Ускладнення ТЛТ

У наших випадках під час та після проведення тромболізу виникло кілька клінічно незначущих

ускладнень, які не вплинули на загальний стан пацієнтів та/або погіршення їх неврологічного дефіциту. В одному випадку виник ангіоневротичний набряк верхньої губи (тромболізу не припиняли, лікування не проводили — набряк регресував самостійно протягом 2 год).

Для оцінки ризику геморагічної трансформації при ТЛТ використовують шкалу ASPECTS: басейн середньої мозкової артерії ділять на 10 ділянок за даними первинної безконтрастної КТ. За відсутності змін у всіх ділянках пацієнта оцінюють 10 балами, при ураженні окремої ділянки віднімається 1 бал. При оцінці 7 балів і менше ризик розвитку крововиливів на тлі ТЛТ у 14 разів вищий, ніж у пацієнтів з більшою кількістю балів (близько 1 %).

На жаль, оцінку за шкалою ASPECTS проводили ретроспективно при аналізі всіх випадків. Середня оцінка — 6,5 бала (рис. 8).

За класифікацією ECASS (the European Cooperative Acute Stroke Study) розрізняють 4 типи геморагічної трансформації: А — поодинокі петехії, В — зливні петехії без мас-ефекту, С — внутрішньомозкова гематома без значного мас-ефекту, становить менше ніж 30 % об'єму ішемії, D — внутрішньомозкова гематома зі значним мас-ефектом, займає понад 30 % об'єму ішемії.

Ми спостерігали клінічно незначущу геморагічну трансформацію типу В та С (рис. 9) у 4 випадках

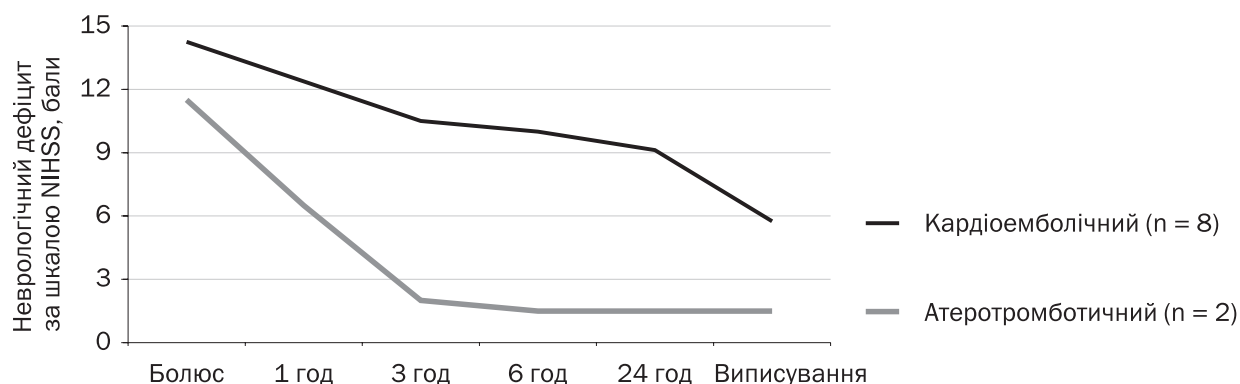


Рис. 6. Результат ТЛТ залежно від патогенетичного підтипу інсульту

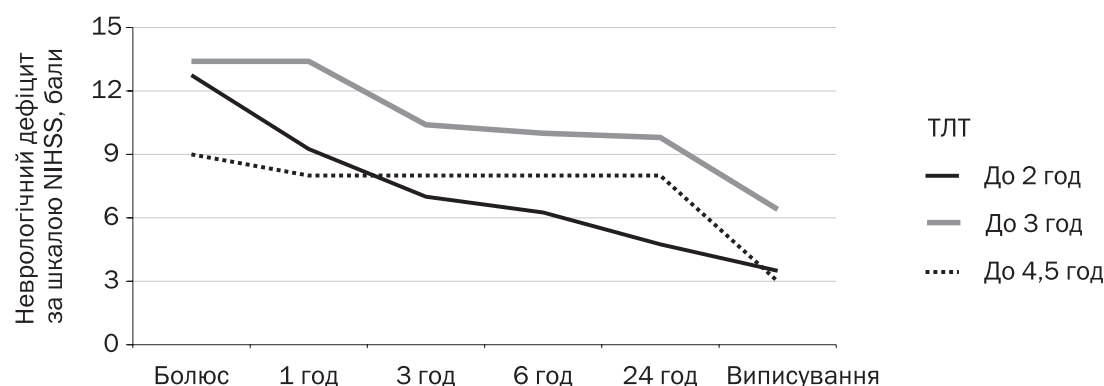
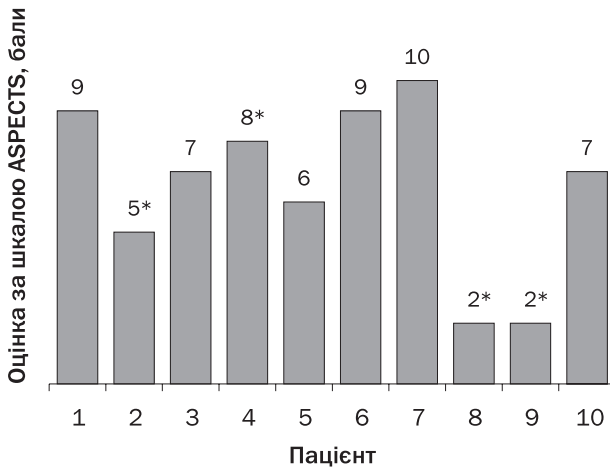


Рис. 7. Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS залежно від показника «симптом—голка»



* Клінічно незначуща геморагічна трансформація типу В та С

Рис. 8. Оцінка за шкалою ASPECTS у досліджуваних пацієнтів

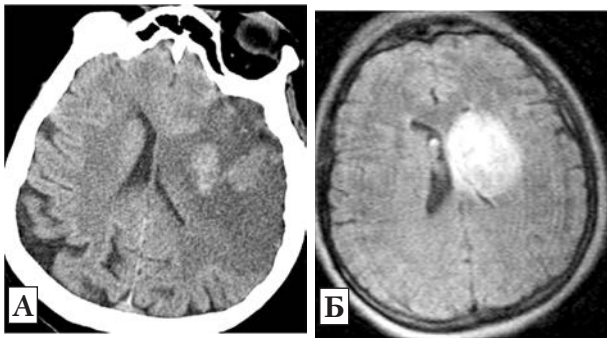


Рис. 9. Типи геморагічної трансформації за класифікацією ECASS: тип В (А), тип С (Б)

(позначені на рис. 8 зірочками), хоча сумарний бал 7 та нижче за шкалою ASPECTS мали 6 пацієнтів.

При певній організаційній готовності нашого центру до проведення ТЛТ протягом кількох років ми не мали значної кількості пацієнтів, які б відповідали часовим критеріям. Через «особливості» організації надання першої медичної допомоги пацієнтам з ішемічним інсультом (відсутність зворотнього зв'язку бригад ШМД з центрами, де проводиться тромболізис, недотримання бригадами ШМД протоколів надання першої медичної допомоги хворим на гострий ішемічний інсульт — невірне введення препаратів для зниження артеріального тиску) ми втрачаємо таку перевагу маленького міста, як швидкість доправлення хворих у стаціонар. Більшість пацієнтів із зазначеною патологією потрапляють в ОКЦНН наприкінці першої доби чи на другу добу від початку захворювання. Світові показники доправлення пацієнтів у межах терапевтичного вікна також далекі від ідеальних — 1/4 випадків ішемічних інсультів у пацієнтів, котрі потрапляють до стаціонару [8]. Не вдається налагодити співпрацю зі службою швидкої

медичної допомоги, немає телефонного контакту з черговими бригадами, незважаючи на регулярні зустрічі з ними. Ефективність таких зустрічей з працівниками невідкладної допомоги для запобігання розбіжності у діагнозах лікаря швидкої медичної допомоги та лікарів стаціонару доведено у клінічних дослідженнях (D. Bercezki та співавт., 2003).

Зрозуміло, що дані, отримані у 10 пацієнтів, не можуть бути статистично значущими, але встановлення статистичної значущості не було нашим завданням.

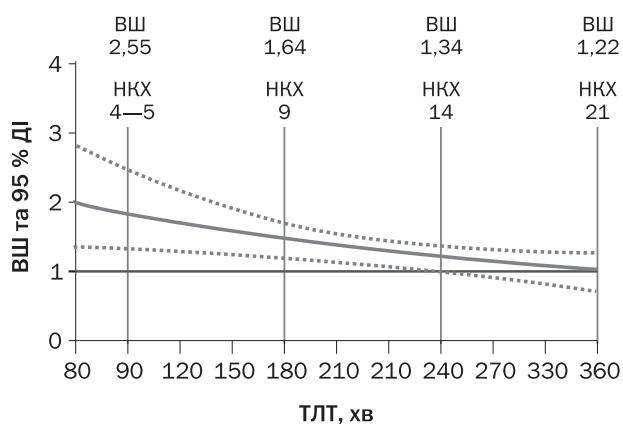
Усі 10 процедур тромболізу проведено у межах терапевтичного вікна, що забезпечило добрі віддалені результати: через 3 міс після ішемічного інсульту оцінка за шкалою Ренкіна становила 1—2 у половини пролікованих пацієнтів.

Тромболізис поліпшує наслідок, а не запобігає формуванню вогнища інфаркту мозку — в усіх 10 випадках на контрольних КТ/МРТ були наявні ішемічні зміни.

У більшості наших пацієнтів ТЛТ проведено при кардіоеMBOLІЧНОМУ підтипі ішемічного інсульту. Цей підтип характеризується блискавичним початком, коли легко визначити час появи перших симптомів як лікарям швидкої медичної допомоги, так і власне пацієнтові та його рідним. Це в разі скорочує тривалість періоду до госпіталізації в стаціонар у межах терапевтичного вікна. З іншого боку, при атеротромботичному підтипі спостерігали кращий регрес неврологічного дефіциту. Це може бути пов'язано з тим, що при атеротромбозі ми маємо справу зі свіжим тромбом, який легко піддається лізису, а при кардіоеMBOLІІ це може бути старий сформований ембол.

Також ми спостерігали кращий ефект від ТЛТ при проведенні її впродовж перших 2 год від початку інсульту, навіть у пацієнтів з тяжким неврологічним дефіцитом. Часовий критерій можна вважати одним з найважливіших для визначення показань для ТЛТ. Припускаємо, що при ранніх строках правильним є рішення на користь проведення ТЛТ, незважаючи на наявність у пацієнта деяких протипоказань (похилий вік, гіперглікемія, низький бал за шкалою ASPECTS, оцінка за NIHSS понад 20 балів). Це дасть змогу збільшити частку пацієнтів з ішемічним інсультом, які б підлягали ТЛТ. Саме тому освітня робота серед населення та вдосконалення співпраці служби швидкої медичної допомоги зі стаціонаром має бути пріоритетом.

Ланцюг подій при гострому ішемічному інсульті починається з розпізнавання його симптомів. Практика свідчить, що обізнаність населення щодо чинників ризику і «тривожних ознак» інсульту залишається на низькому рівні як в Україні, так і в країнах ЄС. У 81 % пацієнтів, госпіталізованих з інсультом, наявні відомі їм, але некориговані чинники ризику, близько 29 % мали попередній інсульт або транзиторну ішемічну атаку, 57 % мають високий АТ (Британська асоціація інсульту, 2013).



ВШ — відношення шансів, ДІ — довірчий інтервал, НКХ — необхідна кількість хворих.

Рис. 10. Кількість хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення оцінки за шкалою Ренкіна 0–1 згідно з тривалістю періоду до початку ТЛТ (144 хв — середнє значення показника «симптом—голка» у наших випадках)

Необхідно вдосконалити просвітницьку роботу серед населення щодо ідентифікації ранніх ознак інсульту самими пацієнтами чи їх родичами. Навесні 2013 р. Американська асоціація інсульту впровадила освітню методику, яка використовує акронім FAST (де Face — перекіс обличчя, Arm — слабкість у руці, Speech — утруднення мови, Time — час негайно викликати швидку медичну допомогу), щоб навчити населення раннім ознакам інсульту та невідкладності виклику швидкої допомоги.

На відміну від коронарної ТЛТ, критеріями ефективності якої є рівень тропоніну, дані ЕКГ, у пацієнтів з ішемічним інсультом критерії ефективності ТЛТ нечіткі (зменшення балів за шкалою NIHSS, динаміка оцінки за шкалою Ренкіна через 3 міс, відсутність симптомного крововиливу, зменшення смертності). Їх виявилось достатньо для підтвердження ефективності альтеплази у клінічних випробуваннях. На практиці ж складно передбачити кінцевий результат ТЛТ, цей показник дуже індивідуальний.

Щоб досягти доброго результату (за модифікованою шкалою Ренкіна 1–2, тобто повна незалежність/незначна залежність від сторонньої допомоги) після ТЛТ, необхідно провести тромболізис 9 хворим у часовому інтервалі 180 хв [13] (рис. 10).

Висновки

Організація ТЛТ у межах одного закладу — нескладне завдання, яке потребує зацікавленості та регулярного навчання персоналу за сприяння адміністрації закладу. Складніше створити мережу інсультних блоків та повноцінних мультидисциплінарних команд. На різних етапах надання медичної допомоги хворим з ішемічним інсультом передбачає:

I. Систематичну освітню роботу серед населення: профілактика та корекція чинників ризику розвитку цереброваскулярних захворювань лікарями первинної ланки, досягнення достатнього рівня комплаєнсу з пацієнтом, соціальна реклама на телебаченні та в інших засобах масової інформації, трансляція навчальних відеороликів за типом акроніму FAST у місцях масового скупчення людей (супермаркет, громадський транспорт тощо).

На жаль, уся просвітницька робота зводиться нанівець при неготовності медичних закладів надавати адекватну допомогу. Потрібна науково обґрунтована реорганізація медичної допомоги.

II. Реорганізацію служби:

- на догоспітальному етапі: співпраця стаціонарів зі службою швидкої медичної допомоги (телефонний дзвінок);

- на етапі стаціонару: створення спеціалізованих інсультних блоків, а не відділень реанімації; надання «зеленого коридору» — пріоритетності на етапі обстеження в стаціонарі, цілодобове лабораторне забезпечення та КТ;

- створення системи реабілітації, яка здійснюється мультидисциплінарною командою, починаючи з інсультного блоку з продовженням у відділенні нейрореабілітації.

Основний критерій — час, а правильність відбору пацієнта (оцінка ризиків та потенційної користі у кожному випадку) — це запорука успішної ТЛТ.

Література

1. Гайдаєв Ю.О., Корнацький В.М. Державні цільові програми покращання здоров'я народу. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. — 208 с.
2. Зозуля І.С., Зозуля А.І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 5.
3. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: Аналітично-статистичний посібник. — К., 165 с.
4. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 03.08.2012 р.
5. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Системний тромболізис при ішемічному інсульті (екстрена, вторинна (спеціалізована) медична допомога): Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 03.08.2012 р.
6. Adamson J., Beswick A., Ebrahim, S. Stroke and disability // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 2004. — Vol. 13, N 4. — P. 171–177.
7. AHA/ASA Guideline 2013. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke // Stroke. — 2013. — 44. — P. 870–947.

8. David T., Revves M., Hamandes A., Xin Zhao. Times from symptom onset to hospital arrival in the get with Guidelines // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43.
9. Diener H. C. et al. European stroke prevention study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke // *J. Neurol. Sci.* — 1996. — Vol. 143.
10. Donnan G. A., Fisher M., Madeod M., Davis S. M. Stroke British Geriatrics Society. Human and economic burden of stroke // *Age and Ageing*. — 2009. — Vol. 38. — P. 4—5.
11. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke. — 4th ed. — London: Royal College of Physicians, 2012.
12. Jigneshkumar G., Starkman S., Ovbiagele B. et al. Assessment and improvement of figures to visually convey benefit and risk of stroke // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41. — P. 300—306.
13. Lees K.R., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375. — P. 1695—1703.
14. Montagu A., Reckless I.P., Buchan A. M. Stroke: management and prevention // *Medicine*. — 2012. — N 9. — P. 490—499.
15. Mukherjee D., Chirag P.G. Epidemiology and the global burden of stroke // *World Neurosurg.* — 2011. — Vol. 76. — P. S85-S90.
16. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2012 Update: A report from the American Heart Association // *Circulation*. — 2012. — Vol. 125. — P. e2-e220.
17. Rosamond W. D. et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30. — P. 736—743.
18. Rothwell P.M. et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study) // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 1925—1933.
19. Seshadri S. et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 345—350.
20. Strong K., Mathers C., Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world // *Lancet Neurol.* — 2007. — N 6. — P. 182—187.
21. The Top Ten Causes of Death- Fact Sheet N 310. — Geneva, World Health Organization, 2011.
22. The World Health Report 2002: Reducing risk, promoting healthy life. — Geneva, World Health Organization, 2003.
23. Truelsen T., Piechowski-Jozwiak B., Bonita R. et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data // *European Journal of Neurology*. — 2006. — Vol. 13. — P. 581—598.
24. Warren K., Wirtz V., Stolk P., Duthey B. Priority medicines for Europe and the World Update 2013. — WHO Library Cataloguing-in-publication Data
25. Woo D. et al. Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: a population-based study // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30. — P. 2517—2222.
26. Zahid Z., Thompson R., Mistri A. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: an update // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* — 2011. — N 2 (2). — P. 119—131.

А. С. БОБРОВНИК, Э. И. ЦЁМА, М. М. ДОВГАНИЧ,
Е. О. КАРПИНСКАЯ, Т. А. СТУДЕНЯК

Областной клинический центр нейрохирургии и неврологии, Ужгород

Опыт проведения тромболитической терапии при ишемическом инсульте: анализ первых 10 случаев

Тромболитическая терапия ишемического инсульта уже давно является рутинным методом лечения в развитых странах. К сожалению, в Украине тромболитическая терапия остается методом, который редко применяют в острый период лечения данной нозологии. Приведен опыт использования тромболитической терапии в областном клиническом центре нейрохирургии и неврологии (Ужгород) у пациентов с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия, реперфузия, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США, инсультный блок.

O. S. BOBROVNYK, E. I. TSOMA, M. M. DOVHANYCH,
K. O. KARPINSKA, T. O. STUDENYAK

Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod

The experience of thrombolysis procedure in ischemic stroke: an analysis of the first 10 cases

Thrombolysis is a routine method of acute ischemic stroke treatment in developed countries. Unfortunately, thrombolysis in Ukraine is still technique that is rarely used in ischemic stroke. The experience of thrombolytic therapy application in Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology (Uzhhorod) in patients with ischemic stroke is presented.

Key words: ischemic stroke, thrombolytic therapy, reperfusion, recombinant tissue plasminogen activator, computed tomography, magnetic resonance imaging, National Institute of Health Stroke Scale, stroke unit.



В. М. ЖДАНОВА

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

Відновне лікування нейроофтальмологічних порушень у хворих з артеріовенозними сполученнями кавернозного синуса головного мозку в ранній післяопераційний період

Мета — вивчити динаміку нейроофтальмологічних порушень та розробити комплекс їх відновного лікування в ранній післяопераційний період у хворих з артеріовенозними сполученнями кавернозного синуса головного мозку.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати лікування 172 хворих (89 пацієнтів з каротидно-кавернозними сполученнями, 83 — з дуральними артеріовенозними сполученнями), які мали нейроофтальмологічні порушення. Всім хворим проведено неврологічне та офтальмологічне обстеження, клініко-інструментальну діагностику.

Результати. Нейроофтальмологічні порушення найчастіше (у 97 (56,4%) хворих) були представлені поєднаною дисфункцією III, IV і VI черепних нервів (ЧН), рідше — ізольованою дисфункцією III (у 31 (18,0%) хворих), VI (у 42 (24,4%)) і IV (у 2 (1,2%)) ЧН. Проаналізовано динаміку екзофтальму, внутрішньоочного тиску і тиску в центральній артерії сітківки, спонтанну пульсацію центральної вени сітківки. Встановлено, що в ранній післяопераційний період функції зору та окорухові порушення у хворих відновлювалися паралельно зі зниженням внутрішньоочного тиску. Запропоновано комплекс відновного лікування, який передбачає медикаментозне лікування, фізіотерапевтичні процедури, лікувальну фізкультуру. Внаслідок лікування окорухові порушення повністю регресували у 164 (95,3%) хворих.

Висновки. Хворим з артеріовенозними сполученнями кавернозного синуса головного мозку властиві певні нейроофтальмологічні порушення, які частково регресують після операції. Запропонований комплекс відновного лікування в ранній післяопераційний період є високоефективним, забезпечує відновлення порушених функцій, суттєво поліпшує якість життя хворих.

Ключові слова: артеріовенозні сполучення, кавернозний синус, головний мозок, ранній післяопераційний період, відновне лікування.

Артеріовенозні сполучення (АВС) — патологічні сполучення між артеріями мозку та венозними синусами твердої мозкової оболонки. Спільним патофізіологічним чинником при цій патології є наявність артеріовенозного шунта або фістули, яка формується в стінках кавернозного синуса (КС), поперечного або сигмоподібного. В КС спостерігаються такі нозологічні форми АВС, як прямі артеріо-

венозні фістули, або каротидно-кавернозні сполучення (ККС), та непрямі, або дуральні артеріовенозні мальформації (ДАВМ). Останні, на відміну від інших АВС, — не прирощені, а набуті й трапляються в 10—15% випадків внутрішньочерепних судинних мальформацій. ККС утворюються при прориві крові із внутрішньої сонної артерії (ВСА) в порожнину КС унаслідок травми або спонтанно при атеросклерозі чи артеріальній гіпертензії. Травматичні розриви зумовлені гідравлічним ударом крові по

© В. М. Жданова, 2015

стінці артерії або прямим механічним впливом (перелом основи черепа). Клінічну картину ККС уперше описав В. Travers у 1813 р., але патологія захворювання була не відома. Лише в 1856 р. Henry на секції у хворого з пульсацією екзофтальму виявив сполучення між ВСА та КС [4, 7, 12].

АВС КС призводять до порушення венозного відтоку з порожнини орбіти, що спричиняє екзофтальм, який пульсує, виражений набряк кон'юнктиви (хемоз), судинний шум над орбітою, нейроофтальмологічні порушення: окорухові порушення (ОРП) та зниження зору, інколи — до сліпоти [2, 8, 14]. На догоспітальному етапі за даними комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії неможливо визначити характер фістули. Єдиним методом верифікації діагнозу є контрастна пряма ангиографія з двобічним роздільним контрастуванням зовнішньої сонної артерії (ЗСА) та ВСА. На підставі цього розрізняють високошвидкісні (власне ККС) та низькошвидкісні (ДАВМ) сполучення в КС.

Лікування АВС КС — складна проблема, що пояснюється наявністю великої кількості анастомозів між менінгеальними гілками ЗСА та ВСА, а також КС, інколи — наявністю недоступних для емболізації аферентних судин. Пряме хірургічне втручання (інтракраніальний підхід до КС) — надзвичайно складне, асоційоване з високим ризиком ускладнень. Перев'язка привідних судин на шії — малоефективний метод. Найпоширенішим методом є емболізація артеріальних джерел кровопостачання сполучення різними матеріалами. Запропоновані методики трансвенозної оклюзії та електротромбозу КС не отримали широкого застосування [1, 3, 6, 9, 11, 13, 16, 17]. Пріоритет у лікуванні ККС відокремлюваним балоном-катетером належить Ф. А. Сербіненку, який не лише розробив цю методику, а і впровадив її в практичну медицину. Першим в Україні ендovasкулярну операцію на судинах головного мозку виконав В. І. Щеглов [5]. В Інституті нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України використовують усі сучасні методи лікування АВС КС за допомогою як балонів-катетерів, так і клейких сумішей, спіралей тощо.

Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та хірургічному лікуванні патології судин головного мозку, мало вивченими залишаються питання відновного лікування хворих з АВС КС. У деяких пацієнтів у післяопераційний період зберігаються нейроофтальмологічні порушення [8, 10, 15, 18].

Мета роботи — вивчити динаміку нейроофтальмологічних порушень та розробити комплекс їх відновного лікування в ранній післяопераційний період у хворих з АВС КС головного мозку.

Матеріали і методи

Проаналізовано результати обстеження та лікування в Інституті нейрохірургії в період з 2002 до 2014 р. 172 хворих (103 чоловіків і 69 жінок) віком від 18 до 72 років (середній вік — $(41,0 \pm 2,6)$ року).

ККС виявлено у 89 пацієнтів, ДАВМ — у 83. Травматичні ККС діагностовано у 68 хворих, найчастіше — у чоловіків віком 18—42 роки (47 пацієнтів), спонтанні — у 21 хворого, найчастіше — у жінок середнього та похилого віку (18). ДАВМ виявлено у 59 жінок та 24 чоловіків середнього віку.

Клініко-інструментальна діагностика передбачала неврологічне обстеження, ангиографію судин головного мозку до та після операції, нейроофтальмологічне обстеження (візометрію, офтальмоскопію, екзофтальмометрію, периметрію, офтальмодинамометрію). Для об'єктивізації ОРП проводили динамічний контроль та визначали кут косоокості за методом Гіршберга, рухливість очного яблука — за методом С. С. Головіна.

Транскраніально прооперовано 8 хворих з ККС, ендovasкулярно — 81 (із застосуванням балонкатетерної техніки — 80, емболізацію спіралями виконано 1 хворому). Реконструктивні операції проведено 83, деконструктивні — 6 пацієнтам. Деконструктивні втручання (оклюзія ВСА балоном на рівні ККС) виконано хворим з вираженим шунтуванням крові та наявністю широкого ККС після попереднього проведення функціональних проб. Ендovasкулярну емболізацію клейкими неадгезивними композиціями трансартеріальним доступом виконано 74 хворим з ДАВМ, ендovasкулярну операцію трансвенозним доступом з емболізацією спіралями синусів головного мозку — 9 пацієнтам.

Результати та обговорення

ОРП у хворих з травматичними ККС найчастіше спостерігали на боці травми, у 6 хворих — на протилежному боці травми, у 2 — з обох боків, праворуч — у 53 хворих, ліворуч — у 36. ОРП виникли відразу після травми і були спричинені безпосереднім впливом травматичного агента у 21 хворого, протягом першого місяця — у 60, у строки до 2 міс — у 8. Найчастіше травматичні ККС утворювалися при травмі лобної та скроневої частки (у 72 пацієнтів). За відсутності пошкодження кісток черепа чинником, який спричинив формування патологічного сполучення, був гемодинамічний удар та зміна тиску в печеристій пазусі під час травми, що зумовило контузію стінки ВСА, розрив її внутрішньої оболонки та утворення дефекту. У 31 хворого з ДАВМ ОРП виникли справа у 36 хворих, зліва — у 47.

ОРП найчастіше спостерігали у вигляді поєднаної дисфункції III, IV і VI черепних нервів (ЧН) — у 97 (56,4%) хворих. У 31 (18,0%) пацієнта була ізольована дисфункція III ЧН, у 42 (24,4%) — VI ЧН, у 2 (1,2%) з ДАВМ — IV ЧН (таблиця). ОРП були різного ступеня вираженості: від плегії окорухових м'язів (107 хворих) до парезу середньої тяжкості (65). У останніх хворих обсяг рухів очного яблука у вертикальній та горизонтальній площині не перевищував 5—15°. В нормі рухливість очного яблука від умовної середньої лінії догори становить 37°, донизу — 53°, всередину — 46°, назовні — 43° [2].

Т а б л и ц я
Кількість хворих з дисфункцією ЧН

Дисфункція ЧН	Хворі з ККС	Хворі з ДАВМ	Усього
III, IV, VI	58	39	97 (56,4%)
III	13	18	31 (18,0%)
IV	—	2	2 (1,2%)
VI	18	24	42 (24,4%)
Усього	89	83	172 (100%)

Усім хворим проводили екзофтальмометрію. Різниця у вистоянні очних яблук у пацієнтів з ККС до операції була в межах 2—10 мм: у 45 — 3—5 мм, у 79 — 5—7 мм, у 34 — 7—10 мм. У пацієнтів зі спонтанним ККС різниця у вистоянні очних яблук була меншою і не перевищувала 2—5 мм. Під час вивчення внутрішньоочного тиску виявлено його підвищення в очних яблуках на боці патологічного процесу. У пацієнтів з травматичним ККС різниця становила від 3 до 19 мм рт. ст. У хворих зі спонтанним ККС вона була меншою — від 3 до 9 мм рт. ст. Лише в 2 пацієнтів з травмою спостерігали однакове підвищення внутрішньоочного тиску в обох очних яблуках на 31—32 мм рт. ст. У хворих з ДАВМ різниця між внутрішньоочним тиском на боці патологічного сполучення та на контралатеральному боці становила від 3 до 15 мм рт. ст.

Спонтанну пульсацію центральної вени сітківки спостерігали не в усіх хворих, у більшості (108) з них її не було з обох боків. У 64 хворих спонтанної венозної пульсації не було лише на боці патологічного сполучення. Тиск у центральній артерії сітківки зазвичай був зниженим на боці патологічного сполучення у пацієнтів обох груп (146). У 21 хворого тиск був нормальним, а у 5 хворих зі спонтанним ККС — підвищеним.

У більшості пацієнтів з АВС КС функції зору (гостраота зору, поле зору) були нормальними. У 5 хворих з травматичним ККС спостерігали відсутність зору на боці травми, що свідчило про пошкодження зорового нерва в зоровому каналі. На очному дні у більшості хворих було виражене венозне повнокрів'я, у 16 хворих з травматичним ККС — набряк зорового нерва. Функції зору змінювалися в тих випадках, коли з ККС виникало травматичне ураження зорового нерва в глибині очної ямки або внаслідок підвищення внутрішньоочного тиску, що супроводжувалося набряком рогівки та зниженням її прозорості. У хворих зі спонтанними ККС та ДАВМ застій на очному дні не був вираженим. Травматичні ККС були причиною значних ОРП і нейроофтальмологічних розладів. Значно менше ці симптоми були виражені у хворих зі спонтанним ККС.

Клінічні вияви ККС та ДАВФ у КС схожі за патогенезом і зумовлені порушеннями венозного кровообігу в орбіті внаслідок дренажування КС у вени орбіти. Проте різниця в об'ємі шунтування крові

крізь фістулу зумовлює деякі особливості клінічних виявів і перебігу захворювання. ККС найчастіше були наслідком травми голови та шиї і значно рідше розвивалися спонтанно на відміну від ДАВМ КС, при яких етіологічні чинники мали протилежне співвідношення. У патогенезі ОРП відіграють роль кілька чинників. Великого навантаження зазнають вени, особливо очноямкові, а також вени водопроводу великого мозку, базальні та конвекситальні вени Троляра і Лаббе. Не маючи клапанів та міцної стінки, вони розширюються і стоншуються, діаметр очноямкових вен становить 10—15 мм. Широкопетлисто звиваючись, вони виштовхують око з очної ямки і передають йому пульсацію. Ретробульбарна клітковина та екстраокулярні м'язи гіпотрофуються. Вздовж зовнішньої стінки КС проходять III, IV і VI ЧН, корінці їх розділені сполучною тканиною та вкриті оболонками. Найчастіше ураження VI ЧН зумовлене не лише тоншою його оболонкою, а й внутрішнім розташуванням та тіснішим контактом з латеральною стінкою ВСА в КС. Отже, ОРП можуть виникати як унаслідок здавлення корінців III, IV, VI ЧН розширеними венами верхньої очної щілини та очної ямки, так і в результаті підвищення тиску в КС та зниження тиску в судинах, які кровопостачають корінці ЧН. Набряк тканин очної ямки, зокрема окорухових м'язів, також є одним із чинників ОРП. Можливе пошкодження корінців III, IV і VI ЧН під час травми основи черепа [9, 12, 13].

Оперативне втручання сприяло регресу деяких симптомів АВС КС безпосередньо після операції. Насамперед зникали пульсація очного яблука та шум у голові, екзофтальм, набряк кон'юнктиви (хемоз), пізніше (за кілька днів) порушення, пов'язані з набряком окорухових м'язів. Спостерігали повільний регрес ОРП (рис. 1—3). Через 7—10 діб після операції повне відновлення ОРП відзначено у 26 (15,1%) пацієнтів: у 9 — з ККС, у 12 — з травматичними ККС, у 7 — з ДАВМ. Аналізуючи історії хвороби, звернули увагу, що ці хворі були прооперовані не пізніше ніж через 7—14 діб з моменту виникнення симптоматики.

У 146 хворих після операції дисфункція III, IV і VI ЧН зберігалася, що зумовило необхідність проведення курсу відновного лікування. Оскільки ОРП супроводжувалися обтяжливим для хворих двоїнням, нудотою, хиткістю, головним болем, це значно погіршувало якість їх життя. Лікування хворих було комплексним — із застосуванням медикаментозної терапії та фізіотерапевтичних методів. У відновний період у хворих з АВС КС важливими принципами лікування є систематичність та послідовність. Потрібно підтримувати функції III, IV і VI ЧН в активно-регенераторному стані, тому необхідно призначати не лише медикаментозну терапію, а й фізіотерапевтичні процедури. З огляду на складні механізми патогенезу ОРП та особливості перебігу захворювання у конкретного пацієнта, наявність супутніх соматичних захворювань, призначали ін-

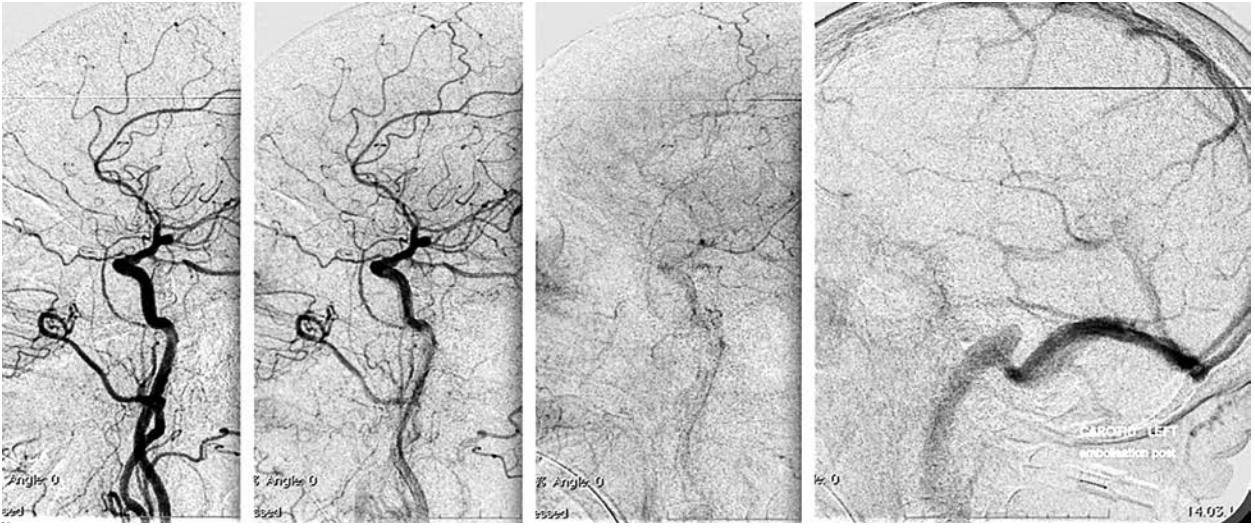


Рис. 1. Ангіограми після операції хворого Л., 64 роки, зі спонтанним ККС

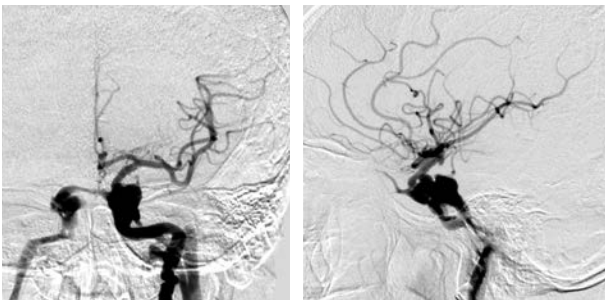


Рис. 2. Ангіограми до операції хворого Л., 64 роки, зі спонтанним ККС

дивідуально підібрані схеми медикаментозного лікування. Коротким курсом (2—3 доби) застосовували сечогінні препарати. Призначали препарати, які поліпшують венозний кровообіг (венотоніки), протягом 3—4 тижнів, а також антихолінестеразні препарати, вітаміни групи В, застосовували біостимулятори, антиоксиданти.

Комплекс фізіотерапевтичних методів передбачав дарсонвалізацію шийно-комірцевої ділянки, масаж, ультразвукову (УЗ) терапію на проекцію окорухових м'язів, нейром'язову електростимуляцію окорухових м'язів та спеціальні комплекси лікувальної фізкультури. Дарсонвалізацію шийно-комірцевої ділянки проводили в дозуванні середнього розряду протягом 10 хв, дарсонвалізацію ділянки очної ямки — в дозуванні «тихого» розряду тривалістю 5—6 хв. Хворим виконували легкий масаж шийно-комірцевої зони тривалістю 10 хв та волосяної частини голови тривалістю 5 хв. Перші 2—3 процедури — в щадному режимі, звертаючи увагу на самопочуття хворого, поступово доводячи тривалість процедури до рекомендованої. УЗ-терапію призначали потужністю 0,05—0,2 Вт/см² в імпульсному режимі з тривалістю імпульсу 2 мс на проекцію окорухових м'язів протягом 10 хв за лабільною методикою. Через 30—40 хв після

УЗ-терапії здійснювали нейром'язову електростимуляцію окорухових м'язів та м'яза-підйимача верхньої повіки за допомогою точкового електрода. Комплексне медикаментозне та фізіотерапевтичне лікування проводили протягом 2—3 тиж.

Після курсу відновного лікування виявлено, що функції зору та ОРП відновлювалися паралельно зі зниженням внутрішньоочного тиску. Екзофтальм регресував у 38 хворих з ДАВМ протягом 5—7 діб. У 42 хворих з травматичним ККС екзофтальм розміром 3—5 мм зберігався протягом 3—4 міс. У 9 хворих зі спонтанним ККС асиметрію вистояння очних яблук спостерігали протягом 3—4 міс, зберігався екзофтальм розміром 2—3 мм. Внутрішньоочний тиск нормалізувався у 149 пацієнтів, у 13 — залишався підвищеним на 5—10 мм рт. ст. ще протягом 3—4 міс. Спонтанної пульсації в усіх хворих на боці ККС і ДАВМ у ранній післяопераційний період не було. Тиск у центральній артерії сітківки нормалізувався у 118 пацієнтів, у 44 (28 хворих з ККС та у 16 з АВМ) — залишався зниженим ще впродовж 3—4 міс.

Відновлення ОРП після першого курсу комплексного лікування спостерігали у 78 (53,4%) хворих: у 49 — з ККС та у 29 — з ДАВМ (рис. 4—6). ОРП регресували повільніше у хворих з вираженішим екзофтальмом та підвищеним внутрішньоочним тиском. У 53 пацієнтів зберігалася асиметрія вистояння очних яблук 5—10 мм і різниця внутрішньоочного тиску на боці патологічного сполучення та на контралатеральному боці 6—19 мм рт. ст.

Хворим зі стійкими ОРП проводили повторні 2—3 курси комплексного відновного лікування з інтервалом 2—3 міс, що дало змогу досягти повного регресу дисфункції ЧН ще у 60 пацієнтів. Таким чином, окорухові порушення повністю регресували у 164 (95,3%) хворих. У деяких хворих після відновлення рухливості очного яблука в повному обсязі протягом 10—14 діб зберігалася двоїння при крайніх відведеннях очного яблука. При поєднано-

му пошкодженні III, IV і VI ЧН краще та швидше відновлювалася функція III та IV ЧН.

У 8 (4,7 %) хворих, незважаючи на проведення повторних курсів лікування, повністю відновити рухливість очного яблука не вдалося. В 3 пацієнтів зберігалася часткова дисфункція III ЧН (у 2 з ККС, в 1 з ДАВМ), у 1 хворого з травматичним ККС — дисфункція IV ЧН, у 4 — часткова дисфункція VI ЧН (у 3 з ККС, в 1 з ДАВМ), такі порушення були у хворих, які мали ураження зорового (II) ЧН та амавроз.

Висновки

У хворих з АВС КС головного мозку характерними симптомами є ОРП, найчастіше — поєднана дисфункція III, IV і VI ЧН (56,2%), рідше — ізольована дисфункція VI (29,0%), III (13,6%) та IV (1,2%) ЧН, а також підвищення внутрішньоочного тиску, відсутність спонтанної венозної пульсації на очному дні, асиметрія вистояння очних яблук. Рідше трапляються є зниження тиску в центральній артерії сітківки, зміни очного дна та функцій зору.



Рис. 3. Фотографії хворого Л., 64 роки, зі спонтанним ККС до (А) та на 3-тю добу після (Б) операцій. Регрес двобічного птозу, екзофтальму та набряку кон'юнктиви (хемозу)



Рис. 4. Фотографії хворої К., 48 років, з ДАВМ на 3-тю добу після операцій (А) та після курсу відновного лікування (Б). Повне відновлення поєднаної дисфункції III, IV і VI ЧН



Рис. 5. Фотографії хворої Я., 23 роки, з тяжкою черепно-мозковою травмою, травмою м'яких тканин обличчя, розривом лівої нижньої повіки після операції з приводу травматичного ККС, ураження правого VI ЧН (А) та після курсу відновного лікування (Б). Повне відновлення функції правого VI ЧН



Рис. 6. Фотографії хворого У., 32 роки, з тяжкою черепно-мозковою травмою після операції з приводу травматичного ККС, часткового ураження правого III ЧН та лівого VI ЧН (А) та після курсу відновного лікування (Б). Повне відновлення функції правого III ЧН та лівого VI ЧН

Запорукою ефективного відновлення нейроофтальмологічних порушень у хворих з АВС КС головного мозку є повне оперативне роз'єднання артеріовенозної фістули.

Застосування в ранній післяопераційний період комплексу відновного лікування, який перед-

бачає медикаментозну терапію та фізіотерапевтичні методи, сприяє поліпшенню функціонального стану зорового аналізатора, відновленню нормальної рухливості очного яблука (у 95,3% хворих), зникненню косметичних вад, поліпшує якість життя пацієнтів.

Література

1. Бердиходжаев М. С. Каротидно-кавернозные фистулы. Эндovasкулярное лечение // Нейрохирургия и неврология Казахстана. — 2011. — № 4 (25). — С. 9—34.
2. Еднева Я. Н., Соколова О. Н. О зрительных функциях у больных с травматическими каротидно-кавернозными соустьями // Вопр. нейрохир. — 1991. — № 1. — С. 12—15.
3. Пятикоп В. А., Котляревский Ю. А., Сергисеко Ю. Г. та ін. Применение эндovasкулярных методик в лечении сосудистой патологии наружной сонной артерии // Эндovasкулярна нейрохирургия. — 2012. — № 3—4. — С. 18—23.
4. Хилько В. А., Зубков Ю. Н. Внутрисосудистая нейрохирургия. — Л.: Медицина, 1982. — 216 с.
5. Щеглов В. И. Эндovasкулярные вмешательства при нейрохирургической патологии // Всесоюз. съезд нейрохирургов. — М., 1976. — С. 558.
6. Щеглов Д. В., Загородний В. Н. Эндovasкулярное лечение каротидно-кавернозных соустьев (собственный опыт) // Эндovasкулярна нейрохирургия. — 2013. — № 2 (4). — С. 55—60.
7. Яковлев С. Б. Артерио-венозные фистулы головы и шеи. Клиника, ангиоархитектоника, эндovasкулярное лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 344 с.
8. Aihara N., Mase M., Yamada K. et al. Deterioration of ocular motor dysfunction after transvenous embolization of dural arteriovenous fistula involving the cavernous sinus // Acta Neurochir. (Wien). — 1999. — Vol. 141. — P. 707—710.
9. Chalouhi N., Dumont A. S., Tjoumakaris S. et al. The superior ophthalmic vein approach for the treatment of carotid-cavernous fistulas: a novel technique using Onyx // Neurosurg. Focus. — 2012. — Vol. 32 (5). — E.13.
10. Das S., Bendok B. R., Novakovic R. L. et al. Return of vision after transarterial coiling of a carotid cavernous sinus fistula: case report // Surg. Neurol. — 2006. — Vol. 66. — P. 82—85.
11. Elhammady M. S., Peterson E. C., Aziz-Sultan M. A. Onyx embolization of a carotid cavernous fistula via direct transorbital puncture // J. Neurosurg. — 2011. — Vol. 114 (1). — P. 129—132.
12. Explicative cases of controversial issues in neurosurgery / Ed. by Francesco Signorelli. — Croatia, 2012. — 318 p.
13. Gemmete J. J., Chaudhary N., Pandey A., Ansari S. Treatment of carotid cavernous fistulas // Curr. Treat. Options Neurol. — 2010. — Vol. 12 (1). — P. 43—53.
14. Imtiaz A. C., Sahar M. E., Waleed A. R., Thomas M. B. Carotid cavernous fistula: ophthalmological implications // J. Ophthalmol. — 2009. — Vol. 16 (2). — P. 57—63.
15. Ishijima K., Kashiwagi K., Nakano K. et al. Ocular manifestations and prognosis of secondary glaucoma in patients with carotid-cavernous fistula // Jpn. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 47. — P. 603—608.
16. Li J., Lan Z. G., Xie X. D. Traumatic carotid-cavernous fistulas treated with covered stents: experience of 12 cases // World Neurosurg. — 2010. — Vol. 73. — P. 514.
17. Seruga T. Endovascular treatment of a direct post-traumatic carotid-cavernous fistula with electrolytically detachable coils // Wien Klin. Wochenschr. — 2006. — Bd. 118, suppl. 2. — S. 80—84.
18. Stiebel-Kalish H., Setton A., Nimii Y. et al. Cavernous sinus dural arteriovenous malformations: patterns of venous drainage are related to clinical signs and symptoms // Ophthalmology. — 2002. — Vol. 109. — P. 1685—1691.

В. Н. ЖДАНОВА

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

Восстановительное лечение нейроофтальмологических нарушений у больных с артериовенозными соустьями кавернозного синуса головного мозга в ранний послеоперационный период

Цель — изучить динамику нейроофтальмологических нарушений и разработать комплекс их восстановительного лечения в ранний послеоперационный период у больных с артериовенозными соустьями кавернозного синуса головного мозга.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 172 больных (у 89 — с каротидно-кавернозными соустьями, у 83 — с дуральными артериовенозными соединениями) с нейроофтальмологическими нарушениями. Всем больным проведено неврологическое и офтальмологическое обследование, клинично-инструментальная диагностика.

Результаты. Нейроофтальмологические нарушения чаще всего (97 (56,4%) больных) были представлены в виде сочетанной дисфункции III, IV и VI черепных нервов (ЧН), реже — в виде изолированной дисфункции

III (31 (18,0%) больных), VI (42 (24,4%)) и IV (2 (1,2%) больных) ЧН. Проанализированы динамика экзофтальма, внутриглазного давления и давления в центральной артерии сетчатки, спонтанной пульсации центральной вены сетчатки. Установлено, что в ранний послеоперационный период функции зрения и глазодвигательные нарушения у больных восстанавливались параллельно со снижением внутриглазного давления. Предложен комплекс восстановительного лечения, предусматривающий медикаментозное лечение, физиотерапевтические процедуры, лечебную физкультуру. В результате лечения глазодвигательные нарушения полностью регрессировали у 164 (95,3%) больных.

Выводы. Больным с артериовенозными соустьями кавернозного синуса головного мозга свойственны определенные нейроофтальмологические нарушения, которые частично регрессируют после операции. Предложенный комплекс восстановительного лечения в ранний послеоперационный период является высокоэффективным, обеспечивает восстановление нарушенных функций, существенно улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова: артериовенозные соустья, кавернозный синус, головной мозг, ранний послеоперационный период, восстановительное лечение.

V. M. ZHDANOVA

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

Restorative treatment of patients experiencing neuroophthalmological disorders with arteriovenous fistula of the brain cavernous sinus in the early postoperative stage

Objective — to study the dynamics of neuroophthalmological disorders and to develop a complex of the therapeutic measures to restore disturbed functions of patients with arteriovenous fistula of the cavernous sinus of the brain in the early postoperative period.

Methods and subjects. The treatment results analysis of 172 patients (89 — carotid-cavernous fistula, 83 — dural arteriovenous connections) with neuro-ophthalmological disorders was performed. Neurological, ophthalmological examinations, clinical and instrumental diagnosis were carried out.

Results. Neuroophthalmological disorders are frequently observed in a co dysfunction III, IV, VI cranial nerves (CN) (97 (56.4%) patients) and isolated dysfunction III CN (31 (18%) patients) and VI CN (42 (24.4%) patients), isolated dysfunction IV CN (2 (1.2%) patients). The dynamics of exophthalmos, indicators of intraocular pressure and the pressure in the central retinal artery, spontaneous pulsation of the central retinal vein have been studied. It has been revealed that in the early postoperative period oculomotor disorders and eye functions restore simultaneously with a reduction in intraocular pressure. A complex restorative treatment that includes medication, physical medicine and physical therapy has been proposed. As a result, the treatment of oculomotor disorders completely regressed in 164 (95.3%) patients.

Conclusions. Neuroophthalmological violations are rather typical for patients with arteriovenous fistula cavernous sinus of the brain, but they regress after the surgery. The proposed complex of restorative treatment in the early postoperative period is highly effective: it provides restoration of disturbed functions and significantly improves the quality of the patients' lives.

Key words: arteriovenous fistula, cavernous sinus, brain, early postoperative period, restorative treatment.



А. А. ТИМОФЕЕВ, Е. П. ВЕСОВА, Е. В. ТКАЧЕНКО

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

К вопросу систематизации вторичных поражений структур системы тройничного нерва при патологии челюстно-лицевой области

Цель — предложить вариант систематизации для усовершенствования диагностики вторичных поражений структур тройничного нерва при патологии челюстно-лицевой области.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-параклиническое обследование 1100 пациентов с вторичным поражением структур системы тройничного нерва при патологии челюстно-лицевой области, которые находились под клиническим наблюдением и проходили лечение в Центре челюстно-лицевой хирургии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П. Л. Шупика. Возраст пациентов — от 18 до 75 лет. Проведены общеклиническое обследование, локальное обследование челюстно-лицевой области, рентгенография костей лицевого скелета и зубов, исследование болевой, температурной и тактильной чувствительности в зонах иннервации структур тройничного нерва. С помощью аппаратно-программного комплекса «ДИН-1» изучен ряд электрофизиологических показателей ветвей тройничного нерва в динамике лечения.

Результаты. Предложен вариант систематизации вторичных поражений структур системы тройничного нерва при патологии челюстно-лицевой области различного генеза с учетом этиологических и патогенетических факторов, локализации поражения и течения заболеваний.

Выводы. Предложенный вариант систематизации вторичных поражений структур системы тройничного нерва при патологии челюстно-лицевой области может быть использован как для усовершенствования диагностического процесса, так и для оптимизации лечебной тактики.

Ключевые слова: тройничный нерв, вторичные поражения, челюстно-лицевая патология, систематизация.

Челюстно-лицевая область — одна из наиболее частых локализаций хронических болевых синдромов, которые обусловлены поражением периферических нервов. При этом ведущее место в нейрогенной вовлеченности занимает тройничный нерв [1, 4, 5]. Проблема болевых синдромов, связанных с патологией тройничного нерва, несмотря на длительную историю их изучения и большое количество исследований, является актуальной из-за спорных вопросов как в диагностике, так и в лечеб-

ной тактике. Так, одна из наиболее сложных проблем в диагностике хронических болевых синдромов в челюстно-лицевой области — выяснение этиологических факторов и уточнение патогенетических взаимосвязей патологии в этой области и нейрогенных процессов. Дальнейшего изучения требуют патогенетические механизмы болевых феноменов. Это определяет необходимость комплексного подхода к исследованию вторичных поражений структур системы тройничного нерва при патологии челюстно-лицевой области, в котором должен быть предусмотрен анализ диагностической

© О. О. Тимофеев, О. П. Весова, О. В. Ткаченко, 2015

информации, полученной от ряда специалистов, в частности от стоматологов, неврологов, оториноларингологов и челюстно-лицевых хирургов.

Многие болевые феномены в челюстно-лицевой области, которые возникают, например, как осложнения заболеваний, а также после травм и оперативных вмешательств, не подвергаясь адекватной неврологической оценке, воспринимаются как клиническая симптоматика исключительно локального повреждения костно-надкостничных, одонтогенных или мягкотканых структур в этой области, что нередко приводит к недостаточным или неадекватным лечебным мероприятиям.

Именно болевые феномены в челюстно-лицевой области являются ведущими клиническими проявлениями в повседневной стоматологической практике. Как правило, одонтогенные боли при устранении причины, которая их вызвала, купируются. Однако в ряде случаев, несмотря на устранение одонтогенной причины, возникает вторичная патология в системе тройничного нерва, которая может реализоваться как в виде приступов классической тригеминальной невралгии, так и в виде хронического алгического феномена. При этом отличаются не только клинические проявления, которые зависят от ряда параметров, в том числе и от выраженности повреждения нерва, но и другие факторы заболевания, например, механизмы повреждения [2, 3, 6]. Вероятной причиной этого является индивидуальная предрасположенность к возникновению и клинической реализации патологии.

Известно, что челюстно-лицевая область характеризуется обильной иннервацией. После проведения оперативных вмешательств в данной области у пациентов возникают послеоперационные боли разной степени выраженности. При этом могут возникать нарушения чувствительности различной длительности. Как правило, послеоперационные боли устраняются при применении анальгетических препаратов. Однако встречаются случаи хронизации боли, которая становится упорной, длительной, торпидной к стандартной анальгетической терапии.

Таким образом, вопрос изучения причин и механизмов вторичных хронических алгий при патологии челюстно-лицевой области сохраняет свою актуальность.

Цель работы — предложить вариант систематизации для усовершенствования диагностики вторичных поражений структур тройничного нерва при патологии челюстно-лицевой области.

Материалы и методы

Проведено клиничко-параклиническое обследование 1100 пациентов с вторичным поражением структур системы тройничного нерва при патологии челюстно-лицевой области, которые прошли клиническое наблюдение и лечение в Центре челюстно-лицевой хирургии Национальной меди-

цинской академии последипломного образования им. П. Л. Шупика.

Комплекс обследования предусматривал: детальный сбор анамнеза и его анализ, общеклиническое обследование, локальное обследование челюстно-лицевой области (осмотр, пальпация, исследование болевой, тактильной и температурной чувствительности на лице в зонах ядерной иннервации и иннервации ветвей тройничного нерва). Проводили рентгенографическое исследование костей лицевого скелета. С помощью аппаратно-программного комплекса «ДИН-1» изучен ряд электрофизиологических показателей периферических ветвей тройничного нерва в динамике лечения.

Возраст пациентов составлял от 18 до 75 лет. При анализе возрастного аспекта с учетом рекомендаций ВОЗ по распределению на возрастные группы установлено, что пациентов молодого возраста было 65 %, среднего — 26 %, пожилого — 9 %. Среди пациентов преобладали мужчины — 57 %, причем во всех возрастных группах.

Распределение пациентов по локализации нейропатических проявлений в области верхней и нижней челюсти было схожим. Однако при локализации патологического процесса в районе верхней челюсти отмечена тенденция к большему количеству клинических проявлений в виде признаков неврита структур тройничного нерва, а при локализации в районе нижней челюсти — невралгии и неврита (невралго-неврита).

Контрольную группу наблюдения по показателям чувствительности и результатам обследования на аппаратно-программном комплексе «ДИН-1» составили 35 практически здоровых лиц.

Проведен анализ анамнестических данных, клинических проявлений и ряда патогенетических факторов, которые могли участвовать в хронизации боли при различной челюстно-лицевой патологии, на основании результатов которого разработан вариант систематизации вторичных поражений структур системы тройничного нерва при патологии челюстно-лицевой области.

Результаты и обсуждение

В процессе обработки полученной медицинской информации проведен анализ возможных этиологических и патогенетических факторов, которые принимают участие в реализации вторичной нейропатии тройничного нерва, в частности проведена дифференциальная диагностика неопухолевых и опухолевых поражений. Среди неопухолевых поражений челюстно-лицевой области у пациентов из обследованного контингента встречались: одонтогенные и неодонтогенные воспалительные заболевания челюстей, посттравматические, послеоперационные, постпломбировочные и постимплантационные процессы и осложнения, патология мягких тканей челюстно-лицевой области, сли-

зистых, слюнных желез, а также — анатомические аномальные предпосылки, в частности в виде сужений костных каналов, в которых проходят ветви тройничного нерва.

Среди неопухолевых поражений, которые возникали при одонтогенных воспалительных заболеваниях челюстей, диагностированы периодонтиты, периоститы, остеомиелиты, одонтогенная подкожная гранулема, гайморит и др., среди неодонтогенных — синуситы, артрит височно-нижнечелюстных суставов, нарушение конгруэнтности в этих суставах, неспецифические и специфические воспалительные заболевания челюстей. При травматических повреждениях челюстно-лицевой области встречались переломы верхней и нижней челюстей, переломы скулового комплекса, поражения окологлазничных мягких тканей в виде организованных гематом, посттравматических рубцов и др. Послеоперационные повреждения периферических ветвей тройничного нерва возникали после секвестрэктомии, гайморотомии, удаления ретенированных и дистопированных зубов, при костнопластических и реконструктивных операциях на костях лицевого скелета и т. д. Постпломбировочные повреждения нервов были связаны с травмой эндодонтическим инструментарием при лечении зубов, с компрессионным и токсическим воздействием пломбировочного материала при его выведении за верхушку корня зуба и др. Постимплантационные повреждения возникали вследствие сдавления гематомой, участком сместившейся кости или дентальным имплантатом, травмой хирургическим инструментом.

Вторичные нейропатические нарушения встречались также при опухолевых и опухолеподобных заболеваниях костей лица, одонтогенного аппарата, мягких тканей челюстно-лицевой области, слюнных желез. Опухолеподобные образования челюстей были в виде одонтогенных и неодонтогенных кист, эпупидов, остеодисплазий, гранулем и других патологий. Среди доброкачественных опухолей в челюстно-лицевой области встречались фибромы, остеомы, одонтомы, амелобластомы, цементомы, невриномы, а среди злокачественных опухолей — первичный внутрикостный рак, одонтогенный рак, злокачественная амелобластома, карциномы, развивающиеся из одонтогенного эпителия, включая карциномы, возникающие из одонтогенных кист, остеосаркомы, фибросаркомы, злокачественные невриномы и другие гистологические формы.

Среди причин нейропатий тройничного нерва, преимущественно в виде фактора *locus minoris*, встречается сужение костных образований, в которых проходят нервы, в частности — верхней глазничной щели, круглого отверстия и овального отверстия.

В зависимости от манифестации и развития клинической нейропатической симптоматики выделяют острые, подострые и хронические варианты.

По клинической симптоматике вторичных поражений ветвей тройничного нерва выделяют варианты клинических проявлений нейропатии в виде невралгии, неврита и формы невралго-неврита. Невралгии отражают раздражение сенсорных волокон и характеризуются пароксизмальными атаками интенсивной боли в зоне иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва. Невриты связаны со структурными изменениями интерстиция, миелиновой оболочки и осевых цилиндров и проявляются симптомами выпадения чувствительности в соответствующей зоне иннервации, а также двигательной и трофической дисфункцией. Сочетание клинической симптоматики невралгии и неврита ряд авторов предложили называть невралго-невритом, этот термин используется в специальной литературе.

В диагностическом процессе важным является топическое определение локализации поражения, то есть, какую зону иннервации каких ветвей тройничного нерва и конкретных нервов оно затрагивает. Выделяют повреждения глазничного нерва (*nervus ophthalmicus*), верхнечелюстного нерва (*n. maxillaries*), нижнечелюстного нерва (*n. mandibularis*) и их ветвей. Подобный подход представляется важным, поскольку уточнение зоны нарушенной иннервации оказывается полезным в определении структур челюстно-лицевой области, которые могли привести к патологическим изменениям.

Для оптимизации лечебной тактики следует учитывать сроки обращения больных за медицинской помощью после появления симптомов нейрогенного осложнения в виде вторичного поражения структур системы тройничного нерва, поскольку прогноз заболевания во многом зависит от своевременности назначения неврологического лечения. Мы изучили некоторые прогностические показатели связи благоприятного исхода адекватного лечения и сроков его начала после воздействия повреждающего фактора (травмы, операции, компрессии нерва пломбировочным материалом и т. д.) и появления первых симптомов нейрогенных осложнений. При начале неврологически обоснованного лечения в сроки до 10 дней благоприятный исход наблюдали у 90 % пациентов, в сроки от 11 до 30 дней — у 75 %, а при обращении через 1 мес и позднее благоприятные исходы случались намного реже и составляли меньше 50 %.

В случаях травматических воздействий (посттравматические или послеоперационные вторичные поражения ветвей тройничного нерва) следует стремиться установить степень повреждения нерва, а именно наличие ушиба (контузия), растяжения (с повреждением или без повреждения сосудистого пучка, который сопровождает нерв), неполного или полного разрыва нерва. Каждое из этих повреждений имеет свои клинико-диагностические и прогностические особенности, влияющие на выбор лечебной тактики. Поскольку эффектив-

ность и своевременность примененного лечения находится в прямой зависимости от его адекватности, необходима ранняя дифференциальная диагностика степени тяжести повреждения нерва.

Таким образом, для усовершенствования диагностического процесса, увеличения возможностей прогностической оценки и оптимизации выбора лечебной тактики предлагается вариант **систематизации вторичных поражений структур системы тройничного нерва при патологии челюстно-лицевой области**, в котором следует учитывать следующее:

- Этиологические и патогенетические факторы:
 - неопухолевые поражения: при одонтогенных воспалительных заболеваниях челюстей, при не-одонтогенных воспалительных заболеваниях челюстей, посттравматические, послеоперационные, после лечения зубов, в том числе постпломбирочные, постимплантационные, при сужении костных каналов, при патологии мягких тканей в челюстно-лицевой области, слюнных желез, слизистых оболочек;
 - опухолевые поражения: при доброкачественных опухолях, злокачественных опухолях, опухолеподобных образованиях.
- Вариант манифестации и развития клинических симптомов: острый, подострый, хронический.
- Вариант клинических проявлений (с учетом клинической симптоматики) процесса в виде невралгии, неврита, невралгии и неврита (невралго-неврит).
- Локализацию поражения: в соответствующей зоне иннервации ветвей тройничного нерва, а именно — глазничного, верхнечелюстного, нижнечелюстного нерва, их ветвей.
- Сроки обращения за медицинской помощью после появления первых неврологических симптомов: до 10 дней, на 11—30-й день, через 1 мес и позднее.
- При травматическом и операционном генезе: наличие повреждения нерва и его вариант в виде ушиба (контузии), растяжения (с сопутствующим повреждением сосуда и без такового), неполный разрыв (надрыв), полный разрыв.

По сути, при патологии челюстно-лицевой области происходит развитие вторичной нейропатии с отчетливой клинической картиной или без нее. Это зависит от ряда факторов, в частности от степени и механизма патологической вовлеченности структур системы тройничного нерва, уровня достаточности компенсаторных и адаптационных механизмов. По результатам анализа клинической симптоматики и ряда нейрофизиологических показателей при вторичных поражениях структур системы тройничного нерва более чем у тысячи пациентов с патологией челюстно-лицевой области установлена целесообразность выделения и учета в лечебно-диагностическом процессе дисфункцио-

нальной стадии (фазы) поражения нерва в виде так называемой фазы «раздражения» или фазы «выпадения» функции. Фазу раздражения клинически могут представлять нейропатические проявления в виде, например, одонтогенных или неодонтогенных алгий, гипералгезий, парестезий, невралгий, а фазу выпадения — невритические проявления в виде снижения или выпадения чувствительности, в частности гипалгезий, двигательных и трофических нарушений.

В фазе выпадения функции может быть этап, на котором имеются также клинические феномены фазы раздражения. В литературе встречается обозначение такой стадии, как невралго-неврит [5].

Вторичное нейропатическое поражение при патологии челюстно-лицевой области следует рассматривать как процесс, характеризующийся как общностью патогенетических механизмов, так и особенностями. Клинико-патогенетические особенности связаны с многочисленными факторами, в том числе с индивидуальной генетической предрасположенностью, а также с разными фазами (вероятно, и этапами) дисфункции в системе тройничного нерва. Причем, фазы дисфункции не являются статичными, возможен переход от одной фазы к другой.

Таким образом, проблема патогенетических взаимосвязей при развитии патологических проявлений поражений структур системы тройничного нерва, в первую очередь, в виде болевых феноменов, является сложной и неоднозначной.

Клиническая симптоматика патологии челюстно-лицевой области включает болевой феномен с разными сенсорными характеристиками, интенсивностью и длительностью. При этом выявление нарушений чувствительности в области лица может не являться облигатным. Появление вторичных по отношению к патологии челюстно-лицевой области нейрогенных проявлений в виде нарушения чувствительности, двигательных и трофических дисфункций свидетельствует уже о непосредственной реализации нарушенной функции структур системы тройничного нерва.

Выводы

На основании результатов комплексного обследования более чем тысячи пациентов с различной челюстно-лицевой патологией, сопровождающейся признаками поражения структур системы тройничного нерва, установлена клиническая целесообразность учета в диагностическом процессе предложенного клинико-патофизиологического подхода к систематизации упомянутых поражений.

Предлагаемый вариант систематизации может быть полезным как для диагностики при поражениях структур системы тройничного нерва, сопровождающих патологию челюстно-лицевой области, так и для более точной оценки степени повреждения нерва и оптимизации лечебных мероприятий.

Литература

1. Гречко В. Е., Синева Н. А. Двусторонние лицевые боли при поражении системы тройничного нерва (обзор) // Журн. невропатол. и психиатр. — 2005. — № 8. — С. 1411—1417.
2. Карлов В. А. Неврология тройничного нерва. — М.: Медицина, 1991. — 150 с.
3. Пузин М. Н. Нейростоматологические заболевания. — М.: Медицина, 1997. — 368 с.
4. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. — К.: Червона Рута-Турс, 2012. — 1048 с.
5. Трещинский А. И., Динабург А. Д. Неврологические синдромы при поражении тройничного нерва. — К.: Здоров'я, 1983. — 136 с.
6. Яворская Е. С. Болевые и парестетические синдромы челюстно-лицевой области. — К.: Наукова думка, 2000. — 86 с.

О. О. ТИМОФЕЄВ, О. П. ВЕСОВА, О. В. ТКАЧЕНКО

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

До питання систематизації вторинних уражень структур системи трійчастого нерва при патології щелепно-лицьової ділянки

Мета — запропонувати варіант систематизації для вдосконалення діагностики вторинних уражень структур трійчастого нерва при патології щелепно-лицьової ділянки.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 1100 пацієнтів із вторинними ураженнями структур системи трійчастого нерва при патології щелепно-лицьової ділянки, які проходили клінічне спостереження і лікування в Центрі щелепно-лицьової хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Вік пацієнтів — від 18 до 75 років. Проведено загальноклінічне обстеження, локальне обстеження щелепно-лицьової ділянки, рентгенографію кісток лицьового скелета та зубів, дослідження больової, температурної і тактильної чутливості в зонах іннервації структур трійчастого нерва. За допомогою апаратно-програмного комплексу «ДИН-1» вивчено низку електрофізіологічних показників гілок трійчастого нерва в динаміці лікування.

Результати. Запропоновано варіант систематизації вторинних уражень структур системи трійчастого нерва при патології щелепно-лицьової ділянки різного ґенезу з урахуванням етіологічних і патогенетичних чинників, локалізації ураження та перебігу захворювань.

Висновки. Запропонований варіант систематизації вторинних уражень структур системи трійчастого нерва при патології щелепно-лицьової ділянки може бути використаний як для вдосконалення діагностичного процесу, так і для оптимізації лікувальної тактики.

Ключові слова: трійчастий нерв, вторинні ураження, щелепно-лицьова патологія, систематизація.

О. О. TYMOFEYEV, O. P. VESOVA, O. V. TKACHENKO

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Health Ministry of Ukraine, Kyiv

Concerning systematization of trigeminal nerve system structures secondary affection at maxillofacial pathology

Objective — to propose a variant for systematizing the secondary affection of trigeminal nerve structures at maxillofacial pathology in order to refine on their diagnostics.

Methods and subjects. Being under the clinical observation at NMAPE Centre of Maxillofacial Surgery 1100 patients (aged 18—75 on average) with the secondary affection of the structures of trigeminal nerve system at maxillofacial pathology underwent complete clinical and paraclinical examinations. General clinical examinations, the maxillofacial area local examination, facial and dental bones roentgenography were carried out; the sensitivity to pain, temperature and touch sensibility in the innervation areas of trigeminal nerve structures was examined. When performing the treatment we applied the hardware-software integrated device DIN-1 to study a number of electrophysiological indices of the trigeminal nerve branches.

Results. We proposed a variant for systematizing the secondary affection of the structures of trigeminal nerve system at maxillofacial pathology of different genesis taking into account etiological and pathogenic agents, lesion site and the course of the disease.

Conclusions. The suggested variant for systematizing the secondary affection of the structures of trigeminal nerve system at maxillofacial pathology can be used both to improve the diagnostics and enhance the efficiency of therapeutic approach.

Key words: trigeminal nerve, secondary affection, maxillofacial pathology, systematization.



Н. М. БУЧАКЧИЙСКАЯ, И. В. МАРАМУХА,
В. И. МАРАМУХА

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования
МЗ Украины»

Роль мануальной терапии в лечении неврологических проявлений остеохондроза позвоночника

Освещены этапы становления мануальной терапии как науки и проблемы ее развития на современном этапе. Предложены возможные пути их преодоления. Описаны особенности школы мануальной терапии в ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Ключевые слова: мануальная терапия, остеохондроз позвоночника.

Лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника является актуальной проблемой неврологии вследствие высокой частоты как временной нетрудоспособности, так и инвалидизации пациентов этой нозологической группы (ежегодный показатель первичного выхода на инвалидность составляет 0,3 на 10 тыс. взрослого населения). Болевой вертебральный синдром из-за преимущественно хронически-рецидивирующего характера заболевания резко снижает качество жизни больных. Традиционное лечение требует назначения сложных комбинаций медикаментозных средств (нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов, анальгетиков, стероидных гормонов и др.), что усиливает аллергизацию организма и сопряжено со значительными экономическими затратами. Все это обосновывает актуальность поиска и внедрения эффективных и незатратных методов лечения неврологических проявлений остеохондроза позвоночного столба.

Наиболее пригодным методом лечения вертеброгенных больных, по нашему мнению, является мануальная терапия (МТ). Как метод лечения МТ известна с древних времен. Упоминания о лечении

руками болей в позвоночнике встречаются в трудах Гиппократ, Авиценны и пр. В 1874 г. была основана остеопатическая (от *osteo* — кость и *phathos* — болезнь) школа А. Still в США. На сегодняшний день в США насчитывается более 13 тыс. остеопатов. Практически во всех развитых странах Запада имеются ассоциации остеопатов, их готовят специальные высшие медицинские заведения. В 1895 г. организована школа хиропрактики (от *chiro* — рука, *practica* — деятельность) D. Palmer. В настоящее время в США работают около 25 тыс. хиропрактиков [8]. В работе остеопатов и хиропрактиков есть существенные различия. Остеопаты предпочитают работать «длинными рычагами», используя конечности, а хиропрактики — «короткими рычагами», используя преимущественно прямое воздействие на позвоночник, например директные манипуляции. Издаются специализированные международные журналы как в области остеопатии, так и хиропрактики, в которых публикуются результаты серьезных, в ряде случаев фундаментальных исследований в этой достаточно узкой области медицинской науки.

В СССР, а затем в постсоветских странах изучением проявлений заболеваний позвоночника и их лечением традиционно занимались врачи-невропатологи, в меньшей степени — ортопеды-травма-

© Н. М. Бучакчийська, І. В. Марамуха, В. І. Марамуха, 2015

тологи, нейрохирурги, специалисты по лечебной физкультуре и физиотерапевты. Примерно в 1980-е выделилась отдельная специальность — вертебрология. Врачи-вертебрологи занимаются лечением заболеваний позвоночника, прежде всего остеохондроза и его неврологических проявлений. Основным методом лечения, безусловно, является МТ.

Первый международный конгресс по МТ состоялся в 1958 г. в Швейцарии. С 1962 г. существует Международная федерация мануальной медицины [3, 6]. С 1970 г. курс МТ преподается на медицинском факультете в Париже, с 1973 г. — в Мюнстере, с 1974 г. — в Гамбурге. К середине 1980-х общества МТ были зарегистрированы в США, ФРГ, ГДР, Польше, Венгрии, ЧССР, Франции, Испании, Финляндии, Австралии, Норвегии, Австрии и других странах.

В 1985 г. опубликовано решение Президиума УМС МЗ СССР «О разработке и внедрении в клиническую практику метода мануальной рефлексотерапии». В 1987 г. Президиум УМС МЗ СССР, проанализировав ход выполнения этого решения, рекомендовал расширить подготовку врачей различных специальностей по освоению метода МТ в ряде институтов усовершенствования врачей, в том числе в Запорожском институте усовершенствования врачей. Кроме того, этим же решением было предусмотрено введение преподавания МТ студентам медицинских вузов, увеличение количества литературы по МТ, создание обучающих фильмов по данной тематике.

В 1987 г. издан приказ МЗ СССР № 330 «О широком внедрении метода мануальной терапии в практику лечебно-профилактических учреждений». В подготовке приказа непосредственное участие принимал коллектив кафедры нервных болезней Запорожского института усовершенствования врачей. В приказе утверждены показания и противопоказания к проведению МТ, до сих пор не потерявшие свою актуальность. Определено, врачи каких специальностей могли быть направлены на подготовку по освоению МТ. Прежде всего, это касалось врачей-невропатологов, ортопедов-травматологов, нейрохирургов и врачей ЛФК. Рекомендовано обеспечить в больницах и поликлиниках условия для работы врачей, практикующих методы МТ, и разработано положение о Всесоюзном организационно-методическом центре по МТ. В 1988 г. опубликован приказ МЗ СССР № 311 «Об утверждении расчетных норм времени на проведение процедур мануальной терапии и организации приемов больных врачами, владеющими методами мануальной терапии», в котором, помимо введения временных нормативов, предписывалось создание в составе крупных больниц и поликлиник кабинетов, в которых врачи, владеющие методом МТ, оказывали бы консультативную и лечебную помощь больным с упомянутой нозологией [2]. При работе над текстом приказа также были использованы научные разра-

ботки кафедры нервных болезней Запорожского института усовершенствования врачей. В 1989 г. состоялся 1-й Всесоюзный симпозиум по МТ. В 1990 г. организована Всесоюзная ассоциация мануальной медицины, ее почетным президентом избран профессор К. Левит (Чехия) [4].

В настоящее время широко известны и успешно развиваются школы МТ в странах ближнего и дальнего зарубежья. У каждой из них есть свои особенности и традиции. Выдающимися учеными, внесшими огромный вклад в становление и развитие МТ как науки, являются К. Левит, И. Дюрианова (Чехия), Р. Мэнь, М. Ж. Тейсандье, Б. Террье (Франция), Г. Мэйтланд (Великобритания), Я. Ю. Попелянский, В. П. Веселовский, В. С. Гойденко (Россия), Н. А. Красноярова (Казахстан), В. П. Губенко, В. И. Козьякин (Украина) и многие другие. У истоков создания отечественной школы МТ стояли профессора О. Г. Коган, А. А. Скоромец, А. В. Клименко, А. Б. Ситель, Г. А. Иваничев.

Кафедра нервных болезней ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», являясь пионером в использовании метода МТ не только в Украине, но и далеко за ее пределами, более 30 лет занимается разработкой эффективных кинезиотерапевтических комплексов для лечения больных с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника [5]. Основными методами лечения данной патологии являются кинезиотерапевтические, главная составляющая которых — МТ [7]. За эти годы пролечено около 30 тыс. больных, накоплен большой клинический опыт. Сотрудники кафедры владеют разными методами кинезиотерапии и практикуют МТ в течение десятков лет, опубликовав более 400 статей в ведущих специализированных научных изданиях в Украине и за рубежом, внедрив более 20 рационализаторских предложений. Запатентованы методы лечения с использованием МТ, издано 15 учебно-методических пособий, 3 информационных письма. Защищено 12 кандидатских и 2 докторские диссертации. Кафедра поддерживает тесные связи с ведущими украинскими и зарубежными специалистами. Врачи, обучавшиеся на кафедре нервных болезней, успешно практикуют в Украине, России, Белорусии, Казахстане, США, Израиле, Германии, Канаде и других странах. Сотрудниками кафедры дополнены и разработаны концепции и алгоритмы обследования и лечения больных с вертеброгенной патологией. Особенностью нашей школы является преимущественное использование «мягких» техник МТ, практически без манипуляций, с применением разных видов массажа, мышечных тракций, мобилизаций, постреципрокной и постизометрической релаксации мышц [1]. Принципиальным является безопасность используемого лечебного метода. С целью исключения ошибок и осложнений при использовании МТ всем без исключения больным перед началом ле-

чения обязательно проводятся общеклинические, нейроортопедические, электрофизиологические обследования, рентгеноспондилография, магнитно-резонансная томография. Благодаря созданным методикам МТ, удается добиться быстрого купирования болевого вертеброгенного синдрома, улучшения вертебродинамики, уменьшения сроков лечения.

Изменения в системе отечественного здравоохранения — тенденции в развитии семейной медицины, увеличение количества семейных врачей, также предполагают интенсивное развитие узкоспециализированной помощи населению, в частности развитие МТ, научных и практических аспектов ее использования. Необходимо внедрить в учебный процесс последипломного образования на кафедрах семейной медицины изучение как основ вертебологии, так и МТ. Мы имеем достаточный опыт обучения врачей общей практики. Использование методик МТ в ряде случаев позволяет быстро и эффективно купировать болевой вертебральный синдром. Учитывая малозатратность метода и сложную экономическую ситуацию в стране в настоящее время, предлагаемые методы лечения могут быть альтернативой медикаментозной терапии.

Все перечисленное выше позволяет утверждать о необходимости более широкого внедрения методов МТ практикующими врачами в лечение больных, страдающих остеохондрозом позвоночника. Авторы, ежедневно консультируя больных с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночного столба и занимаясь их лечением, из года в год наблюдают увеличение количества больных с данной нозологией, увеличение доли тяжелых клинических форм (компрессионные корешковые и корешковые сосудистые синдромы), омоложение возрастной группы пациентов. Достаточно часто мы наблюдаем больных в возрасте 18—20 лет с выраженным вертеброгенным боле-

вым синдромом (8—10 баллов по шкале ВАШ), лечение которых традиционными средствами — медикаментозными и физиотерапевтическими — было неэффективным или малозффективным по месту жительства. Ныне МТ является альтернативой нейрохирургическим методам лечения. В последние годы наметилось некоторое отставание в развитии МТ в Украине. Нет такой специальности, как мануальный терапевт или вертеболог, хотя за рубежом такие специальности существуют давно. Востребованность врачей этих специальностей не вызывает сомнений. Нет отечественных специализированных изданий, как в других странах («Мануальная терапия», «The Journal of Manual & Manipulative Therapy», «Manual Therapy» и др.). В Украине нет ассоциаций мануальных терапевтов и вертебологов. Наличие ассоциаций, вне всякого сомнения, создаст более благоприятные условия для развития как МТ, так и вертебологии. Исторически сложилось так, что украинские вузы на протяжении многих лет готовили лучших специалистов по МТ как в СССР, так и на постсоветском пространстве. Мы считаем недопустимым пренебрежение потенциалом отечественных специалистов. Для повышения качества помощи больным с вертеброгенными неврологическими синдромами на местах, особенно в амбулаторных условиях, должны функционировать кабинеты МТ. Желательно, чтобы в медицинском учреждении была возможность проведения магнитно-резонансной и компьютерной томографии позвоночного столба. МТ — это не просто процедура, а научно обоснованный лечебный процесс, требующий от специалиста высокого профессионального мастерства.

Данная статья носит дискуссионный характер. Авторы будут благодарны всем специалистам, использующим для лечения больных с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника метод МТ, которые выскажут свое мнение о затронутой проблеме.

Литература

1. Бучакчийская Н. М., Марамуха В. И. Мануальная терапия в лечении корешковых и рефлекторных синдромов поясничного остеохондроза в клинической вертеброневрологии // Сучасні аспекти практичної неврології. — Ялта, 2010. — С. 10—11.
2. Гойденко В. С., Тянь В. Н. Создание и развитие государственной научно-практической службы мануальной терапии в СССР и России // Мануальная терапия. — 2013. — № 3 (51). — С. 3—19.
3. Губенко В. П. Мануальная терапия в вертеброневрологии. — К.: Медицина, 2006. — 496 с.
4. Иваничев Г. Мануальная терапия: Руководство. Атлас. — Казань, 1997. — 448 с.
5. Клименко А. В., Ярковая С. В., Каленова И. В., Крикота Е. Н. Новые аспекты ведения больных с остеохондрозом // Междунар. неврол. журн. — 2008. — № 2. — С. 58—61.
6. Левит К., Захсе И., Янда В. Мануальная медицина. — М.: Медицина, 1993. — 512 с.
7. Скоромец А. А., Клименко А. В., Красняк О. В. Мануальная терапия при остеохондрозе и спондилоартрозе. — Л.: Алга-Фонд. — 187 с.
8. Яровий В. К. Клінічна мануальна медицина. — Вінниця: Нова Книга, 2008. — 320 с.

Н. М. БУЧАКЧИЙСЬКА, І. В. МАРАМУХА, В. І. МАРАМУХА
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Роль мануальної терапії в лікуванні неврологічних виявів остеохондрозу хребта

Висвітлено етапи становлення мануальної терапії як науки і проблеми її розвитку на сучасному етапі. Запропоновано можливі шляхи їх подолання. Описано особливості школи мануальної терапії у ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Ключові слова: мануальна терапія, остеохондроз хребта.

N. M. BUCHAKCHIYSKA, I. V. MARAMUKHA, V. I. MARAMUKHA
SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Post-Graduate Education of Health Ministry of Ukraine»

Role of manual therapy in the treatment of neurological manifestations of osteochondrosis

The article presents the stages of manual therapy formation as a science and problems of its development at the present stage. Possible ways to overcome manual therapy problems development are outlined. The features of manual therapy school at SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Post-Graduate Education of Health Ministry of Ukraine» are described.

Key words: manual therapy, spinal osteochondrosis.



С. Г. БУРЧИНСКИЙ

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

Нейропротекция при цереброваскулярной патологии: нейрональные и системные аспекты

Статья посвящена теме нейропротекции при лечении пациентов с цереброваскулярной патологией. Обозначены ключевые моменты общности патогенетических механизмов развития патологического процесса при разных поражениях ЦНС. Сосудистые события (острые и хронические), черепно-мозговая травма, метаболические нарушения (сахарный диабет), дегенеративные заболевания рассматриваются как нозологии, сопровождающиеся нарушением функции эндотелия и гипоксией нейрональной ткани, что обуславливает необходимость назначения препаратов, способных непосредственно влиять на метаболизм нейронов, восстанавливать их структуру и функцию. Рассматриваются возможности нейропротекции с применением препарата цитиколина. Приведена информация о мировом опыте использования цитиколина при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях, данные о клинических исследованиях с применением препаратов цитиколина. Показана высокая эффективность цитиколина и хорошая его переносимость при лечении как острой сосудистой патологии, так и хронических нарушений мозгового кровообращения, вызванных системными заболеваниями и имеющими общность с процессами старения. Обоснована необходимость включения цитиколина в комплексную терапию пациентов с цереброваскулярной патологией.

Ключевые слова: нейропротекция, цереброваскулярная патология, цитиколин.

Значительное увеличение частоты неврологической патологии в последние годы обуславливает стремительное развитие нейрофармакологии. Прогресс клинической медицины во многом сопряжен преимущественно с открытием новых биологически активных веществ. По данным ВОЗ, сегодня свыше 30 % населения земного шара принимает те или иные нейро- и психотропные средства, а в странах Европейского Союза и Северной Америки — 45—50 %. Это объясняет повышенное внимание фармакологов и клиницистов к разработке и внедрению в практику новых высокоэффективных и безопасных препаратов данной группы с избирательным действием на ЦНС. Проблема адекватной фармакотерапии многих форм неврологических заболеваний и, в первую очередь, цереброваскулярной патологии еще не решена.

© С. Г. Бурчинский, 2015

Инсульты и острые церебральные сосудистые кризы — лишь вершина «айсберга» цереброваскулярных заболеваний. Важное значение имеют также хронические формы цереброваскулярной недостаточности, в основе которых лежат атеросклеротические изменения сосудов головного мозга [9]. Ведущее место среди них занимают дисциркуляторная энцефалопатия и деменции разной природы (нейродегенеративная, сосудистая и смешанная).

Это объясняет внимание исследователей и клиницистов к вопросам патогенеза и, соответственно, патогенетически обоснованной терапии хронических нарушений мозгового кровообращения и нейродегенеративной патологии и связанных с ними когнитивных, очаговых и сосудистых нарушений.

Одним из ведущих современных направлений фармакотерапии в ангионеврологической практике является нейропротекция, которая вызывает

много дискуссий. Высказывания по этому поводу часто взаимоисключающие, клинические аргументы имеют разный уровень доказательств или вообще не имеют доказательств. Во многом это связано с тем, что до последнего времени отсутствовали убедительные и неоспоримые доказательства клинической эффективности нейропротекторной фармакотерапии в острой стадии ишемического инсульта (ИИ) [5, 13, 20]. В большинстве случаев затруднена оценка эффективности нейропротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения из-за отсутствия четких критериев эффективности, единой методологии и формата исследований.

Хотя во многих случаях неудачи нейропротекции в клинической практике можно отнести к недостаткам или ошибкам в дизайне исследований [5, 13], одной из ведущих причин недостаточной эффективности данной лечебной стратегии является выбор неадекватного инструмента ее реализации, то есть лекарственного средства. Проблема его выбора обусловлена тем, что большинство предложенных и апробированных в качестве нейропротекторов препаратов обладают преимущественно нейрометаболическим и определенным антиоксидантным и вазотропным действием, но не оказывают никакого воздействия на мембранные и нейромедиаторные механизмы развития патологического процесса при ишемии мозга как из-за сложностей в обеспечении прямого мембранопротекторного эффекта, так и вследствие недооценки роли медиаторного дисбаланса в нарушениях функций мозга при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения. Поэтому относительно новым, но весьма перспективным направлением нейропротекции является разработка и внедрение в практику препаратов с целевым воздействием на ключевые звенья процесса нейрональной деструкции на клеточном и системном уровнях сосудистой, травматической, токсической и др. этиологии. Одним из таких препаратов, положившим начало новому этапу в развитии нейропротекции, является цитиколин.

Цитиколин — препарат во многих отношениях уникальный как по фармакологическим свойствам, так и по клиническим возможностям. Он представляет собой мононуклеотид — холинцитидиндифосфат и состоит из двух биологически активных веществ — природных метаболитов — цитидина и холина, поэтому его химическое название CDP-холин.

Цитиколин относится к естественным метаболитам биохимических процессов в организме, то есть не является для него чужеродным химическим соединением — ксенобиотиком, как большинство лекарственных средств.

При экзогенном введении биодоступность цитиколина близка к 100%. В организме он распадается на цитидин и холин, которые из системного

кровотока проникают через гематоэнцефалический барьер в мозг, где из них ресинтезируется цитиколин-5-дифосфохолин — один из важнейших компонентов биологических реакций в организме, в частности: 1) синтеза фосфолипидов нейрональных мембран; 2) синтеза ацетилхолина; 3) активации дофаминергической нейромедиации (повышение синаптической концентрации дофамина); 4) окисления бетаина — ведущего донатора метильных групп в энергетических реакциях в ЦНС.

Цитиколин сочетает нейрональные и нейромедиаторные эффекты. Важнейшим из них является активация биосинтеза мембранных фосфолипидов нейронов мозга и, в первую очередь, фосфатидилхолина [13, 22].

Известно, что фосфолипиды — важнейший структурно-функциональный компонент нейрональной мембраны, обеспечивающий процессы ионного транспорта, передачи нервного импульса и т. д. [9, 23]. При ишемии головного мозга отмечается снижение содержания фосфолипидов в ЦНС, во многом за счет нарушения энергетического метаболизма и дефицита макроэргических соединений [23, 24]. Развитие всех упомянутых деструктивных процессов прямо коррелирует с длительностью ишемии, то есть при несвоевременной коррекции деструкция структурно-функциональных компонентов нейрональных мембран становится необратимой.

Особый интерес представляют эффекты цитиколина как универсального мембранопротектора, не имеющего аналогов в клинической практике. Под влиянием цитиколина обеспечиваются:

- а) активация биосинтеза фосфатидилхолина;
- б) стимуляция синтеза глутатиона и ослабление процессов пероксидации липидов (антиоксидантный эффект);
- в) нормализация активности Na^+/K^+ -АТФазы;
- г) ослабление активности фосфолипазы A_2 ;
- д) активация энергетических процессов в нейронах;
- е) активация нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз (нормализация процессов тканевого дыхания) [2, 10].

В целом эффекты цитиколина направлены на прерывание ведущих звеньев «ишемического каскада» и сохранность нейронов в зоне пенумбры, то есть на блокаду основного механизма развития гибели нейронов и формирования неврологического дефицита.

Важное значение имеют также нейромедиаторные (системные) механизмы действия цитиколина. Поскольку холин является предшественником ацетилхолина, то естественно предположить возможность стимуляции холинергических процессов в мозге под влиянием данного препарата, особенно в условиях ослабления холинергической нейромедиации с возрастом и при цереброваскулярной патологии.

Сегодня считается доказанным, что наблюдаемое при старении снижение процессов биосинтеза, высвобождения и рецепторного связывания ацетилхолина — один из ведущих механизмов возрастных нарушений памяти и когнитивных функций, фундамент развития болезни Альцгеймера и других форм деменций [3]. Уменьшение концентрации ацетилхолина при старении отмечают во многих структурах ЦНС, но особенно оно выражено в структурах лимбико-ретикулярного комплекса и, в частности, в гиппокампе.

В экспериментах на животных разных видов и разного возраста выявлено стимулирующее влияние цитиколина на процессы памяти и обучения, четко коррелирующее с возрастом и сочетающееся с повышением частоты включения CDP-холина в корковые холинергические нейроны [16]. Эти исследования заложили основу представлений о геропротекторном потенциале цитиколина и возможностях его применения при разных формах деменций и синдроме умеренных когнитивных расстройств.

Цитиколин обладает прямым нейропластическим эффектом — он способен активировать образование новых межнейронных контактов за счет роста дендритов пирамидальных нейронов коры в зоне ишемии [19], уникального нейропротекторного механизма, играющего важнейшую роль в восстановлении функций мозга при ишемическом инсульте.

Таким образом, цитиколин является принципиально новым препаратом — нейропротектором широкого спектра действия, что определяет его клинические возможности и перспективы [18, 24].

В Западной Европе, США и Японии история клинического изучения цитиколина насчитывает более 30 лет. За это время в его клинических исследованиях приняли участие более 11 тыс. здоровых добровольцев и пациентов с инсультом, хроническими нарушениями мозгового кровообращения, когнитивными нарушениями разной этиологии и болезнью Паркинсона [10, 24].

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

Цитиколин в настоящее время рассматривают как важный компонент комплексной терапии острой стадии ишемического инсульта [6, 12, 18]. На первом этапе исследований применяли внутривенную инфузию препарата в дозе 750—1000 мг/сут в первые 48 ч развития инсульта и дальше на протяжении 14—30 дней. Эффективность препарата оценивали через 2—3 нед лечения. В одном из исследований общее улучшение клинического состояния через 2 нед терапии цитиколином отмечено у 54 % пациентов, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 29 % [18].

В другом исследовании через 3 нед терапии в группе пациентов, получавших цитиколин, зафик-

сировано улучшение неврологических функций по шкале NIHSS на 9,3 балла (на 8,0 балла при стандартной терапии), а по шкале MMSE — на 10,6 балла (на 2,7 балла при стандартной терапии) [8]. Согласно результатам исследований цитиколин по сравнению с плацебо снижал моторный дефицит (особенно при гемиплегии), мышечный гипертонус, способствовал восстановлению двигательных функций и ходьбы, нормализовал показатели электроэнцефалограммы и результаты психометрических тестов [22], то есть оказывал комплексное нормализующее воздействие на разные аспекты жизнедеятельности мозга при острой ишемии. В исследованиях, проведенных позднее, установлена адекватная эффективность дозы 500 мг/сут, однако при этом курс лечения составлял 6 нед [17]. В рамках сравнительного исследования эффективности цитиколина и конвенционной терапии в острый период инсульта (курс лечения — 10 дней) показатели шкал, характеризующих состояние пациента (Glasgow Coma Scale, Matthew Scale, Barthel Scale и др.), после окончания терапии были существенно выше в группе больных, получавших цитиколин [17]. Например, при оценке по шкале Рэнкина (показатель после лечения в группе цитиколина — 2,5 балла, в группе плацебо — 3,1 балла) именно доза 500 мг оказалась наиболее эффективной. Во всех исследованиях отмечены высокие показатели безопасности и переносимости лечения, практически полное отсутствие побочных эффектов.

С помощью метода ядерно-магнитного резонанса выявлено прямое влияние цитиколина на уменьшение объема пораженного участка мозга, четко коррелирующее со степенью клинического улучшения [26]. Кроме того, установлена прямая корреляция эффективности цитиколина со сроками начала терапии — наилучшие результаты достигнуты при его введении в течение первых часов развития ИИ [6].

При проведении обширного метаанализа применения оральной формы цитиколина в лечении острого ИИ была подтверждена способность препарата увеличивать вероятность полного выздоровления, а также наибольшая эффективность дозы препарата 2000 мг/сут, при этом показатели безопасности цитиколина были сопоставимы с таковыми плацебо [7, 10, 21]. В одном из последних крупных метаанализов эффективности цитиколина (2279 пациентов с ИИ и геморрагическим инсультом) подтверждено положительное влияние препарата на снижение частоты летальности и утраты трудоспособности при безопасности, сопоставимой с таковой плацебо [21]. В этой связи важное значение имеют данные о потенцировании цитиколином действия других препаратов, применяемых при упомянутой патологии, в частности тромболитиков, антиагрегантов и нейротрофических средств [21], что повышает значение цитиколина в ангионеврологии.

В восстановительный период инсульта цитиколин способен эффективно влиять на развитие постинсультных когнитивных нарушений, оказывая фармакопрофилактический эффект в отношении разных компонентов когнитивной сферы, прежде всего — памяти [15].

Целесообразность применения цитиколина при хронических нарушениях мозгового кровообращения с психоорганическим синдромом и деменции разного генеза (сосудистые, болезнь Альцгеймера) доказана в ряде исследований. Цитиколин продемонстрировал высокую эффективность как инструмент коррекции когнитивных нарушений при упомянутых формах патологии, тесно связанных с возрастными изменениями мозга [24]. Так, при 3-недельном курсе лечения цитиколином прирост баллов по результатам логического теста Стэнфорда–Беннета составил 60 %, а по результатам теста памяти Болла — 120 %.

Очень важными с клинической точки зрения представляются выявленные у данного препарата свойства улучшать память, ориентацию и способность к обучению, повышать общительность и уровень самооценки, то есть благоприятно влиять на интегральный показатель качества жизни, что подтверждено показателями шкал Sandoz (SCAG) и MMSE при возрастной когнитивной дисфункции, сосудистых деменциях и болезни Альцгеймера [15, 24]. Например, показатели шкалы SCAG у пациентов, получавших цитиколин в течение 5 нед, улучшились на 80 %, а в группе, получавшей стандартную терапию, — на 73 % (различие достоверно) [24]. Эффективные дозы цитиколина составляют 300—600 мг/сут, а курс лечения — от 20 дней до 2 мес.

Доказанное улучшение когнитивных функций у больных под влиянием цитиколина является основанием для рекомендации включения данного препарата в схемы лечения дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции, однако целесообразность упомянутой терапии следует считать доказанной только на ранних стадиях развития дементного процесса.

Цитиколин оказывает выраженный благоприятный эффект в дозе 1000—2000 мг/сут в отношении разных параметров памяти и внимания (улучшение на 5—7 баллов по шкале MMSE) у пожилых людей независимо от нозологической формы, то есть влияние на собственно возрастные изменения когнитивных функций, а также при синдроме умеренных когнитивных расстройств [4, 25]. Этот факт подтверждает наличие у данного препарата геропротекторного эффекта и позволяет обосновать возможность его профилактического применения у лиц пожилого возраста при наличии проявлений синдрома умеренных когнитивных расстройств сосудистого генеза.

Применение цитиколина ассоциируется с благоприятными параметрами безопасности, связанными с тем обстоятельством, что данный препарат

не является ксенобиотиком, а содержит природные физиологически активные вещества, являющиеся компонентами естественных метаболических процессов в организме. Цитиколин не вызывает каких-либо системных холинергических реакций даже при длительном приеме в больших дозах. Из побочных эффектов изредка (в 3—5 % случаев) отмечают небольшие диспепсические расстройства, слабость, легкую гипотензию [24]. Не зафиксировано случаев отказа от лечения в связи с непереносимостью или развитием побочных эффектов, что свидетельствует о высокой степени комплайенса при лечении цитиколином.

Основные преимущества цитиколина как инструмента нейропротекторной фармакотерапии:

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

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

3) уникальное сочетание клеточных и системных механизмов действия;

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

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

6) высокий уровень безопасности (минимальное количество побочных эффектов, отсутствие серьезных побочных эффектов), отличающий его от других нейропротекторных средств;

7) хорошая совместимость с другими нейротропными препаратами (например, с мельдонием (Метамакс, «Дарница»), который при совместном применении с цитиколином отвечает за сосудистый компонент и обеспечивает кардиопротекцию и профилактику осложнений [1] со стороны сердечно-сосудистой системы).

Среди препаратов цитиколина на фармацевтическом рынке Украины особого внимания заслуживает отечественный препарат Цитимакс-Дарница в форме раствора для инъекций (ампулы по 4 мл; 1 мл = 250 мг цитиколина). Оптимальная доза цитиколина в каждой ампуле удобна для использования в повседневной практике врачей-неврологов. Она позволяет:

- максимально индивидуализировать лечение в зависимости от диагноза, анамнеза, состояния больного, особенностей сопутствующей фармакотерапии;

- эффективно комбинировать дозовые режимы и схемы;

- обеспечить комплайенс в процессе лечения.

Цитимакс соответствует европейским критериям качества и при этом является одним из наибо-

лее доступных препаратов цитиколина в Украине, что существенно расширяет возможности и перспективы его применения в отечественной клинической практике.

Таким образом, цитиколин представляет собой нейропротектор «нового поколения», завоевавший широкую популярность во многих странах мира и,

по сути, не имеющий аналогов среди нейротропных средств. Проведение клинических исследований возможностей цитиколина (Цитимакс-Дарница) позволит оптимизировать лечение ведущих форм неврологической патологии и откроет новые перспективы в стратегии нейропротекции в отечественной медицине.

Литература

1. Абдуллаев А. А., Магомедова А. Д., Исламова У. А., Умаханова З. Р. Эффективность мельдония в уменьшении электрической нестабильности сердца у пациентов с ишемическим инсультом // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — № 10 (1), — С. 43—48.
2. Бурчинский С. Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности // Укр. неврол. журн. — 2007. — № 3. — С. 65—70.
3. Бурчинский С. Г. Ингибиторы холинэстеразы в фармакотерапии деменций // Рац. фармакотер. — 2011. — № 1. — С. 57—59.
4. Гаврилова С. И., Федорова Я. Б., Гантман Н. В. и др. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения // Журн. неврол. психиат. — 2011. — Т. 111, № 12. — С. 16—20.
5. Гуляев Д. В. Нейрозащитное лечение при инсульте: реалии и перспективы // Therapia. — 2007. — № 2. — С. 47—51.
6. Гусев Е. И., Бойко А. Н., Бараташвили В. Л. и др. Результаты применения цитиколина (Цераксон) у больных с острым ишемическим инсультом // Міжнар. неврол. журн. — 2012. — № 1. — С. 64—68.
7. Елисеев Е. В., Кориюкова И. В., Румянцева С. А. и др. Комплексная нейропротекция у больных с сосудистой патологией мозга // Міжнар. неврол. журн. — 2008. — № 6. — С. 109—113.
8. Зозуля І. С. Нейропротекторна терапія цераксоном у гострому періоді ішемічного інсульту // Міжнар. неврол. журн. — 2008. — № 5. — С. 47—50.
9. Мищенко Т. С., Мищенко В. Н. Сосудистая деменция // NeuroNews. — 2011. — № 2/1. — С. 32—34.
10. Сергеев Д. В., Пирадов М. А. Нейропротекция — стратегическое направление в лечении ишемического инсульта // Рус. мед. журн. — 2010. — Т. 18, № 8. — С. 441—444.
11. Фишер М., Шибиту В., Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее // Журн. неврол. психиат. — 2001. — Прилож. 1. Инсульт. — С. 21—33.
12. Фломин Ю. В. Последние достижения и новые направления защиты и восстановления мозга после ишемического инсульта: в центре внимания множественные эффекты цитиколина // Міжнар. неврол. журн. — 2011. — № 5. — С. 145—152.
13. Яворська В. О., Фломін Ю. В. Специфічне лікування ішемічного інсульту: нейропротекція // Міжнар. неврол. журн. — 2010. — № 6. — С. 147—159.
14. Adibhatla R. M., Hatcher J. F., Dempsey R. J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. — 2002. — Vol. 80. — P. 12—23.
15. Alvarez-Sabin J., Roman G. C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // Stroke. — 2011. — Vol. 42. — P. S40—S43.
16. Bruhwyler J., Liegeois J. F., Geczy J. Facilitatory effects of chronically administered citicoline on learning and memory processes in the dog // Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat. — 1998. — Vol. 22. — P. 115—128.
17. Clark W. M., Williams B. J., Selzer K. A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 2592—2597.
18. Conant R., Schauss A. G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunctions in the elderly: a review of the literature // Alternative Med. Rev. — 2004. — Vol. 9. — P. 17—31.
19. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J. M. et al. Длительная терапия ЦДФ-холином способствует функциональному восстановлению и увеличивает пластичность нейронов после инсульта // Міжнар. неврол. журн. — 2009. — № 1. — С. 9—17.
20. Labiche L. A., Grotta J. C., Clinical trials for cytoprotection in stroke // Neuro Rx. — 2004. — Vol. 1. — P. 46—70.
21. Saver J. L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev. Neurol. Dis. — 2008. — N 5. — P. 167—177.
22. Schabitz W. R., Li F., Irie K. et al. Synergistic effects of a combination of low-doses basic fibroblast growth factor and citicoline after temporary experimental focal ischemia // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 427—432.
23. Secades J. J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // Methods & Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2002. — Vol. 24, suppl. B. — P. 1—53.
24. Secades J. J., Lorenzo J. L. Citicoline: pharmacological and clinical review. 2006 update // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2006. — Suppl. B. — P. 1—56.
25. Spiers P. A., Myers D., Hochanadel G. S. et al. Citicoline improves verbal memory in aging // Arch. Neurol. — 1996. — Vol. 53. — P. 441—448.
26. Warach S. J., Pettigrew L. C., Dashe J. F. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // Ann. Neurol. — 2000. — Vol. 48. — P. 713—722.

С. Г. БУРЧИНСЬКИЙ

ГУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Нейропротекція при цереброваскулярній патології: нейрональні та системні аспекти

Стаття присвячена темі нейропротекції при лікуванні пацієнтів з цереброваскулярною патологією. Позначено ключові моменти спільності патогенетичних механізмів розвитку патологічного процесу при різних ураженнях ЦНС. Судинні події (гострі та хронічні), черепно-мозкова травма, метаболічні порушення (цукровий діабет), дегенеративні захворювання розглядаються як нозології, котрі супроводжуються порушенням функції ендотелію і гіпоксією нейрональної тканини, що зумовлює необхідність призначення препаратів, здатних безпосередньо впливати на метаболізм нейронів, відновлювати їх структуру і функцію. Розглянуто можливості нейропротекції із застосуванням препарату цитиколіну. Наведено інформацію про світовий досвід використання цитиколіну при гострих і хронічних цереброваскулярних захворюваннях, дані про клінічні дослідження із застосуванням препаратів цитиколіну. Показано високу ефективність цитиколіну і добру його переносність при лікуванні як гострої судинної патології, так і хронічних порушень мозкового кровообігу, спричинених системними захворюваннями, які мають спільність з процесами старіння. Обґрунтовано необхідність уведення цитиколіну в комплексну терапію пацієнтів з цереброваскулярною патологією.

Ключові слова: нейропротекція, цереброваскулярна патологія, цитиколін.

S. G. BURCHYNSKYI

SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Neuroprotection in cerebrovascular pathology: neuronal and systemic aspects

The article deals with the neuroprotection in cerebrovascular pathology management. Common features of pathogenic mechanisms of pathogenic processes development for different CNS disorders are defined. Vascular impairments (acute and chronic), craniocerebral trauma, metabolic disorders (diabetes), degenerative disorders are considered as nosologic units which are accompanied with endothelium dysfunction and neuronal tissue hypoxia. It requires medications administration which can affect the neurons metabolic processes, restore their structure and functions. Neuroprotection by means of citicoline is suggested. The information about world wide citicoline usage experience and data of clinical researches about citicoline application are outlined. The medication proved its high efficiency and tolerance for acute vascular pathology as well as for chronic disorders of cerebral blood flow caused by systemic diseases connected with aging. The necessity of citicoline introduction into complex therapy for cerebrovascular disorders is substantiated.

Key words: neuroprotection, cerebrovascular pathology, citicoline. □



Н. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО¹, О. А. ЛЕВАДА²

¹КУ «Центральная больница Коммунарского района»,
Запорожье

²ГУ «Запорожская медицинская академия
последипломного образования МЗ Украины»

Нарушения BDNF-зависимых механизмов нейропластичности при психических и неврологических заболеваниях и их коррекция эсциталопрамом

Обзор посвящен нарушениям BDNF-зависимых механизмов нейропластичности при ряде аффективных, тревожных и нейрокогнитивных расстройств. Приведены доказательства, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях, о снижении экспрессии BDNF в мозге при указанной патологии. Представлены данные о положительном влиянии эсциталопрама на увеличение экспрессии BDNF как возможный механизм регресса депрессивной, тревожной и когнитивной симптоматики.

Ключевые слова: нарушения нейропластичности, мозговой нейротрофический фактор (BDNF), эсциталопрам, коррекция.

Концепция нейропластичности, сменившая догму о неизменном количестве нейронов в мозге взрослого человека, которое не может быть компенсировано после их гибели [51], в широком смысле означает «способность нервной ткани к адаптивным изменениям, касающимся ее структуры и функции» [55].

Пластичность — фундаментальное свойство нервной системы, которое лежит в основе ключевых аспектов развития, обучения, памяти и восстановления в ответ на повреждения. К нейропластическим процессам относят синаптическую пластичность, рост и ремоделирование нервных клеток, а также нейрогенез [43].

Наиболее изученными на сегодняшний день являются механизмы синаптической пластичности [42], включающие: 1) изменение количества и функциональной активности синапсов; 2) изменение протяженности и конфигурации их активных зон; 3) увеличение числа шипиков апикальных дендритов; 4) формирование новых синапсов, путем аксо-

нального и дендритного спраутинга — образования и ветвления нейронных отростков; 5) долгосрочное потенцирование (long-term potentiation, LTP) — длительное усиление передачи сигнала между двумя нейронами после синхронной стимуляции и долгосрочное ингибирование (long-term depression, LTD), регулирующие эффективность синаптической передачи; 6) изменение порога возбудимости потенциал-зависимых каналов пре- и постсинаптической мембраны [37, 42].

Другим хорошо изученным феноменом нейропластичности является нейрогенез — образование новых нейронов из нейрональных стволовых клеток во взрослом мозге [43, 50], преимущественно в структурах гиппокампальной формации и неокортексе [50].

Важная роль в механизмах нейропластичности на разных уровнях принадлежит факторам роста, в частности мозговому нейротрофическому фактору (BDNF) [6, 46]. BDNF относится к семейству нейротрофинов. Он синтезируется в виде белка-предшественника (pro-BDNF), который посредством внеклеточных и внутриклеточных механиз-

© Н. В. Чередніченко, О. А. Левада, 2015

мов преобразується в зрілу біологічно активну форму (mBDNF) [21, 22]. Нейропротективний ефект BDNF залежить від його взаємодії з специфічними тирозинкіназними рецепторами В-типу (Trk-B) [23]. Активация Trk-B-рецепторів сприяє виживанню і диференціації дорослих нейронів, збільшенню розгалуження аксонів і дендритів, а також стабілізації і посиленню синаптичних контактів [28].

Одною з головних функцій BDNF є підтримання рівня довготривалого потенціювання (LTP) в нейронах гіпокампа як функції синаптичної пластичності, забезпечуючої організацію мнестических процесів і навчання на клітинному рівні. BDNF потенціює викликане деполяризацією Ca^{2+} -залежне виділення глутамату з пресинаптичних терміналів гіпокампа [8, 23, 30], посилює відкриття NMDA-рецепторів і підвищує експресію AMPA-рецепторів постсинаптичної мембрани, в результаті виникає її деполяризація і полегшується LTP [30]. При цьому BDNF відіграє особливу роль в пізній фазі LTP, яка триває як мінімум 8 ч після стимуляції [34]. Існують дані про те, що пізня фаза LTP залежить від транскрипції гена і синтезу BDNF [34], а блокада Trk-B-рецепторів на пре- і постсинаптичній мембрані призводить до порушення пізньої фази LTP [21]. Доведено, що у мишей з зниженим синтезом BDNF процес LTP порушений, що проявляється погіршенням виконання тестів на запам'ятовування і навчання [28, 33].

Важливим для нейропластичності є участь BDNF в розгалуженні аксонів і зростанні дендритів глутаматергічних нейронів [22]. BDNF також сприяє збільшенню густоти глутаматергічних синапсів в неокортикальних і гіпокампальних структурах [38].

Крім того, BDNF контролює розвиток і виживання холинергічних і ГАМК-ергічних нейронів переднього мозку і може запобігати їхній смерті при глутаматній інтоксикації [12, 20]. Холинергічні і ГАМК-ергічні нейрони формують септо-гіпокампальні проєкції і грають важливу роль в гіпокамп-залежних процесах навчання і пам'яті. Ці нейрони експресують серотонінові 5-HT_{1A}-рецептори, стимуляція яких порушує емоційну пам'ять. Доведено, що взаємодія септальних 5-HT_{1A}-рецепторів і NMDA-рецепторів особливо критично для процесу вилучення інформації з архівів довготривалої просторової пам'яті [16].

У мишей з генетичним дефіцитом BDNF помічається послаблення холинергічної іннервації і зменшення кількості холинергічних нейронів в середній перегородці мозку. Очевидно, що цей механізм BDNF-залежного зниження кількості холинергічних нейронів лежить в основі вікових порушень пам'яті, а

також мнестических порушень внаслідок нейрокогнітивних захворювань [18].

Доведено, що BDNF впливає на зростання і виживання серотонінергічних нейронів лімбічних структур. Це підтверджено рядом експериментальних досліджень. На генетичній моделі дефіциту BDNF виявлено зв'язану з віком смерть серотонінсодержачих аксонів [36]. Діючи через Trk-B-рецептори, BDNF сприяє регенеративним процесам проростання серотонінергічних волокон в умовах нейродегенерації у «старих» мишей [40].

BDNF також потенціює експресію серотонінових 5-HT_{1A}-рецепторів в гіпокампальних синапсах і посилює їх пре- і постсинаптичні ефекти на фоні прийому антидепресантів, що доведено в експериментах на мишах при інтрацеребральному введенні даного нейротрофіну [11].

Порушення експресії BDNF в мозку залежить від багатьох факторів [9]. Це може негативно відбитися на механізмах пластичності в процесі нормального розвитку і старіння і бути причиною ряду психічних і неврологічних захворювань [5].

В даний час доведено, що поліморфізм гена BDNF (rs6265), який призводить до заміни валіну на метіонін (Val66Met), є причиною зниження утворення зрілого BDNF в мозку [31], що сприяє розвитку деменції [27] і депресії [44].

Довідками порушення експресії BDNF в мозку при нейрокогнітивних захворюваннях служать помертві зразки тканин гіпокампа, фронтальної і парієтальної кори пацієнтів з хворобою Альцгеймера (БА) [5] і чорної субстанції пацієнтів з хворобою Паркінсона (БП) [41]. Зниження синтезу BDNF в мозку, також відмічено при деменції з тельцями Леви і фронтотемпоральною деменцією [19, 29].

Зменшення експресії BDNF асоціюється з характерними патоморфологічними ознаками деяких із зазначених нейрокогнітивних захворювань: вибірочний дефіцит BDNF відмічений в нейронах, що містять фібрилярні клубочки τ -протеїна при БА [41] і патологічний α -синуклеїн при ранній формі БП [32].

Зменшення церебрального рівня BDNF виявлено при афективній патології: депресії [15] і біполярному розладі [24], а також при тривожних розладах [4]. Значительне зниження вмісту mBDNF і Trk-B зафіксовано в префронтальній корі і гіпокампі головного мозку у осіб, що здійснили суїцид [15].

Уважливо доведено розвиток атрофії гіпокампа внаслідок угнетення нейрогенезу, зв'язаного з зниженням експресії BDNF, в мозку пацієнтів, що страждають депресивним розладом [47]. Довготривале лікування антидепресантами призводить до зменшення атрофії гіпокампа [53]. Це відбувається за рахунок блокування

механизмов, порушаючих нейрогенез і ветвление дендритів в гіпокампальних структурах [53]. Данні патогенні механізми мають тесну зв'язь з хронічним підвищенням рівня в плазмі кортизола, що спостерігається як при хронічному стресі, так і при афективній патології. Рівень BDNF в гіпокампі має реципрокні відносини з глюкокортикоїдами, тому одним із механізмів дії антидепресантів при згаданих станах є BDNF-залежна нормалізація процесів регуляції виділення кортизола [4].

Відомо, що ефект антидепресантів проявляється не раніше ніж через 2 тижні після початку терапії. Це час необхідно для дозрівання нових нейронів в гіпокампі [39]. Крім того, ефекти більшості сучасних антидепресантів пов'язані з активацією моноамінергічних систем головного мозку. Одним із механізмів нормалізації роботи моноамінергічних нейронів є вплив BDNF на внутрішньоклітинні сигнальні каскади нейронів лімбічних структур [39].

В недавніх дослідженнях на тваринних моделях стресу продемонстрована зв'язь між зниженням експресії BDNF в мозку, угнетенням гіпокампального нейрогенезу і погіршенням когнітивних функцій. При цьому тривале застосування антидепресантів надійно покращувало показники гіпокамп-залежних когнітивних реакцій [52]. Цей факт дозволяє розглядати антидепресанти в новому якості — як препарати, покращуючі когнітивні функції.

Вплив на експресію BDNF в мозку вивчали для багатьох груп антидепресантів, однак найбільше число експериментальних і клінічних досліджень присвячено селективним інгібіторам зворотного захопту серотоніну (СІОЗС). В даний час існують неспірні докази переваги есциталопрама серед представників СІОЗС з точки зору ефективності і безпеки [10], що визначило вибір препарату для дослідження в даному огляді.

В останні роки доведено, що есциталопрам регулює механізми нейропластичності в гіпокампі, префронтальній і фронтальній областях мозку. В дослідженнях на гризунах встановлено, що на 7-й день прийому препарату збільшується експресія BDNF в префронтальній корі, а на 21-й день — в гіпокампі [3]. Ці данні свідчать про ранні і пізні ефекти есциталопрама на синаптичну пластичність в регіонах мозку, відповідальних за когнітивні і афективні процеси.

Возможності есциталопрама збільшувати експресію BDNF можуть бути обмежені генетичним дефектом синтезу даного нейротрофіну. Так, у тварин з штучним блокуванням виробки BDNF прийом есциталопрама не підвищував рівень мРНК BDNF в зубчатій извилині [26].

Крім того, існують данні про те, що клінічна ефективність препарату пов'язана в тому числі з можливістю збільшувати синтез BDNF в гіпокампальних структурах [2].

BDNF-залежні афективні і когнітивні ефекти есциталопрама вивчали в експериментальних і клінічних дослідженнях.

Антидепресивний ефект есциталопрама досліджували у гризунів в різних моделях депресії [13]. Використання есциталопрама призводило до підвищення рівня BDNF в префронтальній корі і паралельному зменшенню депресивного поведінки у тварин.

Крім того, встановлено, що есциталопрам нерівномірно підвищує рівень BDNF в різних церебральних регіонах, беручих участь в регуляції емоцій. Так, в одному з досліджень продемонстровано, що тривале застосування есциталопрама у експериментальних тварин з індукованою депресією збільшувало рівень BDNF переважно в лівій гіпокампі (вдвічі порівняно з його вмістом в правій гіпокампі). При цьому підвищення експресії даного нейротрофіну в неокортексі обох півкуль було відносно однаковою [48]. Причина виявленої нерівномірності підвищення церебрального синтезу BDNF не до кінця зрозуміла. Ймовірно, півкульна асиметрія в регуляції емоцій може бути пов'язана в тому числі з регіонарними особливостями експресії BDNF в мозку.

Також вивчали BDNF-залежні протипанічні ефекти есциталопрама. Відомо, що механізми реалізації тривоги залучені структури лімбічної системи. Особливу роль при цьому відіграє нейрон вентральної частини гіпокампа, рецептори якого є мішенню для стрес-індукованих глюкокортикоїдних гормонів. Їх активація призводить до порушення адаптивної пластичності вентрального гіпокампа шляхом угнетення нейрогенезу, що запускає основні механізми афективного відгуку і тривожного поведінки [25]. На тваринних моделях тривоги встановлено, що анксиолітичні ефекти есциталопрама пов'язані з збільшенням рівня BDNF в гіпокампі і зменшенням вмісту кортизола в крові [14].

Когнітивна дисфункція в структурі депресивних і тривожних розладів є відомим фактом. Вона проявляється переважно зниженням концентрації уваги і порушенням емоційної пам'яті. На тваринних моделях депресії вивчали прокогнітивний ефект есциталопрама [17]. Встановлено, що прийом есциталопрама призводить до збільшення концентрації BDNF в гіпокампі, парагіпокампальних структурах і префронтальній корі у мишей. Підвищення експресії BDNF стимулювало Trk-B-рецептори, що запускало систему внутрішньоклітинних сигнальних каскадів в серотонінергічних нейронах.

нах с последующим повышением уровня серотонина (5-HT) и усилением активности постсинаптических 5-HT₄-рецепторов в мозге. Этот процесс ассоциировался с улучшением результатов тестов на эмоциональную память.

Нейропротективный эффект эсциталопрама наряду с другими антидепрессантами оценивали у грызунов с искусственно вызванной токсической гибелью клеток гиппокампа с помощью измерения экспрессии синаптических белков, включая BDNF, и роста дендритных шипиков. Эсциталопрам повышал уровень BDNF в гиппокампе, а также влиял на дендритную морфологию путем увеличения роста и ветвления шипиков [49].

В пользу нейропротективного эффекта эсциталопрама также свидетельствует его способность эффективно защищать нейроны гиппокампа в зоне CA1 в животных моделях ишемии путем индуцирования экспрессии BDNF, а также снижения активации микроглии и окислительного стресса [35].

Клиническое изучение BDNF-зависимых эффектов эсциталопрама стало возможным после получения доказательств того, что уровень данного нейротрофина в плазме/сыворотке крови отражает его концентрацию в мозге. Большая часть таких исследований касается аффективных и тревожных расстройств, единичные работы посвящены нейрокогнитивной патологии головного мозга.

Рядом исследователей установлено, что сывороточные уровни BDNF у пациентов с большим депрессивным эпизодом были существенно ниже, чем в группе контроля. Прием эсциталопрама в течение 8 нед приводил к достоверному повышению концентрации BDNF в сыворотке крови и редукции симптомов депрессии [45]. На увеличение уровня BDNF в плазме крови у пациентов с текущим депрессивным эпизодом в результате лечения эсциталопрамом указывают и другие авторы [54]. Клиническая эффективность эсциталопрама связана с исходно более высокой концентрацией BDNF в плазме. Таким образом, концентрация BDNF в плазме/сыворотке крови является не только критерием эффективности терапии антидепрессантами, но и возможным ее предиктором.

Достоверная корреляционная зависимость между степенью снижения уровня BDNF в плазме

и тяжестью симптомов посттравматического стрессового расстройства отмечена в исследовании [7]. Монотерапия эсциталопрамом в дозе 5—20 мг/сут способствовала повышению уровня BDNF в плазме крови и достоверному уменьшению выраженности основных проявлений посттравматического стрессового расстройства.

Возможности эсциталопрама в качестве корректора когнитивного дефицита через сигнальную систему BDNF при нейродегенеративной и другой органической церебральной патологии исследованы в единичных работах. Так, мы установили [1], что при основных этиологических вариантах легких когнитивных нарушений (нейродегенеративных (НЛКН) и субкортикальных сосудистых (ССЛКН)) снижается концентрация BDNF в плазме крови, более значимо у пациентов с НЛКН. При этом выраженность снижения уровня BDNF в плазме в первую очередь отражает степень нарушения мнестических процессов. Назначение эсциталопрама пациентам с НЛКН и ССЛКН в суточной дозе 10 мг приводит к повышению концентрации BDNF в плазме крови и параллельному уменьшению выраженности когнитивного дефицита и психопатологических нарушений депрессивного и тревожного спектра. По нашему мнению, снижение концентрации BDNF в плазме крови можно использовать для валидации диагноза НЛКН и ССЛКН, а ее повышение — в качестве надежного маркера эффективности проводимой терапии.

Изложенные данные позволяют рассматривать BDNF в качестве важной сигнальной молекулы, участвующей в механизмах нейропластичности. Снижение нормальной экспрессии BDNF в регионах мозга, отвечающих за эмоциональный и когнитивный процессинг, является неотъемлемым звеном аффективных, тревожных и нейрокогнитивных расстройств. Представленные доказательства о возможности эсциталопрама восстанавливать нарушенную экспрессию церебрального BDNF позволяют не только объяснить его антидепрессивные и анксиолитические свойства с позиций нормализации BDNF-зависимых механизмов нейропластичности, но и рассматривать данный препарат как перспективный нейропротектор для коррекции когнитивной дисфункции разной этиологии.

Литература

1. Левада О. А., Чередниченко Н. В. Уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF в плазме крови как маркер основных типов легких когнитивных нарушений и эффективности терапии // Укр. неврол. журн. — 2014. — N 3—4. — С. 63—69.
2. Adachi M., Barrot M., Autry A. E. et al. Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy // Biol. Psychiatry. — 2008. — Vol. 63, N 7. — P. 642—649.
3. Alboni S., Benatti C., Capone G. et al. Time-dependent effects of escitalopram on brain derived neurotrophic factor (BDNF) and neuroplasticity related targets in the central nervous system of rats // Eur. J. Pharmacol. — 2010. — Vol. 643, N 2—3. — P. 180—187.
4. Anacker C. Adult hippocampal neurogenesis in depression: behavioral implications and regulation by the stress system // Curr. Top. Behav. Neurosci. — 2014. — Vol. 18 — P. 25—43.
5. Balaratnasingam S., Janca A. Brain derived neurotrophic factor: a novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders // Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 134, N 1 — P. 116—124.

6. Benraiss A., Chmielnicki E., Lerner K. et al. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21, N 17. — P. 6718—6731.
7. Berger W., Mehra A., Lenoci M. et al. Serumbrain-derived neurotrophic factor predicts responses to escitalopram in chronic post-traumatic stress disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 34, N 7. — P. 1279—1284.
8. Canas N., Pereira I. T., Ribeiro J. A. et al. Brain-derived neurotrophic factor facilitates glutamate and inhibits GABA release from hippocampal synaptosomes through different mechanisms // *Brain Res.* — 2004. — Vol. 1016, N 1. — P. 72—78.
9. Carstren E., Vöikar V., Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 7, N 1. — P. 18—21.
10. Cipriani A., Furukawa T. A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373, N 9665. — P. 746—758.
11. Deltheil T., Guiard B. P., Cerdan J. et al. Behavioral and serotonergic consequences of decreasing or increasing hippocampus brain-derived neurotrophic factor protein levels in mice // *Neuropharmacology.* — 2008. — Vol. 55, N 6. — P. 1006—1014.
12. Diniz B. S., Teixeira A. L. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: pathophysiology and beyond // *Neuromolecular Med.* — 2011. — Vol. 13, N 4. — P. 217—222.
13. Doron R., Lotan D., Einat N. et al. A novel herbal treatment reduces depressive-like behaviors and increases BDNF levels in the brain of stressed mice // *Life Sci.* — 2014. — Vol. 94, N 2. — P. 151—157.
14. Doron R., Lotan D., Versano Z. et al. Escitalopram or novel herbal mixture treatments during or following exposure to stress reduce anxiety-like behavior through corticosterone and BDNF modifications // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 1, N 9(4). — e91455.
15. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2009. — Vol. 5. — P. 433—449.
16. Elvander-Tottie E., Eriksson T. M., Sandin J. et al. 5-HT_{1A} and NMDA receptors interact in the rat medial septum and modulate hippocampal-dependent spatial learning // *Hippocampus.* — 2009. — Vol. 19, N 12. — P. 1187—1198.
17. Eriksson T. M., Delagrangé P., Spedding M. et al. Emotional memory impairments in a genetic rat model of depression: involvement of 5-HT/MEK/Arc signaling in restoration // *Mol. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 17, N 2. — P. 173—184.
18. Fahnstock M., Garzon D., Holsinger R. M. et al. Neurotrophic factors and Alzheimer's disease: are we focusing on the wrong molecule? // *J. Neural. Transm. Suppl.* — 2002. — Vol. 62. — P. 241—252.
19. Ferrer I., Marín C., Rey M. J. et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with frontotemporal dementia // *Neurosci. Lett.* — 2000. — Vol. 279, N 1. — P. 33—36.
20. Fumagalli F., Racagni G., Riva M. A. The expanding role of BDNF: a therapeutic target for Alzheimer's disease? // *Pharmacogenomics J.* — 2006. — Vol. 6, N 1. — P. 8—15.
21. Gartner A., Polnau D. G., Staiger V. et al. Hippocampal long-term potentiation is supported by presynaptic and postsynaptic tyrosine receptor kinase B mediated phospholipase Cgamma signaling // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26, N 13. — P. 3496—3504.
22. Gomes R. A., Hampton C., El-Sabeawy F. et al. The dynamic distribution of TrkB receptors before, during, and after synapse formation between cortical neurons // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26, N 44. — P. 11487—11500.
23. Gooney M., Lynch M. A. Long-term potentiation in the dentate gyrus of the rat hippocampus is accompanied by brain-derived neurotrophic factor-induced activation of TrkB // *J. Neurochem.* — 2001. — Vol. 77, N 5. — P. 1198—1207.
24. Grande I., Fries G. R., Kunz M. et al. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder // *Psychiatry Investig.* — 2010. — Vol. 7, N 4. — P. 243—250.
25. Guliaeva N. V. Effects of stress factors on adult hippocampus: molecular, cellular mechanisms and dorso-ventral gradient // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova.* — 2013. — Vol. 99, N 1. — P. 3—16.
26. Hansson A. C., Rimondini R., Heilig M. et al. Dissociation of antidepressant-like activity of escitalopram and nortriptyline on behaviour and hippocampal BDNF expression in female rats // *J. Psychopharmacol.* — 2011. — Vol. 25, N 10. — P. 1378—1387.
27. Hashimoto R., Hirata Y., Asada T. et al. Effect of the brain-derived neurotrophic factor and the apolipoprotein E polymorphisms on disease progression in preclinical Alzheimer's disease // *Genes Brain Behav.* — 2009. — Vol. 8, N 1. — P. 43—52.
28. Huang E. J., Reichardt L. F. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function // *Annu. Rev. Neurosci.* — 2001. — Vol. 24. — P. 677—736.
29. Imamura K., Hishikawa N., Ono K. et al. Cytokine production of activated microglia and decrease in neurotrophic factors of neurons in the hippocampus of Lewy body disease brains // *Acta Neuropathol.* — 2005. — Vol. 109, N 2. — P. 141—150.
30. Jovanovic J. N., Czernik A. J., Fienberg A. A. et al. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release // *Nat. Neurosci.* — 2000. — Vol. 3, N 4. — P. 323—329.
31. Kleim J. A., Chan S., Pringle E. et al. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex // *Nat. Neurosci.* — 2006. — Vol. 9, N 6. — P. 735—737.
32. Kohno R., Sawada H., Kawamoto Y. et al. BDNF is induced by wild-type α -synuclein but not by the two mutants, A30P or A53T, in glioma cell line // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 318, N 1. — P. 113—118.
33. Korte M., Staiger V., Griesbeck O. et al. The involvement of brain-derived neurotrophic factor in hippocampal long-term potentiation revealed by gene targeting experiments // *J. Physiol. Paris.* — 1996. — Vol. 90, N 3—4. — P. 157—164.
34. Korte M., Kang H., Bonhoeffer T. et al. A role for BDNF in the late-phase of hippocampal long-term potentiation // *Neuropharmacol.* — 1998. — Vol. 37, N 4—5. — P. 553—559.
35. Lee C. H., Park J. H., Yoo K. Y. et al. Pre- and post-treatments with escitalopram protect against experimental ischemic neuronal damage via regulation of BDNF expression and oxidative stress // *Exp Neurol.* — 2011. — Vol. 229, N 2. — P. 450—459.
36. Luellen B. A., Bianco L. E., Schneider L. M. et al. Reduced BDNF is associated with a loss of serotonergic innervation in the hippocampus of aging mice // *Genes Brain Behav.* — 2007. — Vol. 6, N 5. — P. 482—490.
37. Manto M., Oulad ben Taib N., Luft A. R. Modulation of excitability as an early change leading to structural adaptation in the motor cortex // *J. Neurosci. Res.* — 2006. — Vol. 83, N 2. — P. 177—180.
38. Martinez A., Alcantara S., Borrell V. et al. TrkB and TrkC signaling are required for maturation and synaptogenesis of hippocampal connections // *J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 18, N 18. — P. 7336—7350.
39. Masi G., Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression // *CNS Drugs.* — 2011. — Vol. 25, N 11. — P. 913—931.
40. Mattson M. P., Maudsley S., Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders // *Trends Neurosci.* — 2004. — Vol. 27, N 10. — P. 589—584.
41. Murer M. G., Yan Q., Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease // *Prog. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 63, N 1. — P. 71—124.
42. Pascual-Leone A., Amedi A., Fregni F. et al. The plastic human brain cortex // *Ann. Rev. of Neurosci.* — 2005. — Vol. 28. — P. 377—401.
43. Pittenger C. Disorders of memory and plasticity in psychiatric disease // *Dialogues Clin. Neurosci.* — 2013. — Vol. 15, N 4. — P. 455—463.
44. Pivac N., Nikolac M., Nedic G. et al. Brain derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and psychotic symptoms in Alzheimer's disease // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 35, N 2. — P. 356—362.
45. Ristevska-Dimitrovska G., Shishkov R., Gerazova V. P. et al. Different serum BDNF levels in depression: results from BDNF studies in FYR Macedonia and Bulgaria // *Psychiatr. Danub.* — 2013. — Vol. 25, N 2. — P. 123—127.
46. Sairanen M., Lucas G., Ernfors P. et al. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25, N 5. — P. 1089—1094.
47. Schmidt H. D., Duman R. S. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior // *Behav. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 18, N 5—6. — P. 391—418.
48. Schulte-Herbrüggen O., Fuchs E., Abumaria N. et al. Effects of escitalopram on the regulation of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor protein levels in a rat model of chronic stress // *J. Neurosci. Res.* — 2009. — Vol. 87, N 11. — P. 2551—2560.
49. Seo M. K., Lee C. H., Cho H. Y. et al. Effects of antidepressant drugs on synaptic protein levels and dendritic outgrowth in hippocampal neuronal cultures // *Neuropharmacology.* — 2014. — Vol. 79. — P. 222—233.

50. Spalding K.L., Bergmann O., Alkass K. et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans // *Cell*.— 2013.— Vol. 153, N 6.— P. 1219—1227.
51. Stahnisch F.W., Nitsch R. Santiago Ramón y Cajal's concept of neuronal plasticity: the ambiguity lives on // *Trends Neurosci.*— 2002.— Vol. 25, N 11.— P. 589—591.
52. Suri D., Veenit. V., Sarkar A. et al. Early stress evokes age-dependent biphasic changes in hippocampal neurogenesis, BDNF expression, and cognition // *Biol. Psychiatry*.— 2013.— Vol. 73, N 7.— P. 658—666.
53. Warner-Schmidt J.L., Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment // *Hippocampus*.— 2006.— Vol. 16, N 3.— P. 239—249.
54. Wolkowitz O.M., Wolf J., Shelly W. et al. Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*.— 2011.— Vol. 35, N 7.— P. 1623—1630.
55. Zilles K. Neuronal plasticity as an adaptive property of the central nervous system // *An. Anat.*— 1992. Vol. 174, N 5.— P. 383—391.

Н. В. ЧЕРЕДНІЧЕНКО ¹, О. А. ЛЕВАДА ²

¹КУ «Центральна лікарня Комунарського району», Запоріжжя

²ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Порушення BDNF-залежних механізмів нейропластичності при психічних і неврологічних захворюваннях та їх корекція есциталопрамом

Огляд присвячено порушенням BDNF-залежних механізмів нейропластичності при низці афективних, тривожних і нейрокогнітивних розладів. Наведено докази, отримані в експериментальних та клінічних дослідженнях, щодо зниження експресії BDNF у мозку при зазначеній патології. Представлено дані про позитивний вплив есциталопраму на збільшення експресії BDNF як можливий механізм регресу депресивної, тривожної і когнітивної симптоматики.

Ключові слова: порушення нейропластичності, мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), есциталопрам, корекція.

N. V. CHEREDNICHENKO ¹, O. A. LEVADA ²

¹Central Hospital of Kommunarsky District, Zaporizhzhya

²SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Post-Graduate Education of Health Ministry of Ukraine»

Impairment of BDNF-mediated neuroplasticity mechanisms for mental and neurological diseases, and their correction by escitalopram

This review focuses on the impairment of BDNF-mediated mechanisms of neuroplasticity in a number of affective, anxiety and neurocognitive disorders. The evidence from experimental and clinical studies to reduce the expression of BDNF in the brain at the same pathology is given. We obtained the data on the positive effects of escitalopram on the increased expression of BDNF as a possible mechanism of regression of depressive, anxiety, and cognitive symptoms.

Key words: disturbances of neuroplasticity, BDNF, escitalopram, correction. □



Ж. Н. БАЗИК

Черкасская областная психиатрическая больница

Диагностика и лечение деменции с тельцами Леви (краткий обзор современной зарубежной литературы)

Приведен обзор современной франкоязычной литературы, посвященной деменции с тельцами Леви. Изложены взгляды авторов относительно особенностей диагностики, клинической картины и лечения этого заболевания. Приведены шкалы, облегчающие первичную диагностику. Корректный подход и специальные знания необходимы практикующим врачам, чтобы избежать ошибок при назначении психотропных препаратов. Это позволит продлить стабильное состояние, а иногда и спасти жизнь пациенту.

Ключевые слова: деменция с тельцами Леви, синуклеинопатии, флуктуации сознания, экстрапирамидные расстройства, диагностические критерии, шкалы.

На сегодня перечень наиболее распространенных форм деменций в мире, не считая смешанных вариантов, содержит 4 основные (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, болезнь Пика, или лобно-височная дегенерация, и деменция с тельцами Леви (ДТЛ)). При этом ДТЛ занимает третье место по распространенности (после широко обсуждаемой в медицинской среде болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [1]). Недостаточная информированность практикующих врачей об особенностях клинической картины и лечения ДТЛ часто является причиной ошибок в диагностике этого заболевания, неверно определяемого либо как болезнь Альцгеймера (БА), либо как болезнь Паркинсона (БП) с дементным синдромом. Непереносимость пациентами с ДТЛ классических нейролептиков, которые назначают для купирования галлюцинаторных, бредовых симптомов, может привести к резкому ухудшению состояния здоровья и даже к смерти.

Историческая справка

В 1912 г. немецкий невролог Фредерик Леви выявил в стволе головного мозга пациента с БП

особые включения в цитоплазме, происходящие из белков разрушенного цитоскелета. В 1919 г. эти включения впервые были названы тельцами Леви. В 1961 г. японский исследователь Н. Okazaki и соавторы обнаружили у 2 пациентов, страдавших от деменции, поведенческих и двигательных нарушений, внутриклеточные включения в коре головного мозга, идентичные тем, которые определялись как тельца Леви при БП. В 1989 г. W. R. G. Gibb заявил, что тельца Леви в коре головного мозга являются причиной деменции чаще, чем это установлено [3, 5]. После этого в психиатрии начался период появления терминов, определяющих разные формы слабоумия, связанные с тельцами Леви: тельца Леви при БА, БА со случайными тельцами Леви, БА, измененная болезнью Паркинсона (в случае, если БА возникла раньше), сенильная деменция с тельцами Леви и т. д. В каждом случае причиной кортикальных и субкортикальных поражений, вызывающих деменцию, считали тельца Леви. В 1996 г. международная федерация психиатров впервые выделила деменцию с тельцами Леви как отдельную нозологию (Dementia with Lewy bodies, DLB) в литературе и утвердила согласованные критерии клинической диагностики [7].

© Ж. М. Базик, 2015

Определение и этиология

Деменция с тельцами Леви (вторая общая причина нейродегенеративных деменций) — это хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся наличием специфических внутриклеточных образований — телец Леви в корковых и подкорковых отделах головного мозга. Это один из вариантов синуклеинопатии, к которой также отнесены БП, мультисистемная атрофия и др.

В основе заболевания лежат нарушения метаболизма естественного белка внутренней мембраны нейрона — α -синуклеина, который в дальнейшем входит в состав телец Леви вместе с другими компонентами — нейрофиламентами, кристаллами белка и убиквитинном. Заболевание характеризуется дефицитом ацетилхолина, степень которого намного превышает таковую при других нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БА.

Эпидемиология

Данные о распространенности ДТЛ варьируют в зависимости от исследования — от 0 до 5,0% в общей популяции населения и от 0 до 30,5% от общего количества случаев деменции. Заболеваемость, в частности во Франции, составляет более 0,1% в год в общей популяции и более 3,2% в год от впервые выявленных случаев деменции. Частота нарушений резко увеличивается с возрастом. Дебют заболевания в среднем приходится на 70 лет. Мужчины болеют чаще, чем женщины.

Диагностические критерии

Описывая критерии диагностики ДТЛ, практически все зарубежные авторы ссылаются в на доклад исследователей британского Института старения и здоровья (Institute for Ageing and Health, University of Newcastle upon Tyne) под руководством Мак Кейта, опубликованный в журнале «Neurology» в декабре 2005 г. [6]. В докладе консорциума по деменции с тельцами Леви пересмотрены критерии клинической диагностики деменции с тельцами Леви с учетом новой информации и улучшенной диагностики заболевания.

Клинические критерии диагностики [6]

1. Принципиальные признаки

- Прогрессирующее снижение когнитивных функций, достигающее уровня, когда выполнение профессиональных и социальных задач становится невозможным.
- Нарушения памяти на начальных этапах болезни могут отсутствовать. Поражаются другие составляющие когнитивного профиля — внимание и зрительно-пространственные функции.
- Характер нарушений — смешанный, корково-подкорковый.

2. Основные признаки

(Наличие любых двух из них достаточно для постановки вероятного диагноза ДТЛ, одного признака — для возможной диагностики ДТЛ)

- А. Частые колебания (флуктуации) состояния когнитивного статуса, колебания внимания и бдительности на протяжении дня.
- Б. Повторные яркие зрительные галлюцинации.
- В. Синдром паркинсонизма немедикаментозный.

3. Дополнительные (наводящие) признаки

(Должны сочетаться с принципиальными и основными признаками. Сами по себе дополнительные признаки не являются основанием для постановки диагноза)

- А. Расстройства REM-фазы сна или фазы с быстрым движением глаз, фазы парадоксального сна.
- Б. Выраженная чувствительность к нейролептикам.
- В. Снижение транспорта дофамина, определяемое при сканировании мозга.

4. Неспецифичные признаки

(Могут часто встречаться при ДТЛ)

- А. Повторяющиеся падения, синкопии.
- Б. Короткая потеря сознания.
- В. Тяжелая вегетативная дисфункция: ортостатическая гипотензия, недержание мочи.
- Г. Галлюцинации в других органах чувств.
- Д. Систематизированный бред.
- Е. Депрессия.
- Ж. Относительная сохранность структур средних височных долей на компьютерной или магнитно-резонансной томограмме.
- З. На ЭЭГ ранняя медленноволновая активность с всплесками волн в височных отведениях.

5. Диагностика ДТЛ маловероятна:

- А. При наличии цереброваскулярных заболеваний, выявленных клинически либо при сканировании головного мозга.
- Б. При наличии другого общесоматического заболевания или другой патологии головного мозга, которые могли бы объяснить клиническую картину у пациента.
- В. Во всех случаях, когда паркинсонизм развился только на глубокой стадии деменции.
- 6. Очередность появления симптомов во времени

Диагноз ДТЛ может быть установлен при появлении признаков деменции не позже одного года с момента диагностики симптомов паркинсонизма. Диагноз БП с деменцией может быть установлен при появлении симптомов деменции на фоне уже выраженного паркинсонизма.

Из всех когнитивных функций раньше всего нарушается **концентрация внимания**. Пациент внешне выглядит заторможенным, быстро истоща-

ется при умственных нагрузках, перестает сотрудничать с исследователем. Затем психическая активность восстанавливается. Такие колебания в литературе определяют как флуктуации. Колебания сознания и когнитивных функций трудно оценить, задавая вопрос типа: «Бывают ли у данного пациента минуты ясного сознания и периоды помраченного сознания в течение дня?». Исследования показали, что 75 % лиц, ухаживающих за пациентами с БА и ДТЛ, отвечали в обоих случаях утвердительно.

Исходя из этого, для современной клинической диагностики данного признака рекомендуют использовать 3 специальных диагностических шкалы: Clinician Assessment of Fluctuation Scale, Semi-structured One Day Fluctuation Assessment Scale, Mayo Fluctuations Composite Scale.

Зрительные галлюцинации являются сложными и повторяющимися. Обычно они возникают раньше других признаков и, к сожалению, часто остаются незамеченными окружающими, хотя являются наиболее достоверным критерием клинической диагностики.

Тест Neuropsychiatric Inventory (NPI) позволяет оценить частоту и интенсивность галлюцинаций и отличить их от других видов галлюцинаций. Этот тест можно найти в интернете.

Пациенты с галлюцинациями имеют значительно большие зрительно-пространственные нарушения. Зрительные галлюцинации связаны с выраженным дефицитом ацетилхолина в коре головного мозга, и именно этим объясняется наилучший терапевтический ответ на введение ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Тяжесть **экстрапирамидных расстройств** одинакова при ДТЛ и при БП как с явлениями деменции, так и без нее. Тем не менее, при ДТЛ наблюдаются преимущественно осевые нарушения с гораздо большей нестабильностью походки, сложностью удержания позы, больше проблем при движении и более выраженная амимия, чем при БП. Дрожание в состоянии покоя отмечается значительно реже. Для оценки двигательных проблем при ДТЛ используют шкалу UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale).

Терапевтический ответ на введение препаратов леводопы у больных ДТЛ гораздо ниже, чем в случаях неосложненной БП, возможно, из-за дегенерации полосатого тела. К тому же, большинство симптомов паркинсонизма не имеют дофаминергического происхождения. Тем не менее, 75 % пациентов отмечают улучшение при лечении препаратами леводопы.

В группе **дополнительных (наводящих) признаков** каждый из трех признаков, если он связан с одним или несколькими главными критериями, достаточен для постановки диагноза ДТЛ.

Нарушения фазы быстрого сна (РЕМ-сна), или периода быстрого движения глаз, проявляются в

виде снов, часто красочных и пугающих, без мышечной атонии. Пациенты живо воспринимают свои сны, с криками, движениями ног и выраженной агитацией. Родственники пациентов отмечают эти нарушения задолго до появления паркинсонизма или слабоумия. И эти нарушения сна часто ассоциируются с α -синуклеинопатией, такой как ДТЛ или БП, и редко имеют место при других нейродегенеративных заболеваниях. Расстройства РЕМ-сна и дневная сонливость также влияют на колебания когнитивных функций. Важно обследовать пациента и его близких на наличие подобных проблем с помощью анкеты сна. Диагноз может быть подтвержден методом полисомнографии.

Повышенная чувствительность к антипсихотическим препаратам является существенным основанием предположить ДТЛ. Но ее отсутствие также не исключает диагноз ДТЛ, поскольку у половины пациентов с ДТЛ, получавших антипсихотические препараты, не выявлено их непереносимости.

Функциональная томография транспортировки дофамина позволяет определить целостность нигростриарной дофаминергической системы (то есть движение дофамина от черной субстанции к полосатому телу) и имеет диагностическое значение при исследовании тремора неизвестной этиологии. Концентрация дофамина бывает аномально повышенной при идиопатической форме БП, мультисистемной атрофии и прогрессивном супрануклеарном параличе. При ДТЛ наблюдается невыраженное повышение дофаминергической активности. При БА сканирование демонстрирует нормальные показатели, что может быть полезным при дифференциальной диагностике ДТЛ и БА.

Дополнительные критерии часто встречаются при ДТЛ, но не являются специфичными для этого заболевания. На ранних стадиях болезни могут наблюдаться тяжелая вегетативная дисфункция с ортостатической гипотензией, вегетососудистой дистонией, недержанием мочи, запорами, затруднением глотания. Также могут наблюдаться головокружения, обмороки, падения и кратковременные потери сознания.

Иногда пациенты демонстрируют галлюцинации в других органах чувств, депрессивный синдром или систематизированный бред, что может привести к ошибочному психиатрическому диагнозу в начальной стадии заболевания. Дифференциальный диагноз обычно исключает другие системные или неврологические расстройства, однако во время вскрытия у 30 % пациентов с ДТЛ выявляют повреждения белого вещества, нарушения микроциркуляции и наличие лакун, что говорит об определенном количестве смешанных вариантов деменций.

Инструментальная диагностика

Существует несколько дополнительных методов, которые могут помочь в диагностике ДТЛ. К

сожалению, на данный момент применение клеточных маркеров невозможно.

На **магнитно-резонансной томограмме** (МРТ) наблюдается сохранение объема гиппокампа и медиальных отделов височных долей.

На **однофотонной эмиссионной компьютерной томограмме** с введением радионуклидов в кровеносное русло визуализируется атрофия скорлупы и гипоперфузия затылочной доли.

На **позитронно-эмиссионной томограмме** наблюдается гипометаболизм, без затылочной атрофии на МРТ. Обнаружение значительной атрофии мозга, ее прогрессирования и выраженного поражения белой субстанции мозга сильно затруднит диагностику.

Сцинтиграфия (метод визуализации излучения тела при применении низких доз радиоактивных изотопов) с метайодобензилгуанидином, который позволяет количественно определить степень симпатической иннервации, в случае ДТЛ покажет снижение показателей. В будущем это исследование будет в высшей степени чувствительным и специфичным для дифференциальной диагностики БА и ДТЛ.

Стандартная электроэнцефалография (ЭЭГ) может выявить раннее замедление с всплесками волн в лобных и височных отведениях.

Дифференциальная диагностика

Наличие прогрессивного снижения памяти является необходимым условием для диагностики ДТЛ, даже если это не единственный элемент заболевания. Когнитивный профиль включает одновременно корковые и подкорковые нарушения, выраженный дефицит внимания, нарушения зрительно-пространственной ориентации и исполнительную дисфункцию.

Пациентов с ДТЛ можно отличить от пациентов с БА по наличию большей сохранности личности, познавательных функций и по более выраженным нарушениям визуального восприятия. Некоторые пациенты могут также иметь выраженный дефицит памяти, что является основанием заподозрить БА.

Профессор медицинского университета в Торонто (Канада) Р. Керен сообщил о результатах сравнительного обследования 261 пациента с БА и 190 — с ДТЛ [5] (таблица).

У большинства больных с БА деменция развивается в течение 10 лет и более после начала двигательных осложнений, при ДТЛ деменция развивается параллельно, а иногда на год может опережать развитие паркинсонизма.

Лечение

Ведение пациента предусматривает выявление и раннюю диагностику заболевания, лечение его симптомов как медикаментозными методами, так и с привлечением дополнительных методов — логопедии, физиотерапии, психотерапии.

Т а б л и ц а
Частота клинических симптомов при ДТЛ и БА (5), %

Симптом	Деменция с тельцами Леви	Болезнь Альцгеймера
Деменция	82	100
Флуктуация	58	6
Зрительные галлюцинации	33	13
Слуховые галлюцинации	19	1
Депрессия	29	16
Паркинсонизм	43	12
Синкопе	28	9
Чувствительность к нейролептикам	61	15

Леводопа может быть полезной при синдроме Паркинсона при ДТЛ и деменции при БП, начиная с малых доз, с постепенным увеличением до минимальных терапевтических доз, чтобы избежать побочных эффектов. Антихолинэргические препараты строго запрещены (в частности, аминазин, который обладает выраженным антихолинэргическим эффектом, галоперидол, все типичные нейролептики).

Зрительные галлюцинации, часто в комбинации с вторичным бредовым синдромом, тревогой и нарушением поведения можно лечить с помощью ингибиторов холинэстеразы: **донепезила, галантамина, ривостиגיрина**. Они имеют антипсихотический эффект при ДТЛ. Интенсивность галлюцинаций снижается при улучшении концентрации внимания.

Если указанные группы препаратов не эффективны или малоэффективны, то пациенту могут быть назначены **атипичные нейролептики** (клозапин (азалептин, лепонекс, азапин), кветиапин, арипипразол, оланзапин, рисперидон) для предотвращения нарастания симптомов болезни и снижения риска возникновения гиперчувствительности.

В случае депрессии эффективны СИОЗС.

Трициклические антидепрессанты в связи антихолинэргическим эффектом не рекомендуют.

В случае нарушения сна иногда применяют **клоназепам** (группа бензодиазепинов) по 0,25 мг, **мелатонин** по 3,0 мг или кветиапин по 12,5 мг перед сном с постепенной коррекцией дозы.

Ингибиторы холинэстеразы также устраняют апатию и нарушения сна. Они могут положительно влиять на когнитивные флуктуации, общую активность и повседневную деятельность. Их эффекты являются более важными при ДТЛ, чем при БА.

Выводы

Таким образом, ДТЛ является комплексной нейродегенеративной патологией, с более корот-

ким періодом течення і більш небажаним прогнозом, ніж БА.

В останнє время досягнуто значительний прогресс як в изученні патофізіології захворювання, так і ранньої клінічної і інструментальної діагностики процесу. Є успіхи в определении схем лікування симптомів хвороби. Навіть при наявності невеликої кількості клінічних дослід-

вань роль антихолінергічних препаратів, леводопи і новітніх атипичних нейролептиків при лікуванні ДТЛ уже очевидна.

Автор виражає вдячність колегам з Госпітального центру СШУ г. Лимож і клініки г. Сент-Жуньєн (Франція) за надані матеріали і методи.

Література

1. Faucher N. Diagnostic et prise en charge des démences à corps de Lewy // Successful Aging Database. — Mise au point. 2005
2. Ferchichi S., Giraud M., Smaghe A. La démence à corps de Lewy // La Revue de Gériatrie. — 2000. — Vol. 25. — P. 493—498.
3. Gibb W.R.G., Luthert P.J., Janota I. et al. Cortical Lewy body dementia: clinical features and classification // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1989. — Vol. 52. — P. 185—192.
4. Greffard S., Marquis C., Boddaert J. et al. La démence à corps de Lewy: la diagnostiquer et la traiter // Repères en Gériatrie. — 2004. — Vol. 43. — P. 31—34.
5. Keren R. Diagnostic et prise en charge de la démence à corps de Lewy La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer. — P. 4—11.
6. McKeith I.G. et al. for the Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: the third report of the DLB consortium // Neurology. — 2005. — Vol. 65. — P. 1863—1972. <http://www.alzheimer-adna.com/Clinic/CriteresMcKeithDCL.html>.
7. McCracken C., Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies // Age Ageing. — 2005. — Vol. 34. — P. 561—566.
8. Zaccà L., McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop // Neurology. — P. 1996. — P. 47. — P. 1113—1124.

Ж. М. БАЗИК

Черкаська обласна психіатрична лікарня

Діагностика та лікування деменції з тільцями Леві (короткий огляд сучасної зарубіжної літератури)

Наведено огляд сучасної франкомовної літератури, присвяченої деменції з тільцями Леві. Викладено погляди авторів щодо особливостей діагностики, клінічної картини і лікування цього захворювання. Наведено шкали, що полегшують первинну діагностику. Коректний підхід і спеціальні знання потрібні лікарям-практикам, щоб уникнути помилок при призначенні психотропних препаратів. Це дасть змогу подовжити стабільний стан, а іноді й врятувати життя пацієнтів.

Ключові слова: деменція з тільцями Леві, синуклеїнопатії, флуктуації свідомості, екстрапірамідні розлади, діагностичні критерії, шкали.

Zh. M. BAZYK

Cherkasy Regional Psychiatric Hospital

Diagnostics and management of dementia with Lewy bodies (foreign contemporary literature review)

The article presents the review of French-speaking literature devoted to the problem of dementia with Lewy bodies. Authors' views on dementia diagnostics, its clinical manifestation and management are outlined. Scales to make primary diagnostics simpler are presented. The discussed special information and correct approach are important for doctors to avoid mistakes while psychotropic medication administration. It will enable to prolong stable state and sometimes to save patient's life.

Key words: dementia with Lewy bodies, synucleinopathies, consciousness fluctuation, extrapyramidal disorders, diagnostic criteria, scales. □

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Кафедра неврології
Академія практикуючих неврологів
Медіамед

**Науково-практична конференція
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ
24—25 вересня 2015 року, Київ**

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.

ПЕРЕЛІК ОСНОВНИХ ПИТАНЬ НАУКОВОЇ ПРОГРАМИ КОНФЕРЕНЦІЇ:

- Патогенез, клініка, діагностика та лікування гострого періоду інсульту
- Когнітивні та психоемоційні порушення при цереброваскулярній патології
- Критерії діагнозу, нові методи діагностики і лікування розсіяного склерозу
- Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань периферичної нервової системи
- Нейродегенеративні захворювання: хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера
- Епілепсія та неепілептичні пароксизмальні стани в неврології
- Фармакотерапія в неврології
- Якість життя та реабілітація пацієнтів із захворюваннями нервової системи

Заявки на участь у науковій програмі, вимоги до тез можна отримати на сайті www.neurology.org.ua.

Заявка на участь у науковій програмі: до **1.06.2015 р.**

Подання тез: до **1.07.2015 р.**

Реєстрація: *на місці.*

АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ

01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра неврології
E-mail: apn.neuro@gmail.com

Відповідальний секретар конференції

Довбонос Тетяна Анатоліївна

Тел. +38-091-902-61-08, +38-095-779-56-72; факс (44) 224-58-61.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

15-17 квітня 2015 року



Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

• Президента України

Під патронатом:

• Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:

• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони здоров'я України

• Державної служби України з лікарських засобів
• Київської міської державної адміністрації

Організатори:

• Національна академія медичних наук України
• НМАПО імені П. Л. Шулика
• Компанія LMT

Співорганізатори:



Генеральний партнер:

TOSHIBA
Leading Innovation >>

Міжнародні партнери:



Партнери:



ЕКСПОНЕНТІВ

360

20

КРАЇН

ВІДВІДУВАЧІВ

12000

WWW.MEDFORUM.IN.UA

700

ДОПОВІДАЧІВ

MEDICA EXPO

Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMA EXPO

Міжнародна фармацевтична виставка

ВСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ, ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ, ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

Спеціальні програми:

- Організація та управління охороною здоров'я
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Військова медицина
- Онкологія
- Терапія
- Фізіотерапія та реабілітація
- HEALTH BEAUTY

Спеціальні напрямки:

- Хірургія та нейрохірургія
- Медицина невідкладних станів
- Педіатрія та неонатологія, акушерство та гінекологія
- Інфекційні хвороби та епідеміологія
- Організація та управління фармацією

ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний стратегічний партнер:



Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMA EXPO:



Міжнародні інформаційні партнери:



Генеральний інтернет-партнер:



Офіційні інформаційні партнери: Здоров'я України



3 питань участі у Форумі:
3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 526-93-09
+380 (44) 526-92-89

@ med@lmt.kiev.ua
@ congress@medforum.in.ua

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 надісланій 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;

- 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. Просимо 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 ті самі рубрики, за винятком вступу. 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 ілюстрацій 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.). **Просимо обмежувати кількість джерел 40 працями.**

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.