

ISSN 1998-4235

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

Український неврологічний журнал

№ 1 (42)
2017

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 № 11 до наказу Міністерства освіти і науки України
від 7 жовтня 2015 р. № 1021

Журнал зареєстровано в наукометричних
системах РІНЦ та Google Scholar

Журнал внесено до загальнодержавної бази даних «Україніка наукова»,
матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Київ
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
2017

www.ukrneuroj.com.ua

www.vitapol.com.ua

Український неврологічний журнал

Головний редактор

Л. І. Соколова

Редакційна рада

Ю. І. Головченко (Київ)

Т. С. Міщенко (Харків)

В. І. Цимбалюк (Київ)

Г. М. Драннік (Київ)

О. К. Напрєєнко (Київ)

Т. М. Черенько (Київ)

В. П. Лисенюк (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

Редакційна колегія

Н. Ю. Бачинська (Київ)

М. І. Лісяний (Київ)

О. В. Ткаченко (Київ)

В. І. Боброва (Київ)

С. П. Московко (Вінниця)

С. І. Шкробот (Тернопіль)

І. А. Григорова (Харків)

О. А. Мяловицька (Київ)

V. Caso (Італія)

О. М. Дзюба (Київ)

Т. І. Негрич (Львів)

J. M. M. C. Ferro (Португалія)

І. М. Карабань (Київ)

С. С. Пшик (Львів)

V. Lisnic (Молдова)

О. А. Козьолкін (Запоріжжя)

Г. Г. Скибо (Київ)

E. Trinka (Австрія)

В. В. Кузнєцов (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 № 9-ВР від 23.02.2017 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. 10,23

Замовлення № 0117N

Наклад – 2000 прим.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований, друк офсетний

Підписано до друку 17.03.2017 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, 2017 © ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2017

Передплатний індекс 96474

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

ОГЛЯДИ

- 7 Нутритивная поддержка у пациентов с инсультом: современный междисциплинарный подход и клиническая практика Инсультного центра клиники «Оберіг»**
Ю. В. ФЛОМИН
Nutritional support for patients with stroke: current interdisciplinary approach and clinical practice of Stroke Center, Clinic Oberig
Yu. V. FLOMIN
- 17 Клініко-експериментальне обґрунтування ролі вірусної інфекції в розвитку та наслідках ішемічного інсульту**
Н. С. ТУРЧИНА
Clinical and experimental background of viral infection impact on ischemic stroke development and consequences
N. S. TURCHYNA
- 33 Патогенетические аспекты постинсультных когнитивных расстройств**
А. Р. ТЕРЕЩЕНКО
A modern approach to poststroke cognitive impairment
G. R. TERESHCHENKO

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 42 Состояние мозгового кровообращения на ранних стадиях атеросклеротической и гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии**
В. В. КУЗНЕЦОВ, С. Г. МАЗУР, А. Г. СКРИПЧЕНКО
Status of the cerebral hemodynamics in the early stages of the atherosclerotic and hypertensive dyscirculatory encephalopathy
V. V. KUZNETSOV, S. G. MAZUR, O. G. SKRIPCHENKO
- 49 Можливості превентивної терапії когнітивної дисфункції: електрокардіостимуляція у пацієнтів з брадіаритміями**
С. М. СТАДНИК
The possibility of cognitive dysfunction preventive therapy: cardiac pacemaker for patients with bradyarrhythmia
S. M. STADNIK
- 55 Функціональні наслідки у хворих у ранній відновний період мозкового ішемічного півкульового інсульту залежно від вмісту серотоніну та мелатоніну в крові**
С. О. МЕДВЕДКОВА
Functional outcomes in patients in early recovery period of ischemic hemispheric stroke depending on serotonin and melatonin blood levels
S. O. MEDVEDKOVA
- 59 Особливості міастенії, поєднаної з іншими аутоімунними захворюваннями**
К. В. АНТОНЕНКО, Т. І. ІЛЛЯШ, Л. О. ВАКУЛЕНКО,
Н. В. КОВАЛЕНКО, Н. В. СИРОТА, Т. В. ШОПТЕНКО
Peculiarities of myasthenia gravis, associated with other autoimmune diseases
K. V. ANTONENKO, T. I. ILLYASH, L. O. VAKULENKO,
N. V. KOVALENKO, N. V. SYROTA, T. V. SHOPTENKO

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

65 Вплив імплантації Neurogel у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребня на відновлення рухової функції задніх кінцівок щура після травми спинного мозку

В. І. ЦИМБАЛЮК, В. В. МЕДВЕДЄВ, Р. Г. ВАСИЛЬЄВ,
О. А. РИБАЧУК, В. І. КОЗЯВКІН, Н. Г. ДРАГУНЦОВА

The effect of Neurogel with neural crest stem cells implantation on motor function recovery after experimental spinal cord injury
V. I. TSYMBALIUK, V. V. MEDVEDIEV, R. G. VASILIEV,
O. A. RYBACHUK, V. I. KOZYAVKIN, N. G. DRAGUNTSOVA

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

72 Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія у хворих на синдром набутого імунodefіциту (огляд літератури та власне клінічне спостереження)

Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО, О. А. МЯЛЛОВИЦЬКА, О. В. ЛОБАНОВ

Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS patients (literature review and own clinical observation)
L. V. PANTELEIENKO, O. A. MIALOVYTSKA, O. V. LOBANOV

77 Випадок центрального понтинного мієлінолізу в молодій жінки

І. М. ПОЯСНИК

The case of central pontine myelinolysis in young woman
I. M. POYASNYK

ОРГАНІЗАЦІЯ НЕВРОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ

82 Аналіз роботи неврологічної служби дорослої мережі м. Києва за 2016 рік

ПІДГОТУВАЛА М. М. ПРОКОПІВ

Analysis of 2016 adult neurological care service work performance, Kyiv
Prepared by M. M. PROKOPIV

87 Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»



Ю. В. ФЛОМИН

МЦ «Універсальна клініка „Оберіг“», Київ

Нутритивна підтримка у пацієнтів с інсультом: сучасний междисциплінарний підхід і клінічна практика Інсультного центру клініки «Оберіг»

Інсульт асоціюється з високим ризиком смерті або інвалідності. У пацієнтів з інсультом, особливо в разі порушення свідомості і/або глотання, часто має місце дефіцит білка і енергії (станція мальнутриції). Порушення нутритивного статусу асоціюються з більш тяжким пошкодженням головного мозку, ускладненнями і несприятливим результатом. Забезпечення адекватної нутритивної підтримки як при гострому інсульті, так і в період реабілітації потребує междисциплінарного підходу і може сприяти кращому нейрокогнітивному і функціональному відновленню. В огляді розглянуті сучасні підходи до діагностики дисфагії і мальнутриції, а також ключові аспекти нутритивної підтримки у пацієнтів з інсультом.

Ключові слова: інсульт, дисфагія, мальнутриція, постінсультна реабілітація, ускладнення, результат.

По даним Всесвітньої організації охорони здоров'я, інсульт займає друге місце в списку найбільш поширених причин смерті (6,7 млн, або 12% всіх смертей в 2012 г.) і вважається провідною причиною інвалідності в світі. Третя більша частина, переживши інсульт, помирає в період першого року. Кількість людей, що живуть з наслідками інсульту становить 33 млн, причому близько третини жертв інсульту залежать від сторонньої допомоги [28, 49, 70]. В Європі захворюваність інсультом становить від 100 до 700 випадків на 100 тис. населення [4]. Згідно офіційної статистики, в Україні в 2013 г. було зареєстровано 112 тис. випадків інсульту, в третій частині випадків — у осіб трудоспроможної віку [1]. Однак реальна захворюваність інсультом в нашій країні може бути в 1,5—3,0 рази вище. Так, результати дослідження бремені захворювань в світі в 2010 г. (Global Burden of Disease Study 2010) свідчать

про те, що захворюваність ішемічним і геморагічним інсультом в Україні становила 533,4 і 88,6 випадків на 100 тис. пацієнто-літ відповідно [40]. Стандартизована за віком поширеність ішемічного і геморагічного інсульту в Україні в 2013 г. оцінювалася в 339—508 і 0—39 випадків на 100 тис. населення відповідно (іншими словами, в країні проживало від 170 до 250 тис. осіб, переживши інсульт) [18]. Лише 10—20% виживши після інсульту не мають жодних обмежень життєдіяльності, тоді як у більшості пацієнтів зберігаються стійкі неврологічні і функціональні порушення (близько 50% мають геміпарез, близько 30% не можуть передвигатися без сторонньої допомоги), що свідчить про велику медико-соціальної і економічної значимості інсульту [4, 8].

Як в гострий період інсульту, так і в час реабілітації у пацієнтів часто мають місце нутритивна недостатність і мальнутриція, асоційовані з несприятливими результатами [33, 78]. Од-

© Ю. В. Фломін, 2017

ним из ведущих факторов риска развития мальнутриции является дисфагия, частота которой в ранний период инсульта достигает 50—60 % и которая по-прежнему имеет место в 1—10 % через 6 мес от начала заболевания [7, 77].

С учетом данных литературы и 5-летнего опыта Инсультного центра МЦ «Универсальная клиника «Обериг» обсуждается клиническое значение дисфагии и мальнутриции, рассматриваются современные междисциплинарные подходы к нутритивной поддержке у пациентов с инсультом.

Дисфагия

Под дисфагией понимают любое нарушение процесса глотания, связанное с анатомическими или функциональными нарушениями в полости рта, глотке, гортани или пищеводе. Дисфагия ассоциируется с плохим состоянием здоровья и многими неблагоприятными событиями [69]. Частота дисфагии у пациентов с инсультом составляет от 30 до 65 % [43, 56]. Хотя у большинства пациентов нарушения глотания регрессируют в течение первого месяца от начала болезни, в некоторых случаях проявления дисфагии сохраняются более 6 мес [67]. Дисфагия существенно повышает риск таких осложнений, как пневмония, мальнутриция и дегидратация, а также увеличивает длительность пребывания в стационаре, риск смерти и стоимость лечения [10, 11, 24, 30, 45, 46, 76].

Пневмония — распространенное инфекционное осложнение, которое развивается у 10—14 % пациентов с инсультом и обуславливает до 35 % случаев смерти в ранний постинсультный период [37, 47, 64, 74]. Хотя общепринятого определения и диагностических критериев для постинсультной пневмонии не существует, считается, что в большинстве случаев она развивается вследствие аспирации содержимого ротоглотки, обусловленного дисфагией [39]. Под аспирацией понимают проникновение фрагментов пищи или жидкости в дыхательные пути ниже уровня истинных голосовых связок, а под аспирационной пневмонией — развитие легочной инфекции вследствие аспирации [38, 53, 69]. Результаты систематического обзора исследований у пациентов с инсультом свидетельствуют о 3-кратном увеличении риска пневмонии при дисфагии и 11-кратном повышении риска пневмонии в случае верифицированной аспирации [45]. У постинсультных пациентов с дисфагией развитие пневмонии ассоциируется с более длительным пребыванием в стационаре, тяжелыми ограничениями жизнедеятельности через 3—6 мес, нарушениями нутритивного статуса в период госпитализации, 3-кратным повышением риска летального исхода [38, 68]. Полноценное энтеральное питание в сочетании с интенсивной комплексной реабилитацией у пациентов с инсультом позволяет не только снизить риск пневмонии и мальнутриции, но и улучшить исходы заболевания в це-

лом [69]. На наш взгляд, достаточное внимание к проблеме нарушений глотания и адекватное энтеральное питание — одни из главных причин низкой летальности и хороших функциональных исходов после инсульта у пациентов, которые находились на лечении в Инсультном центре клиники «Обериг».

В литературе можно найти сведения о большом количестве способов оценки функции глотания у пациентов с инсультом. У всех пациентов с инсультом при поступлении необходимо провести скрининг на дисфагию [77]. С этой целью обычно используют простой прикроватный тест с 3 унциями (около 100 мл) воды [2]. Поскольку чувствительность этого теста составляет около 80 %, в части случаев дисфагия может остаться нераспознанной [65]. Тем не менее, если пациент успешно прошел скрининговый тест, ему разрешают принимать пищу и лекарства через рот (сначала под наблюдением опытной медицинской сестры или логопеда). Если при скрининге у пациента выявляют признаки дисфагии, то показана детальная оценка глотания, которую обычно проводит логопед. В нашей практике для клинической оценки глотания используем тест с пищей разной консистенции, который исходно назывался Gugging Swallowing Screen (GUSS) [71]. Данный тест предполагает пошаговый процесс оценки глотания и отдельное исследование для густой и жидкой пищи. В зависимости от полученных результатов устанавливают степень дисфагии (тяжелая, умеренная или легкая), что позволяет предложить соответствующие диетические рекомендации.

Золотой стандарт диагностики дисфагии — рентгеноскопическое исследование глотания с использованием рентгеноконтрастных препаратов (видеофлюороскопия) [41]. Видеофлюороскопию следует проводить после того, как восстановилось ясное сознание, пациент начал выполнять команды и может просидеть в коляске около 30 мин. Результаты исследования очень наглядны как для клиницистов, так и для пациента (рис. 1). Если состояние больного не позволяет провести рентгеноскопическое исследование, то функция глотания может быть оценена с помощью прикроватного эндоскопического метода (трансназальная фиброоптическая фаринго- и ларингоскопия) [77].

Лечение дисфагии предусматривает модификацию диеты, комплексную реабилитацию, освоение приемов безопасного глотания и энтеральное питание через назогастральный/назоюнональный зонд или гастро-/еюностому [6, 9, 77]. Как желудочный зонд, так и гастростома, позволяют обеспечить адекватную нутритивную поддержку при энтеральном питании [3, 27, 52]. Назогастральный зонд не усугубляет дисфагию и не исключает приема небольшого количества пищи через рот с целью тренировки глотания [16]. Введение пищи небольшими порциями, определение остаточного объема содержимого желудка и пребывание пациента в положении сидя во время кормления и в течение

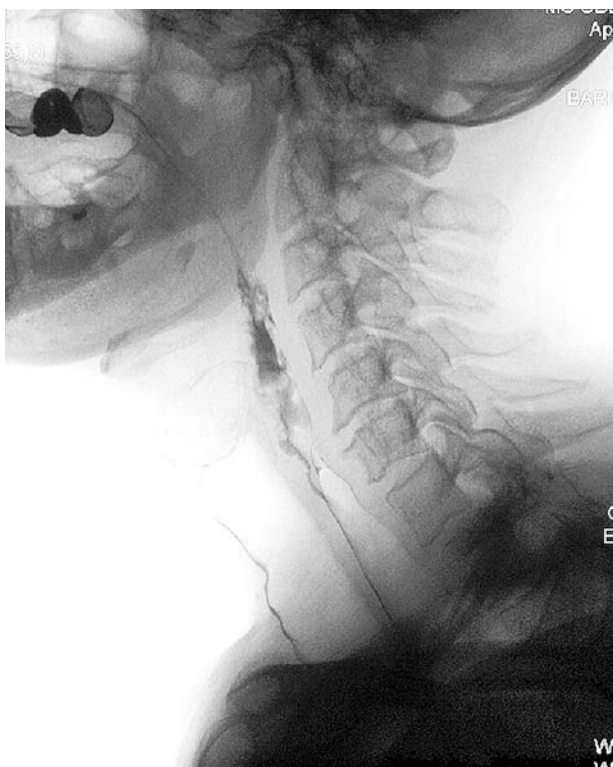


Рис. 1. Результаты рентгеноскопического исследования функции глотания (видеофлюорооскопии): наличие признаков аспирации

30—40 мин после него позволяют снизить риск аспирации у пациентов с дисфагией, находящихся на зондовом питании [8]. Назогастральный зонд просто устанавливается, дешев, безопасен, редко забивается и позволяет следить за резидуальным содержимым желудка, хотя может вызывать у пациентов значительный дискомфорт. У пациентов с острым инсультом обычно используют болюсный режим энтерального питания, при котором жидкую питательную смесь вводят в назогастральный зонд порциями по 200—300 мл 4—6 раз в сутки. Введение пищи в тонкую кишку (назоюнональный зонд и еюностома) используют у больных с нарушением эвакуации пищи из желудка и повторными эпизодами аспирации (например, при повышенном внутричерепном давлении), а также при тяжелых заболеваниях поджелудочной железы [151]. Отсутствуют убедительные доказательства того, что постпилорическое расположение зонда имеет существенные преимущества по сравнению с препилорическим относительно риска аспирации [77]. В большинстве случаев продолжительность энтерального питания не превышает 4—8 нед, некоторые пациенты получают его на протяжении многих месяцев и лет [33]. Пациентам, которым энтеральное питание требуется более 3—4 нед, как правило, показана гастростомия, которую обычно выполняют посредством чрескожного эндоскопического вмешательства. По сравнению с назогастральным зон-

дом при использовании гастростомы реже наблюдаются случаи желудочно-кишечного кровотечения и недостаточно эффективной нутритивной поддержки, однако влияние обоих устройств для энтерального питания на клинически значимые исходы существенно не отличалось [27]. Результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического испытания FOOD подтверждают эффективность раннего начала энтерального питания через назогастральный зонд и свидетельствуют о нецелесообразности проведения гастростомии в первые 1—2 нед от начала заболевания [14]. К сожалению, ни назогастральный зонд, ни гастростома не исключают возможности аспирации [44]. Еюностома может быть эндоскопически установлена непосредственно в тощую кишку или же проведена из желудка (эндоскопическая гастроеюностомия). Если эндоскопически установить гастростому или еюностому невозможно, то необходимо хирургическое вмешательство [9]. В отличие от желудка, в тощую кишку питание, как правило, вводят в непрерывном режиме с помощью соответствующей помпы. В нашем Инсультном центре у пациентов с острым инсультом, осложненным дисфагией, энтеральное питание обычно начинают через назогастральный зонд на 2-е—3-и сутки от начала болезни с введения небольших порций воды и питательных смесей 4—6 раз в сутки. В течение последующих 3—5 дней объем смесей постепенно увеличивают до необходимого для полного обеспечения пищевых потребностей.

Мальнутриция

Мальнутриция представляет собой серьезное, но предотвратимое осложнение инсульта. Данный термин употребляют для обозначения широкого спектра нутритивных нарушений, которые характеризуются длительно существующим дефицитом и/или дисбалансом в потреблении энергии и белка, ведущим к изменению строения тканей организма и нарушению биологических функций [9, 35]. Высокий риск мальнутриции у пациентов с острым инсультом — независимый предиктор внутрибольничной летальности, длительности пребывания в стационаре и стоимости лечения [29]. Сведения о распространенности мальнутриции сильно варьируются, но известно, что это состояние часто встречается как на момент развития инсульта, так и в постинсультный период. На момент госпитализации нарушения питания были документированы у 20 % больных с острым инсультом [62]. Согласно результатам систематического обзора 18 исследований, частота мальнутриции в постинсультный период составляла от 6 до 62 % [25]. Такой большой размах вариации обусловлен различиями в сроках и методах оценки, типах и тяжести инсульта, сопутствующих заболеваниях и осложнениях [8]. Частота мальнутриции прямо пропорциональна длительности пребывания в стационаре

и обратно пропорциональна степени улучшения функционального состояния пациента [50]. Так, в исследовании 104 пациентов с острым инсультом, находившихся в стационаре, продемонстрировано, что, если при поступлении белково-энергетическая мальнутриция наблюдалась у 16 % пациентов с острым инсультом, то к 7-м суткам ее частота возросла до 26 %, а к 14-м — до 35 % [9]. Хронические заболевания или недостаточное питание в прошлом, прием большого количества лекарств, нарушения глотания, более тяжелый инсульт, афазия и выраженная неврологическая дисфункция при поступлении ассоциируются с повышенным риском мальнутриции, особенно у пациентов пожилого возраста [8, 31].

В период реабилитации дисфагия и зондовое кормление — важные факторы риска мальнутриции, которая развивается на протяжении нескольких суток или недель вследствие несоответствия между питанием и пищевыми потребностями пациента. Наблюдение в течение 2—4 мес за 49 пациентами, проходившими стационарную постинсультную реабилитацию, показало, что наличие сахарного диабета и инсульта в анамнезе увеличивают риск мальнутриции на 58 и 71 % соответственно, тогда как локализация и тип инсульта существенно не оказывают влияния. В этом исследовании критерием для диагностики мальнутриции было снижение ниже нормы как минимум двух из следующих показателей: уровень альбумина в сыворотке, количество лимфоцитов, индекс массы тела, толщина 4 кожных складок и окружность руки на уровне середины плеча [20]. Как при дисфагии, так и без нее, недостаточное поступление питательных веществ (особенно белков) в течение длительного периода увеличивает риск мальнутриции, что подчеркивает важность мониторинга питания и нутритивного статуса [24]. Помимо дисфагии, вероятность мальнутриции повышается при снижении уровня бодрствования (сознания), зрительно-пространственных нарушениях, депрессии, выраженном парезе руки или мимических мышц и ограниченной мобильности, а также при повышенных метаболических потребностях пациентов [36, 50]. У женщин риск мальнутриции выше, поскольку они склонны есть меньше и страдают инсультом в более старшем возрасте, чем мужчины. Кроме того, как было показано N. Scherbakov и W. Doehner, 10 дней постельного режима у здоровых лиц пожилого возраста вызывают снижение синтеза белка в мышцах на 30 %, мышечной силы — на 16 % [63]. Недостаточная мобильность и гиподинамия также способствуют инсулинорезистентности и угнетению анаболических процессов. Затруднения при приеме пищи и повышенная утомляемость у пациентов с инсультом могут быть причиной хронического недоедания, которое в свою очередь способствует прогрессированию мышечной слабости и нутритивной недостаточности [75]. Старший возраст, плохой

уход, отсутствие надлежащей реабилитации, инфекционные осложнения, злокачественные новообразования и алкоголизм ассоциируются с нарушениями нутритивного статуса и дегидратацией [9].

Результаты исследований указывают на связь между мальнутрицией и неблагоприятными исходами как при ишемическом, так и при геморрагическом инсульте [57, 66, 78]. Белково-энергетическая мальнутриция способствует более тяжелому ишемическому повреждению мозга и препятствует восстановлению нарушенных функций [59]. Мальнутриция у пациентов с инсультом ассоциируется с выраженной стрессовой реакцией, более высокой частотой осложнений (пролежни, мочевые и легочные инфекции) и летального исхода [36]. Согласно данным крупного эпидемиологического исследования, по итогам 5-летнего наблюдения смертность оказалась выше у постинсультных пациентов с недостаточной массой тела [8]. У участников клинического испытания усиленного питания по сравнению с обычной диетой (Feed Or Ordinary Diet (FOOD)), которые имели пониженную массу тела, документированы более высокие показатели смертности, частоты пневмоний и других инфекционных осложнений, а также желудочно-кишечных кровотечений [59]. У пациентов с острым инсультом часто обнаруживают пониженную исходную концентрацию витаминов А, Е и С и ее дальнейшее снижение во время лечения в стационаре, что может быть следствием мальнутриции или оксидантного стресса. Пониженный уровень этих витаминов ассоциируется с увеличением размера инфаркта мозга, ухудшением функционального статуса и более высокой летальностью [4]. С другой стороны, тяжелая мальнутриция у пациентов после инсульта, находящихся на энтеральном питании, ассоциируется с меньшей вероятностью восстановления глотания и возврата к приему пищи через рот [55]. Дегидратация *per se* ухудшает исход инсульта и увеличивает риск повторного инсульта в ранний период, вероятно, за счет отрицательного влияния на церебральное кровообращение вследствие снижения артериального давления и увеличения вязкости крови [5, 13].

Проблема оценки нутритивного статуса и выявления мальнутриции

Определение нутритивного статуса и пищевых потребностей у пациента с инсультом — трудная задача (прежде всего при избыточной массе тела), особенно с учетом того, что общепринятые критерии оценки не разработаны [9, 23, 72]. На потребность организма пациента в энергии и питательных веществах оказывают влияние инфекции, возраст, тяжесть инсульта, сопутствующие заболевания, лечение, мобильность и другие факторы, что обуславливает потребность в регулярной оценке нутритивного статуса и адекватности нутритивной поддержки. Золотой стандарт для оценки потреб-

ности в калориях — непрямая калориметрия, однако ее применение ограничивается сложностью и малодоступностью необходимого оборудования. В период реабилитации пациентов, включая лежачих, следует еженедельно взвешивать, оценивая соответствие изменений поставленным целям (поддержание, снижение или увеличение массы тела) [9]. В нашей клинике с этой целью мы используем промышленные электронные весы, закрепленные между гамаком пациента и подъемником (рис. 2). Потребность в белке определяем индивидуально, обычно она составляет от 1 до 2 г/кг массы тела в сутки. Следует подчеркнуть, что достаточное потребление энергии и белка играет важную роль в профилактике и лечении пролежней [9].

Надежные диагностические критерии мальнутриции у пациентов с инсультом пока не разработаны [23]. Результаты клинических исследований убедительно продемонстрировали, что при остром инсульте происходит угнетение синтеза белка, активация оксидантного стресса и катаболических процессов [4]. Кроме того, метаболические последствия инсульта схожи с признаками мальнутриции, что затрудняет выявление последней [25]. Традиционно индикаторами мальнутриции считают пониженные уровни альбумина, преальбумина и трансферрина в сыворотке, низкое количество лимфоцитов, потерю массы тела, уменьшение толщины складки кожи в области трехглавой мышцы плеча и окружности плеча [9]. Имеются сведения о прогностической роли уровня преальбумина в сыворотке крови молодых пациентов с ишемическим инсультом [26]. Однако следует учитывать, что измерение толщины кожной складки характеризуется низкой чувствительностью и значительной вариабельностью значений при оценке разными исследователями, а масса тела и окружность плеча — низкой чувствительностью и специфично-



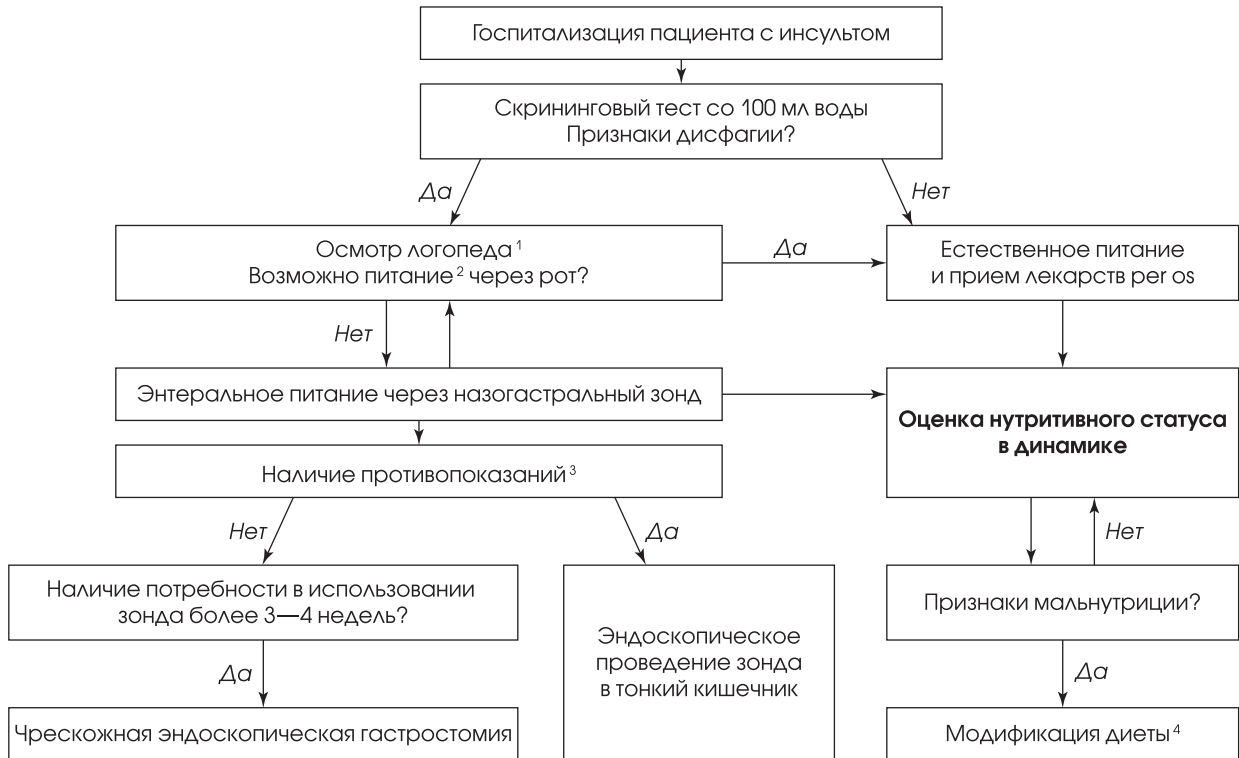
Рис. 2. Взвешивание лежачего пациента с помощью электрического подъемника и электронных весов

стью. На концентрацию печеночных белков и количество лимфоцитов в периферической крови, помимо питания, влияет большое количество факторов, поэтому их вряд ли можно считать надежными индикаторами нутритивного статуса при инсульте. Поскольку альбумин, преальбумин и трансферрин — острофазовые белки, уровень которых обратно пропорционален активности воспалительных процессов, обычно трудно установить, какими именно факторами (воспалением или мальнутрицией) обусловлена гипопропротеинемия у пациентов с инсультом [8]. С другой стороны, при отсутствии выраженных воспалительных реакций и активных инфекций альбумин может быть достаточно надежным маркером нутритивного статуса в долгосрочной перспективе (например, в период реабилитации) [9]. В отличие от альбумина время полужизни преальбумина и трансферрина значительно короче, поэтому они лучше отражают динамику в острый период болезни. Изменение концентрации печеночных белков с учетом уровня С-реактивного белка как маркера активности системного воспаления можно использовать для оценки адекватности нутритивной поддержки у пациентов с инсультом, однако доказательства валидности данного подхода пока отсутствуют. Динамика уровня печеночных белков, вероятно, имеет большее клиническое значение, чем разовое измерение их концентрации [9]. В связи с этим в клинической практике следует учитывать потенциальные ограничения каждого из указанных индикаторов и отдавать предпочтение их регулярному определению и комбинированному использованию [25].

Нутритивная поддержка и лечение мальнутриции

Нутритивная поддержка оказывает благоприятное воздействие на пластичность мозга, которая играет важную роль в восстановлении нарушенных функций после ишемии мозга [60]. Нутритивные вмешательства также могут повысить эффективность нейрореабилитации благодаря положительному влиянию на физическое и психическое функционирование [34, 54]. Из-за гиподинамии и потери мышечной массы у пациентов с инсультом важное значение имеет обеспечение адекватного поступления основных нутриентов. Необходимая и достаточная нутритивная поддержка при инсульте позволяет сократить сроки госпитализации, повысить качество жизни и снизить риск неблагоприятного исхода [4, 32].

Риск мальнутриции должен быть оценен у всех пациентов с инсультом в течение нескольких суток после поступления [77]. Решение о способе питания пациента с инсультом должно быть принято не позже 24 ч после госпитализации. Алгоритм нутритивной поддержки, которым руководствуются в нашем Инсультном центре и который пригоден для большинства пациентов с острым инсультом, представ-



¹ Детальная клиническая оценка глотания, включая пробное кормление пищей разной консистенции.

² Прием достаточного количества пищи и жидкости, чтобы удовлетворить потребности и избежать дегидратации.

³ Противопоказаниями для кормления через желудок считают нарушение эвакуации пищи из желудка (остаточный объем более 250—300 мл на фоне лечения прокинетики), выраженный рефлюкс и повторные эпизоды аспирации.

⁴ Как правило, речь идет об увеличении калорийности и/или поступления белка, этого достигают использованием специальных смесей (например, Нутризон Энергия или Нутризон Эдванст Протизон) или энергетических/белковых добавок, таких как Нутридринк Протеин или Кубитан. В случае внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы следует рассмотреть вопрос о добавлении ферментативных препаратов.

Рис. 3. Алгоритм нутритивной поддержки пациентов, госпитализированных с острым инсультом

лен на рис. 3. Если желудочно-кишечный тракт функционирует и нет противопоказаний, то следует отдать предпочтение естественному питанию [9, 35]. Прежде чем позволить пациенту принимать пищу или питье через рот или назначить ему пероральные лекарства, необходимо провести скрининг на нарушения глотания. В случае выявления признаков дисфагии питание и прием лекарств через рот временно запрещают и выбирают способ энтерального питания (как правило, назогастральный зонд). Длительность энтерального питания через зонд определяется тяжестью и стойкостью дисфагии.

Показания к энтеральному питанию у пациентов с инсультом

- Дисфагия
- Повышенная потребность в белке и/или энергии
- Систематические отказы от приема пищи
- Невозможность полноценного естественного питания вследствие:
 - нарушения сознания;
 - психических расстройств (сильное возбуждение, делирий, тяжелая депрессия);
 - заболеваний полости рта или глотки (фарингиты, ксеростомия);

- грубого пареза мышц языка, лица или рук;
- повышенной утомляемости;
- грубых когнитивных нарушений (апраксия, афазия, неглект)

Цель нутритивной поддержки, как правило, — предотвращение значительной потери массы тела и развития мальнутриции. Диету подбирают с учетом функции глотания. Она может представлять собой естественное, энтеральное питание или их комбинацию. Использование высококалорийных питательных смесей, таких как Нутризон Энергия и Нутризон Эдванст Протизон, а также специальных пищевых добавок (например, Нутридринк Протеин или Кубитан) позволяет увеличить потребление энергии и белка и снизить риск осложнений (пролежни) [27]. Локальные протоколы энтерального питания, основанные на клинических руководствах, должны быть разработаны в каждом отделении, оказывающем помощь пациентам с инсультом [6, 77]. У пациентов старческого возраста с исходным дефицитом массы тела, ожирением, инфекционными осложнениями и большим количеством сопутствующих заболеваний рекомендуется регулярная повторная оценка нутритивного статуса

и адекватности нутритивной поддержки, а при возможности — консультация диетолога.

На сегодняшний день ни одна из формул, которые применяют для расчета пищевых потребностей, не была валидирована у пациентов с инсультом [9]. Имеется большое количество данных, свидетельствующих о гиперметаболизме при ожогах, сепсисе и черепно-мозговых травмах, однако об изменениях потребности в энергии у пациентов с инсультом известно значительно меньше. Результаты одного из первых в данной области исследований свидетельствуют о том, что в ранний период инсульта энергетические потребности существенно не увеличиваются, вероятно, вследствие ограниченной мобильности и снижения силы мышц конечностей [73]. В недавно проведенном исследовании установлено, что общий расход энергии в течение первых 5 суток, который определяли при помощи постоянной непрямой калориметрии, у пациентов с тяжелым инсультом, находящихся в отделении интенсивной терапии, оказался низким [42]. Субарахноидальное кровоизлияние может сопровождаться повышенными энергетическими потребностями, однако для острых ишемических инсультов это не характерно [17, 23]. После клинической стабилизации состояния при инсульте рекомендуют поддерживать массовое соотношение углеводы/белок < 2,5 и обеспечить поступление основных нутриентов:

- белка из расчета 1—2 г/кг массы тела в сутки для пациентов без ожирения и 2,0 г/кг идеальной массы тела для пациентов с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²);
- углеводов (глюкозы) из расчета 3—5 г/кг массы тела в сутки;
- жиров 1,0—1,5 г/кг массы тела в сутки.

Пациентам без ожирения рекомендуют потребление энергии не менее 25 ккал/кг массы тела в сутки, пациентам с ожирением — 20—25 ккал/кг идеальной массы тела (10—15 ккал/кг фактической массы тела) с поддержанием массового соотношения углеводы/белок < 2,5. У пациентов в тяжелом состоянии и с активным воспалением следует отдавать предпочтение более концентрированным смесям калорийностью 1,5 ккал/мл и с более высоким содержанием белка (6—10 г/100 мл). Для оптимизации нутритивной поддержки у этих пациентов часто дополнительно используют прокинетики (метоклопрамид, эритромицин), слабительные средства, энтеральные смеси, содержащие пищевые волокна (например, Нутризон с пищевыми волокнами, Нутризон Эдванст Протизон) и комплексы витаминов и минералов [4, 9, 48].

Увеличивается количество данных, свидетельствующих о том, что достаточное потребление белка — важный аспект нутритивной поддержки пациентов с инсультом. Эпидемиологические исследования продемонстрировали повышенный риск неврологических заболеваний у здоровых лиц,

потребляющих недостаточно белка [8]. Результаты исследования оптимальных стратегий нутритивной поддержки свидетельствуют о важности достаточного количества незаменимых аминокислот для сохранения метаболизма и функции мышц у больных пожилого возраста, соблюдающих постельный режим [19]. В исследовании, проведенном у пациентов с острым инсультом, установлено, что степень нейрокогнитивного восстановления прямо пропорциональна потреблению белка и обратно пропорциональна величине массового соотношения углеводы/белок [4]. Использование в стационаре диеты, соответствующей индивидуальным потребностям в белке и энергии, ассоциировалось с более высоким качеством жизни и увеличением мышечной силы через 3 мес от начала заболевания [31].

Энтеральное питание с использованием специальных смесей (формул), например, Нутризон Эдванст Протизон, экономически эффективно, позволяет поддерживать или улучшить нутритивный статус и снизить риск осложнений, связанных с мальнутрицией [36, 51]. Однако энтеральное питание не показано пациентам, которые могут полностью удовлетворить свои пищевые потребности *per os*. В редких случаях, когда энтеральное питание противопоказано (нефункционирующий кишечник) или не обеспечивает достаточную нутритивную поддержку, можно использовать парентеральное питание [77]. Следует подчеркнуть, что по сравнению с парентеральным энтеральное питание значительно физиологичнее, дешевле и безопаснее [36].

При использовании для энтерального питания измельченной и гомогенизированной пищи домашнего приготовления в средне- и долгосрочной перспективе существует высокий риск развития мальнутриции вследствие дефицита энергии, белка или незаменимых нутриентов. В связи с этим рекомендуется частично или полностью обеспечивать пищевые потребности пациентов за счет полимерных смесей (формул), предназначенных для энтерального питания. Эти смеси включают цельный белок, сложные углеводы, длинноцепочечные жиры и некоторое количество триглицеридов со средней длиной цепи. Оптимальными являются жидкие полимерные формулы с высоким содержанием белка и энергетической ценностью 1,0—1,5 ккал/мл (Нутризон, Нутризон Энергия, Нутризон Эдванст Протизон) [8]. В смеси можно добавлять компоненты, позволяющие увеличить их калорийность или содержание белка. Кроме того, многие смеси (например, Нутризон с пищевыми волокнами) содержат дополнительное количество волокон, что оказывает положительное влияние на микрофлору и работу кишечника. Важно помнить, что при использовании смесей с высоким содержанием волокон для профилактики запоров следует вводить дополнительное количество воды [15]. Во время проведения энтерального питания необходимо соблю-

дать определенные предосторожности, чтобы снизить риск осложнений и неблагоприятных реакций. Так, не следует смешивать питательные смеси с лекарствами, поэтому, как правило, зонд или стому промывают 25—30 мл воды до и после введения каждого лекарственного препарата [6].

В процессе занятий с логопедом по мере улучшения функции глотания большинство пациентов постепенно возвращаются к естественному питанию, хотя для этого нередко требуется модификация диеты. Количество принимаемой пищи постепенно увеличивается, ее консистенция становится более разнообразной. Для рассмотрения вопроса о прекращении энтерального питания пациент на протяжении нескольких дней (обычно не менее 3) должен продемонстрировать способность глотать в течение дня количество пищи и жидкости, достаточное для обеспечения своих пищевых потребностей [11]. В период возврата к естественному питанию необходимо следить за потреблением жидкости, уровнем электролитов, массой тела и сохранять настороженность в отношении осложнений со стороны легких [15]. Возврат к естественному питанию может быть связан со значительными трудностями как для самого пациента, так и для ухаживающих за ним. В таких ситуациях необходима междисциплинарная лечебная стратегия и объединение усилий врача, медицинской сестры, логопеда и родственников пациента [11]. Как свидетельствуют результаты исследований, у пациентов с дефицитом массы тела, получающих в процессе реабилитации добавочное высококалорийное концентрированное питание, наблюдается более быстрое и более полное восстановление двигательных функций, чем у пациентов, получающих более жидкое питание обычной калорийности [61].

Выводы

Инсульт — распространенное заболевание с высоким риском смерти или инвалидности. У па-

циентов с умеренно тяжелыми и тяжелыми инсультами нередко наблюдаются нарушения глотания и повышен риск нутритивного дефицита и мальнутриции, которые ассоциируются с осложнениями и неблагоприятными исходами. Профилактика и лечение мальнутриции позволяют снизить риск нежелательных событий у пациентов с инсультом, однако из-за отсутствия общепринятых диагностических подходов ее выявление в повседневной клинической практике представляет собой трудную задачу. Опыт Инсультного центра МЦ «Универсальная клиника „Обериг“» свидетельствует о важности адекватной нутритивной поддержки как в острый период инсульта, так и во время реабилитации. При наличии показаний к энтеральному питанию мы обычно начинаем его на 2-е–3-и сутки от начала болезни с введения воды и небольшого количества питательных смесей через назоглоточный зонд, постепенно доводя объем смеси до необходимого для полного удовлетворения пищевых потребностей. Комплексная междисциплинарная реабилитация и модификация диеты позволяют абсолютному большинству пациентов с инсультом вернуться к естественному питанию по мере улучшения функции глотания. Поскольку потребности пациента могут изменяться, а на питание оказывают влияние многие факторы, важно уделять достаточно внимания оценке нутритивного статуса в динамике. Если дисфагия сохраняется более 4 нед, то рекомендуется проведение чрескожной эндоскопической гастростомии.

Необходимо провести исследования в области питания пациентов с инсультом, которые позволят дать определение и сформулировать диагностические критерии мальнутриции, подтвердить положительное влияние определенных нутритивных вмешательств на клинически значимые исходы заболевания и уточнить оптимальные сроки и методы нутритивной поддержки у отдельных категорий пациентов с инсультом.

Автор получал гонорары за выступления от Берингер Ингельхайм, Санофи, Асино Фармастарт, Пфайзер, Байер, Ипсен, Др. Реддис.

Литература

- Голик В. А., Гондуленко Н. А., Мороз Е. Н. и др. Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине: клинично-экспертные сопоставления (10-летний украинский опыт) // Укр. вісн. мед.-соціал. експертизи. 2014. — № 1(11). — С. 14—21.
- Яворська В. О., Бондарь О. Б., Гребенюк А. В. та ін. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА: Адапована клінічна настанова. — К.: Видавель Д. В. Гуляев, 2012. — 144 с.
- Alshekhlee A., Ranawat N., Syed T. U. et al. National Institutes of Health stroke scale assists in predicting the need for percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in acute ischemic stroke // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 2010. — Vol. 19(5). — P. 347—352.
- Aquilani R., Sessarego P., Iadarola P. et al. Nutrition for brain recovery after ischemic stroke: an added value to rehabilitation // Nutr. Clin. Pract. — 2011. — Vol. 26(3). — P. 339—345.
- Bahouth M. N., Bahrainwala Z., Hillis A. E., Gottesman R. F. Dehydration status is associated with more severe hemispatial neglect after stroke // Neurologist. — 2016. — Vol. 21(6). — P. 101—105.
- Bankhead R., Boullata J. et al., A.S.P.E.N. Board of Directors. Enteral nutrition practice recommendations // JPEN J. Parenter Enteral Nutr. — 2009. — Vol. 33(2). — P. 122—167.
- Barer D. H. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1989. — Vol. 52(2). — P. 236—241.
- Bouziana S. D., Tziomalos K. Malnutrition in patients with acute stroke // J. Nutr. Metab. — 2011. — Vol. 2011. — P. 167898.
- Corrigan M. L., Escuro A. A., Celestin J., Kirby D. F. Nutrition in the stroke patient // Nutr. Clin. Pract. — 2011. — Vol. 26(3). — P. 242—252.

10. Cray M. A., Carnaby G. D., Shabbir Y. et al. Clinical variables associated with hydration status in acute ischemic stroke patients with dysphagia // *Dysphagia*. — 2016. — Vol. 31 (1). — P. 60—65.
11. Cray M. A., Groher M. E. Reinstating oral feeding in tube-fed adult patients with dysphagia // *Nutr. Clin. Pract.* — 2006. — Vol. 21 (6). — P. 576—586.
12. Cray M. A., Humphrey J. L., Carnaby-Mann G. et al. Dysphagia, nutrition, and hydration in ischemic stroke patients at admission and discharge from acute care // *Dysphagia*. — 2013. — Vol. 28 (1). — P. 69—76.
13. Dehydration Worsens Stroke Outcome. Medscape, 2015. — http://www.medscape.com/viewarticle/840062#vp_1.
14. Dennis M. S., Lewis S. C., Warlow C.; FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365 (9461). — P. 764—772.
15. Dorner B., Posthauer M. E., Friedrich E. K., Robinson G. E. Enteral nutrition for older adults in nursing facilities // *Nutr. Clin. Pract.* — 2011. — Vol. 26 (3). — P. 261—272.
16. Dziewas R., Warnecke T., Hamacher C. et al. Do nasogastric tubes worsen dysphagia in patients with acute stroke? // *BMC Neurol.* — 2008. — N 8. — P. 28.
17. Esper D. H., Coplin W. M., Carhuapoma J. R. Energy expenditure in patients with nontraumatic intracranial hemorrhage // *JPEN J. Parenter Enteral Nutr.* — 2006. — Vol. 30. — P. 71—75.
18. Feigin V. L., Norrving B., George M. G. et al. Prevention of stroke: a strategic global imperative // *Nat. Rev. Neurol.* — 2016. — Vol. 12 (9). — P. 501—512.
19. Ferrando A. A., Paddon-Jones D., Hays N. P. et al. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly // *Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 29 (1). — P. 18—23.
20. Finestone H. M., Greene-Finestone L. S., Wilson E. S. Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: prevalence and predictors // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1995. — Vol. 76. — P. 310—316.
21. Finestone H. M., Greene-Finestone L. S. Rehabilitation medicine. 2. Diagnosis of dysphagia and its nutritional management for stroke patients // *CMAJ*. — 2003. — Vol. 169. — P. 1041—1044.
22. Foley N., Finestone H., Woodbury M. G. et al. Energy and protein intakes of acute stroke patients // *J. Nutr. Health Aging*. — 2006. — Vol. 10. — P. 171—175.
23. Foley N., Teasell R., Richardson M. et al. Nutritional Interventions Following Stroke. Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation, 2016. — <http://www.ebrsr.com>.
24. Foley N. C., Martin R. E., Salter K. L. et al. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke // *J. Rehabil. Med.* — 2009. — Vol. 41. — P. 707—713.
25. Foley N. C., Salter K. L., Robertson J. et al. Which reported estimate of the prevalence of malnutrition after stroke is valid? // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40 (3). — P. e66—74.
26. Gao C., Zhang B., Zhang W. et al. Serum prealbumin (transthyretin) predict good outcome in young patients with cerebral infarction // *Clin. Exp. Med.* — 2011. — Vol. 11 (1). — P. 49—54.
27. Geeganage C., Beavan J., Ellender S., Bath P. M. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 10. — CD000323.
28. Global burden of stroke. — http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf?ua=1
29. Gomes F., Emery P. W., Weekes C. E. Risk of malnutrition is an independent predictor of mortality, length of hospital stay, and hospitalization costs in stroke patients // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2016. — Vol. 25 (4). — P. 799—806.
30. Guymard V., Fulcher R. A., Redmayne O. et al. Effect of dysphasia and dysphagia on inpatient mortality and hospital length of stay: a database study // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2009. — Vol. 57. — P. 2101—2106.
31. Ha L., Hauge T., Iversen P. O. Body composition in older acute stroke patients after treatment with individualized, nutritional supplementation while in hospital // *BMC Geriatr.* — 2010. — N 10. — P. 75.
32. Ha L., Hauge T., Spenning A. B., Iversen P. O. Individual, nutritional support prevents undernutrition, increases muscle strength and improves QoL among elderly at nutritional risk hospitalized for acute stroke: a randomized, controlled trial // *Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 29 (5). — P. 567—573.
33. Ickenstein G. W., Stein J., Ambrosi D. et al. Predictors of survival after severe dysphagic stroke // *J. Neurol.* — 2005. — Vol. 252 (12). — P. 1510—1516.
34. James R., Gines D., Menlove A. et al. Nutrition support (tube feeding) as a rehabilitation intervention // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2005. — Vol. 86. — P. S82-S92.
35. Jensen G. L., Mirtallo J., Compher C. et al., International Consensus Guideline Committee. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee // *Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 29 (2). — P. 151—153.
36. Kang Y., Lee H. S., Paik N. J. Evaluation of enteral formulas for nutrition, health, and quality of life among stroke patients // *Nutr. Res. Pract.* — 2010. — Vol. 4 (5). — P. 393—399.
37. Katzan I. L. It is time to attack pneumonia head-on // *Stroke*. — 2015. — Vol. 46 (5). — P. 1153—1154.
38. Kidd D., Lawson J., Nesbitt R., MacMahon J. The natural history and clinical consequences of aspiration in acute stroke // *QJM*. — 1995. — Vol. 88. — P. 409—413.
39. Kishore A. K., Vail A., Chamorro A. et al. How is pneumonia diagnosed in clinical stroke research? A systematic review and meta-analysis // *Stroke*. — 2015. — Vol. 46. — P. 1202—1209.
40. Krishnamurthi R. V., Feigin V. L., Forouzanfar M. H. et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990—2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet. Glob. Health*. — 2013. — Vol. 1. — P. e259—281.
41. Logemann J. A. Role of modified barium swallow in management of patients with dysphagia // *Otolaryngo Head Neck Surg.* — 1997. — Vol. 116. — P. 335—338.
42. Magnuson B., Peppard A., Auer Flomenhoft D. Hypocaloric considerations in patients with potentially hypometabolic disease states // *Nutr. Clin. Pract.* — 2011. — Vol. 26 (3). — P. 253—260.
43. Mann G., Hankey G. J., Cameron D. Swallowing disorders following acute stroke. — P. prevalence and diagnostic accuracy // *Cerebrovasc. Dis.* — 2000. — Vol. 10. — P. 380—386.
44. Marciniak C., Korutz A. W., Lin E. et al. Examination of selected clinical factors and medication use as risk factors for pneumonia during stroke rehabilitation: a case-control study // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* — 2009. — Vol. 88 (1). — P. 30—38.
45. Martino R., Foley N., Bhogal S. et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 2756—2763.
46. Martino R., Martin R. E., Black S. Dysphagia after stroke and its management // *CMAJ*. — 2012. — Vol. 184 (10). — P. 1127—1128.
47. Masiero S., Pierobon R., Previato C., Gomiero E. Pneumonia in stroke patients with oropharyngeal dysphagia: a six-month follow-up study // *Neurol. Sci.* — 2008. — Vol. 29. — P. 139—145.
48. McClave S. A., Martindale R. G., Vanek V. W. et al., the ASPEN Board of Directors, and the American College of Critical Care Medicine. Clinical guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patients: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) // *JPEN*. — 2009. — Vol. 33 (3). — P. 277—316.
49. Mendis S., Davis S., Norrving B. The World Health Organization Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. — One more landmark step in the combat against stroke and vascular disease // *Stroke*. — 2015. — Vol. 46. — P. e121—e122.
50. Mould J. Nurses 'must' control of the nutritional needs of stroke patients // *Br. J. Nurs.* — 2009. — Vol. 18 (22). — P. 1410—1414.
51. National Alliance for Infusion Therapy and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Public Policy Committee and Board of Directors, «Disease-related malnutrition and enteral nutrition therapy: a significant problem with a cost-effective solution // *Nutr. Clin. Pract.* — 2010. — Vol. 25. — P. 548—554.
52. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Nutrition support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London, UK: The Royal College of Surgeons of England, 2006. — <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32>.
53. Ney D. M., Weiss J. M., Kind A. J., Robbins J. Senescent swallowing: impact, strategies, and interventions // *Nutr. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 24. — P. 395—413.
54. Nip W. F., Perry L., McLaren S., Mackenzie A. Dietary intake, nutritional status and rehabilitation outcomes of stroke patients in hospital // *J. Hum. Nutr. Diet.* — 2011. — Vol. 24 (5). — P. 460—469.
55. Nishioka S., Okamoto T., Takayama M. et al. Malnutrition risk predicts recovery of full oral intake among older adult stroke patients undergoing enteral nutrition: Secondary analysis of a multicentre survey (the APPLE study) // *Clin. Nutr.* — 2016. — S0261-5614 (16)30165-0. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.028. [Epub ahead of print]

56. Paciaroni M., Mazzotta G., Corea F. et al. Dysphagia following // Stroke // Eur. Neurol. — 2004. — Vol. 51. — P. 162—167.
57. Perry L., Hamilton S., Williams J., Jones S. Nursing interventions for improving nutritional status and outcomes of stroke patients: descriptive reviews of processes and outcomes // Worldviews Evid Based Nurs. — 2013. — Vol. 10(1). — P. 17—40.
58. Peters L., O'Connor C., Giroux I. et al. Screening and assessment of nutritional status following stroke: results from a national survey of registered dietitians in Canada // Disabil Rehabil. — 2015. — Vol. 37 (26). — P. 1—5.
59. Prosser-Loose E. J., Paterson P. G. The FOOD Trial Collaboration: nutritional supplementation strategies and acute stroke outcome // Nutr. Rev. — 2006. — Vol. 64 (6). — P. 289—294.
60. Prosser-Loose E. J., Smith S. E., Paterson P. G. Experimental model considerations for the study of protein-energy malnutrition co-existing with ischemic brain injury // Curr. Neurovasc. Res. — 2011. — Vol. 8 (2). — P. 170—182.
61. Rabadi M. H., Coar P. L., Lukin M. et al. Intensive nutritional supplements can improve outcomes in stroke rehabilitation // Neurol. — 2008. — Vol. 71 (23). — P. 1856—1861.
62. Sánchez-Moreno C., Jiménez-Escrig A., Martín A. Stroke: roles of B vitamins, homocysteine and antioxidants // Nutr. Res. Rev. — 2009. — Vol. 22 (1). — P. 49—67.
63. Scherbakov N., Doehner W. Sarcopenia in stroke-facts and numbers on muscle loss accounting for disability after stroke // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. — 2011. — Vol. 2 (1). — P. 5—8.
64. Sellars C., Bowie L., Bagg J. et al. Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 2284—2291.
65. Sellars C., Campbell A. M., Scott D. J. et al. Swallowing abnormalities after acute stroke: a case control study // Dysphagia. — 1999. — Vol. 14. — P. 212—218.
66. Shen H. C., Chen H. F., Peng L. N. et al. Impact of nutritional status on long-term functional outcomes of post-acute stroke patients in Taiwan // Arch. Gerontol. Geriatr. — 2011. — Vol. 53. — P. 149—152.
67. Smithard D. G., O'Neill P. A., Parks C., Morris J. Complications and outcome after acute stroke. Does dysphagia matter? // Stroke. — 1996. — Vol. 27. — P. 1200—1204.
68. Smithard D. G., Smeeton N. C., Wolfe C. D. Long-term outcome after stroke: Does dysphagia matter? // Age Ageing. — 2007. — Vol. 36. — P. 90—94.
69. Sura L., Madhavan A., Carnaby G., Cray M. A. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations // Clin. Interv. Aging. — 2012. — N 7. — P. 287—298.
70. The Top Ten Causes of Death: Fact Sheet No. 310. — Geneva: WHO, 2014. — <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
71. Trapl M., Enderle P., Nowotny M. et al. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients — the Gugging swallowing screen // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 2948—2952.
72. Wang J., Luo B., Xie Y. et al. Evaluation methods on the nutritional status of stroke patients // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2014. — Vol. 18 (24). — P. 3902—3907.
73. Weekes E., Elia M. Resting energy expenditure and body composition following cerebro-vascular accident // Clin. Nutr. — 1992. — N 11. — P. 18—22.
74. Westendorp W. F., Nederkoorn P. J., Vermeij J. D. et al. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis // BMC Neurol. — 2011. — N 11. — P. 110.
75. Westergren A. Nutrition and its relation to mealtime preparation, eating, fatigue and mood among stroke survivors after discharge from hospital: a pilot study // Open Nurs. J. — 2008. — N 2. — P. 15—20.
76. Whelan K. Inadequate fluid intakes in dysphagic acute stroke // Clin Nutr. — 2001. — Vol. 20. — P. 423—428.
77. Wirth R., Smoliner C., Jäger M. et al., DGEM Steering Committee. Guideline clinical nutrition in patients with stroke // Exp. Transl. Stroke Med. — 2013. — N 5 (1). — P. 14.
78. Yoo S. H., Kim J. S., Kwon S. U. et al. Undernutrition as a predictor of poor clinical outcomes in acute ischemic stroke patients // Arch. Neurol. — 2008. — Vol. 65 (1). — P. 39—43.

Ю. В. ФЛОМІН

МЦ «Універсальна клініка „Оберіг“, Київ

Нутритивна підтримка в пацієнтів з інсультом: сучасний міждисциплінарний підхід і клінічна практика інсультного центру клініки «Оберіг»

Інсульт асоціюється з високим ризиком смерті або інвалідності. У пацієнтів з інсультом, особливо в разі порушення свідомості та/або ковтання, часто спостерігаються дефіцит білка та енергії (стан мальнутриції). Порушення нутритивного статусу асоціюються з тяжким пошкодженням головного мозку, ускладненнями та несприятливим наслідком лікування. Забезпечення адекватної нутритивної підтримки як при гострому інсульті, так і в період реабілітації, потребує міждисциплінарного підходу і може сприяти кращому нейрокогнітивному та функціональному відновленню. В огляді розглянуто сучасні підходи до діагностики дисфагії та мальнутриції, а також ключові аспекти нутритивної підтримки у пацієнтів з інсультом.

Ключові слова: інсульт, дисфагія, мальнутриція, післяінсультна реабілітація, ускладнення, результат лікування.

Yu. V. FLOMIN

MC «Universal Clinic Oberig», Kyiv

Nutritional support for patients with stroke: current interdisciplinary approach and clinical practice of Stroke Center, Clinic Oberig

Stroke is associated with high mortality risk or disability. In patients with stroke, especially in the case of faintness and/or swallowing disorders, protein and energy deficiency (malnutrition) is often observed. Poor nutritional status is associated with severe brain damage, morbidity and unfavorable outcome. Ensuring adequate nutritional support in acute stroke as well as during rehabilitation requires interdisciplinary effort and may contribute to better neurocognitive and functional recovery. In this review, we discuss current approach to dysphagia and malnutrition diagnostics along with key features of nutritional support in patients with stroke.

Key words: stroke, dysphagia, malnutrition, post-stroke rehabilitation, complications, outcome.



Н. С. ТУРЧИНА

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

Клініко-експериментальне обґрунтування ролі вірусної інфекції в розвитку та наслідках ішемічного інсульту

Не викликає сумніву, що в основі багатьох патологічних станів людини лежить інфекційний процес, зумовлений персистенцією вірусів. Наведено відомості про персистентну інфекцію церебральних і коронарних артерій, інфекційну етіологію атеросклерозу, що може бути підставою для зміни підходів до профілактики серцево-судинних захворювань, а також про особливості механізмів розвитку атеросклеротичної бляшки, її дестабілізації. Обговорюється етіопатогенетичне значення представників сімейств герпес- та ентеровірусів у розвитку атеросклерозу і гострих порушень мозкового кровообігу. Розглянуто VZV як чинник ризику розвитку хронічної судинної недостатності. Наголошено на актуальності комплексного напряму досліджень з урахуванням герпесвірусної персистенції та її впливу на етіопатогенез цереброваскулярних захворювань.

Ключові слова: вірусна інфекція, атеросклероз, гостре порушення мозкового кровообігу.

Аналіз наукових підходів до вирішення проблеми чинників ризику розвитку цереброваскулярної патології

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є соціально-економічною проблемою у світі. Вони посідають перше місце у структурі захворювань, є причиною майже двох третин випадків смерті та третини випадків інвалідності [70]. Ситуація щодо ССЗ в Україні є загрозливою, оскільки частка ССЗ у структурі смертності дорівнює 66,5%. Цей показник — один із найвищих в Європі [64, 65]. Кількість дорослих осіб, які мають хвороби системи кровообігу, досягла 26,4 млн, або 57,5% населення, з них 9,6 млн — це особи працездатного віку. Частка гіпертонічної хвороби у структурі захворюваності дорівнює 41,2%, ішемічної хвороби серця (ІХС) — 27,5%, цереброваскулярної патології (ЦВП) — 16,0%. Поширеність цих захворювань становить 46,3; 34,4 і 11,9% відповідно та характеризується негативною динамікою. Так, поширеність гіпертонічної

хвороби протягом 1991—2013 рр. зростає в 3,6 рази, ІХС — у 3,3 рази, ЦВП — у 2,4 рази. Рівень смертності від хвороб системи кровообігу протягом останнього десятиліття збільшився вдвічі. Такі високі показники захворюваності та смертності є інтегральним показником економічного, соціального і культурного стану суспільства та перспектив його розвитку, тому розробка заходів щодо подолання цих негативних тенденцій — актуальне завдання [64, 65].

Спостерігається збільшення поширеності ЦВП у більшості країн, а також їх тяжких медико-демографічних і соціально-економічних наслідків [93, 116, 188]. Так, за даними ВОЗ, щорічно у світі реєструють до 15 млн випадків інсультів, більше половини пацієнтів помирають протягом першого року, інвалідами залишаються близько 80% хворих, котрі вижили, до праці повертаються лише 10—15% осіб [113]. Фахівці прогнозують збільшення випадків інсульту та летального наслідку, спричиненого ним, у 2030 р. — до 23 млн та 7,8 млн відповідно [156, 171].

© Н. С. Турчина, 2017

За даними офіційної статистики, в Україні поширеність різних форм судинних захворювань головного мозку (ГМ) становить близько 8500 випадків на 100 тис. населення. Щорічно реєструють понад 360 тис. нових випадків ЦВЗ, з них близько 110 тис. мозкових інсультів, близько 40 тис. випадків закінчуються фатально [24, 40]. У 78 % хворих ЦВП спричиняє розвиток інвалідності [32, 52]. Тому запорукою успіху в подоланні гострого інсульту є раннє розпізнавання, діагностика і лікування, адекватне клінічному перебігу захворювання [61].

Назва «цереброваскулярна» вказує на переважне ураження судин ГМ, а саме одного з найбільш багатофункціональних елементів судинної стінки — її внутрішнього шару [55]. У зв'язку з цим захворювання, пов'язані з недостатністю мозкового кровообігу, було виділено в самостійний розділ невропатології — ангіоневрологію. Проблема захворювань, пов'язаних з недостатністю мозкового кровообігу, має важливе медико-соціальне значення [30]. Актуальною є розробка оптимальних діагностичних, профілактичних та лікувальних стратегій при початкових виявах хронічної ішемії ГМ, унаслідок якої найчастіше розвиваються гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) [9, 80]. Частка ГПМК у структурі ЦВП в Україні, як і в більшості розвинених країн, становить близько 75—85 % [11]. Однак на відміну від цих країн в Україні смертність від ішемічного інсульту (II) удвічі-втричі вища, що зумовлено недостатньо ефективною системою надання допомоги цьому контингенту хворих та відсутністю профілактичних стратегій щодо ЦВП [24]. Після перенесеного мозкового інсульту у 48 % хворих спостерігаються геміпарези, що призводить до інвалідизації, у 30 % — розвиваються психоорганічні синдроми; 46 % помирають протягом першого місяця [32, 52], приблизно у 25—30 % після першого інсульту протягом року виникає повторний [32, 42]. До праці повертаються лише 10 % хворих, оскільки інсульт посідає перше місце серед причин стійкої втрати працездатності (53 %) [32, 52].

Інсульт — це ГПМК, тобто розрив, спазм або закупорка однієї із судин мозку. Як відомо, інсульт поділяють на два види: геморагічний (крововилив у мозок) та ішемічний (інфаркт мозку), однією з головних причин якого є атеросклероз (АС) екстра- та інтракраніальних артерій [57]. За даними більшості авторів, частка II становить 70—85 % від усіх випадків інсульту, крововиливів у мозок — 20—25 %, субарахноїдальних крововиливів — 5 % [59, 100, 194]. Таким чином, співвідношення ішемічного і геморагічного інсультів становить у середньому 85 : 15 [57].

Традиційно ішемічні ураження ГМ вважали характерними для осіб старших вікових груп [152]. Однак нині це не відповідає дійсності [125]. Так, M. A. Vrijl та співавт. вказують, що приблизно 12 % ГПМК трапляються в осіб віком 15—45 років і є найчастішою причиною неврологічних проблем

у цій віковій групі. Серед осіб віком понад 25 років захворюваність і смертність від мозкового інсульту збільшуються приблизно в 2—3 рази з кожним наступним десятиліттям [100].

Питання етіопатогенезу, а також клініко-патогенетичного взаємозв'язку між першим та повторним інсультами — предмет дискусій фахівців. Напрацьовано наукове підґрунтя запобіганню інсульту та накопичено певний досвід практичного застосування профілактичних заходів. Для розробки ефективних стратегій профілактики інсульту необхідний аналіз чинників як ризику розвитку ЦВП, так і «антиризиків», здатних запобігти її формуванню в осіб, схильних до ЦВП [19, 105].

Більшість наукових і медичних ресурсів орієнтовано на лікування захворювань. Проте розуміння ризиків для здоров'я має важливе значення для профілактики захворювань, зокрема ЦВП [5, 23]. Аналіз науково-теоретичних і методологічних даних щодо діагностики та прогнозу ГПМК свідчить про зміну поглядів на стратегію і тактику ведення хворих з цією патологією, що пояснюється застосуванням сучасних методів нейровізуалізації, клініко-морфологічного та біохімічного моніторингу церебрального метаболізму, появою нових даних щодо структурно-функціональних розладів у гострий період мозкового інсульту [114, 155].

Стратегія лікування і профілактики ЦВП передбачає дослідження чинників ризику (ЧР), які спричиняють розвиток цих станів. Існують дві основні групи ЧР розвитку інсульту: немодифіковані (похилий і старечий вік, стать) і модифіковані (артеріальна гіпертензія (АГ), серцева патологія, АС церебральних артерій, який призводить до їх стенозу, а потім — до повної оклюзії, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, за якого порушуються всі види обміну речовин, що прискорює розвиток АС, гіподинамія, куріння, зловживання алкоголем, прийом оральних контрацептивів, соціальні, екологічні та економічні чинники) [32, 193]. На практиці часто у пацієнтів виявляють одночасно 2—3 і більше ЧР, які посилюють вплив один одного, різко підвищуючи ризик цереброваскулярних ускладнень [3]. Гострі судинні катастрофи — наслідок хронічної судинної патології мозку, яка розвивається поступово, впродовж багатьох років. Серед хронічних форм судинної патології ГМ найбільша частка припадає на початкові вияви недостатності кровопостачання мозку і дисциркуляторну енцефалопатію [31, 38, 46].

Згідно з рекомендаціями фахівців Європейського товариства з інсульту та Американського товариства з інсульту виділяють такі групи ЧР: високого ризику — перенесені інсульти і транзиторні ішемічні атаки (ТІА), емболії, мітральний стеноз, наявність штучних клапанів серця; середнього ризику — вік понад 75 років, АГ, серцева недостатність, цукровий діабет; низького ризику — жіноча стать, вік 65—74 роки [79, 166].

У літературі обговорюють роль майже 100 імовірних ЧР мозкового інсульту, значущість яких потребує проведення додаткових досліджень. Не викликає сумніву, що наявність лише традиційних ЧР не пояснює весь спектр ЦВП, що зумовлює необхідність пошуку нових ЧР судинної патології головного мозку. Неухильний ріст і омолодження ЦВЗ, стійка тенденція до збільшення частоти тяжких ускладнень та кількості летальних наслідків, незважаючи на досягнення науки та появу нових медичних препаратів, свідчать про недостатнє розуміння причин ЦВП [96].

Незалежно від причини локальної ішемії, розвивається каскад змін, котрі призводять до незворотного пошкодження нервової тканини за механізмами некрозу або апоптозу. Процес ішемії мозку динамічний та зазвичай потенційно зворотний. Ступінь ішемічного пошкодження залежить від глибини і тривалості зниження церебрального кровотоку [50].

АГ і АС — основні причини розвитку ГПМК. Патогенез інсульту при АС характеризується значною різноманітністю, що пов'язано з характером і тривалістю перебігу атеросклеротичного процесу, наростанням ступеня вираження та поширення атеросклеротичних змін у судинній системі різних органів і насамперед ГМ. Це визначає необхідність детального вивчення артеріальної системи ГМ при ІІ [21].

Останніми роками увагу приділено вивченню ролі латентного запального процесу в патології судин. В основі патогенезу АС лежить первинне пошкодження ендотелію судин, що призводить до запальної реакції в судинній стінці. Як відомо, АС зі стенозом артерій є морфологічною основою багатьох захворювань, пов'язаних із порушенням судинного кровопостачання, розвитком хронічної або гострої ішемії та метаболічними, некротичними і склеротичними наслідками [10]. Жодна із теорій, які пояснюють атерогенез (ліпопротеїдна інфільтрація, ендотеліальна дисфункція, переокисна, моноклональна, генетична, гормональна, запальна, аутоімунна, інфекційна), не дає вичерпної відповіді на запитання, як запобігти, зупинити АС або забезпечити його зворотний розвиток [54]. Доведено участь багатьох медіаторів запалення та реакцій за участю імунокомпетентних клітин у формуванні атеросклеротичної бляшки, що можна вважати продуктивним специфічним запаленням [115]. З'являється дедалі більше даних, що це запалення модулюється комплексом різноспрямованих реакцій адаптивного імунітету. Прогресування АС пов'язують з експансією автореактивних до антигенів атеросклеротичної бляшки ефекторних Т-клітин і пригніченням імуносупресорних регуляторних Т-клітин [2]. Крім регуляції запальної реакції, прозапальні медіатори стимулюють проліферацію ендотеліоцитів, сприяють притягненню до вогнища запалення клітин крові, посилюють синтез колагену фібробластами, що при розвитку

запалення призводить до зміни стінки судин і може відігравати патогенетичну роль у формуванні АС [63]. Таким чином, можна припустити, що формування атеросклеротичного процесу разом з іншими патогенетичними чинниками тісно пов'язане з наявністю латентного запального процесу та його активністю.

У 40% випадків причина інсульту залишається остаточно не встановленою, що зумовлює необхідність проведення наукових досліджень з вивчення додаткових модифікованих ЧР АС, його кардіо- та цереброваскулярних ускладнень. Як додаткові ЧР розглядають інфекції, які людина переносить протягом життя [8, 37]. Так, P. J. Lindsberg та A. J. Grau стверджують, що інфекційні та запальні процеси є ЧР розвитку інсульту. Отримані дані автори вважають підтвердженням гіпотези про взаємозв'язок між цими процесами, традиційними ЧР та генетичною схильністю в патогенезі інсульту. Подальші дослідження з детальним аналізом ЧР першого і повторного інсультів допоможуть у вирішенні питань щодо прогнозування першого та повторного інсультів і поліпшення їх профілактики [157]. Численні зарубіжні дослідження свідчать, що латентні інфекції можуть бути предикторами ІІ. Очевидною є акумуляція інфекційних агентів, що може бути пусковим механізмом запального процесу. У більшості випадків на розвиток ЦВП впливає асоціація вірусної інфекції та інших ЧР [108, 109, 213]. В Україні цій важливій проблемі присвячені лише поодинокі дослідження. Поглиблене розуміння ролі інфекційного чинника, який передують ТІА/ІМ і часто зумовлює їх розвиток, має важливе значення для розробки профілактичних заходів та вдосконалення методів лікування ГПМК.

Відносно новими і недостатньо з'ясованими ЧР вважають підвищення рівня маркерів запального процесу (С-реактивного білка (С-РБ), цитокінів, білкових молекул — медіаторів міжклітинних комунікацій при запаленні) та перенесених інфекцій [45, 98]. Так, D. Brough і A. Denes дослідили вміст інтерлейкіну-1 α (ІЛ-1 α) в цереброспінальній рідині і сироватці крові в динаміці гострого ІІ [82]. Оскільки прозапальні цитокіни можуть змінювати функцію ендотелію судин, збільшення їх концентрації в крові автори вважають однією з причин формування АС. Виявлено підвищення ІЛ-1 α у першу добу гострої церебральної ішемії як у сироватці крові, так і в цереброспінальній рідині, причому ступінь тяжкості ІІ корелював з рівнем ІЛ-1 α : що вищим він був, то вираженішим був неврологічний дефіцит і гіршим прогноз. Підтверджено роль ІЛ-1 α і локального запалення, спричиненого ним, у патогенезі ІІ та формуванні інфарктних змін у тканині мозку. Хоча попередні дослідження були зосереджені на ролі ІЛ-1 β , нині визнано, що ІЛ-1 α є більш раннім і важливим медіатором запалення після ІІ. З урахуванням отриманих результатів автори дійшли висновку, що запалення загострює пошко-

дження мозку і розглядається як потенційна терапевтична мішень. Інгібування механізмів, які регулюють вивільнення ІЛ-1 α , сприяє зменшенню вираженості локальної запальної реакції та активації захисних протизапальних систем [82].

У дослідженні В. М. Бондаренка та Є. В. Рябиченка виявлено схильність центральної нервової системи (ЦНС) до запалення у відповідь на інфекцію [4]. Резидентні клітини ЦНС генерують запальні медіатори, зокрема прозапальні цитокіни, простагландини, вільні радикали та комплемент, які індукують хемокіни і молекули адгезії, рекрутують імунні та активують гліальні клітини. Запалення і запальні медіатори спричиняють нейродегенерацію і беруть участь у патогенезі гострих та хронічних захворювань ЦНС. На думку авторів, інтеграційна дія запальних медіаторів у комплексі з процесами старіння, обтяженою спадковістю і несприятливими чинниками довкілля відіграє важливу роль у розвитку та пролонгації нейродегенеративних процесів і має враховуватися при розробці стратегії лікування захворювань ЦНС, що дасть змогу знизити частоту розвитку рецидивів захворювання та уповільнить його прогресування [4].

Останніми десятиліттями додатково до ліпідно-інфільтративної теорії атерогенезу обговорюється запальна теорія, згідно з якою активація Т-лімфоцитів відбувається після їх контакту з антиген-презентаційними клітинами (макрофагами, дендритними або ендотеліальними клітинами), асоційованими з комплексами гістосумісності [116]. Активовані Т-клітини можуть секретувати велику кількість цитокінів, які модулюють атерогенез. Деякі автори доводять, що саме активовані лімфоцити можуть відігравати важливу роль, призводячи до розриву бляшки або розвитку ерозій на її поверхні, що спричиняє таке ускладнення АС, як порушення мозкового кровообігу. Не викликає сумніву, що в основі багатьох патологічних станів людини лежить інфекційний процес, зумовлений персистенцією вірусів.

Таким чином, причини дестабілізації атеросклеротичної бляшки, яка призводить до виникнення таких клінічних виявів АС, як ІІ, остаточно не з'ясовані та активно обговорюються. Практично немає даних щодо ролі вірусних інфекційних агентів у розвитку порушень кровообігу, які спричиняють вторинне структурне руйнування нейронів ГМ [56]. Важливе значення для розвитку «інфекційного» напрямку в дослідженні проблеми інсульту мало накопичення даних про АС як хронічний запальний процес, ініціатором якого є ушкодження судин, спричинене різними чинниками — АГ, курінням, гіпергомоцистеїнемією та інфекційними патогенами.

Інфекція як чинник ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень

Атеросклеротичний процес лежить в основі більшості ССЗ. Атеросклеротичні зміни магістраль-

них артерій голови є провідною причиною ішемічної хвороби ГМ — стану, який об'єднує як гостру, так і хронічну недостатність мозкового кровообігу з вогнищевими та дифузними неврологічними порушеннями [36].

Незважаючи на загальну подібність процесу атерогенезу та церебрального АС, останній має певні особливості, насамперед через відмінність структури мозкових судин від структури судин інших органів. Стінки мозкових артерій різного діаметра значно тонші, ніж стінки артерій того самого діаметра інших органів, зокрема коронарних; у стінці мозкових артерій між ендотелієм та внутрішньою еластичною мембраною немає м'язово-еластичного прошарку, який зазвичай добре розвинений в артеріях інших органів; внутрішня еластична мембрана артерій ГМ добре розвинена та містить велику кількість особливих утворень («подушечок») у місці відгалуження судин, які мають велику кількість гладеньком'язових та еластичних волокон і багаті на іннервацію [44, 53].

Спостерігається суттєва еволюція в розумінні чинників і механізмів ризику АС, проте остаточної відповіді на ці питання немає. Такі загальновізнані ЧР цієї патології, як гіперліпідемія, АГ, куріння, цукровий діабет, ожиріння, гіподинамія та обтяжена спадковість пояснюють не більше половини випадків АС. Відомо, що захворювання розвивається і за відсутності зазначених чинників [26]. Є понад 25 гіпотез і теорій розвитку АС, відомо близько 240 чинників, які призводять до виникнення атеросклеротичних змін судинної стінки [51]. Відбулася зміна парадигми: АС перестали вважати простим порушенням метаболізму холестерину і визнали запальним захворюванням [117, 131]. Дедалі більше авторів схиляються до думки, що АС — це хронічний імунозапальний процес, який перебігає за типом реакції гіперчутливості уповільненого типу [131, 176].

Одним із ключових механізмів формування недостатності мозкового кровообігу і церебрального АС є пошкодження ендотелію. Дані про поєднання ендотеліальної дисфункції з активацією прозапальних процесів свідчать про поєднання судинних захворювань атеросклеротичного генезу із запальними та аутоімунними процесами [17]. Е. І. Чуканова та А. С. Чуканова установили участь у патогенезі розвитку недостатності мозкового кровообігу змін імунного статусу з формуванням запалення як у ділянці судин, так і в самій речовині мозку [62].

Показано, що при формуванні змін у зоні інфаркту мозку виникає дисбаланс цитокінового статусу з дефіцитом захисних протизапальних медіаторів і трофічних чинників. Доведено тісну кореляцію вираженості імунохімічних змін, тяжкості і клінічних наслідків інсульту [16]. Установлено, що атерогенез зазвичай супроводжується такими ознаками хронічної запальної реакції: підвищенням у сироватці крові хворих рівня С-РБ, сіалових

кислот, фібриногену, плазміногену та загальної кількості лейкоцитів [200].

Причиною запальної реакції як під час декомпенсації судинно-мозкової недостатності, так і при АС вважають персистентну інфекцію брахіоцефальних, церебральних та коронарних артерій. Інфекційна етіологія АС — цікава гіпотеза, яка може зумовити зміну підходів до профілактики ССЗ. Активно розглядають особливості клітинного циклу інфекційних збудників, їх здатність до тривалої персистенції, а також передбачувані молекулярні механізми розвитку атеросклеротичної бляшки. Аналізують результати як експериментальних досліджень з використанням тварин, так і рандомізованих багатоцентрових клінічних досліджень, аргументи «за» і «проти» в обговоренні питання наявності причинно-наслідкового зв'язку між персистенцією збудника і розвитком АС [163, 208].

Як відомо, АС — це патологія, яка розвивається певним чином дискретно, тобто з чергуванням періодів загострення і ремісії, тому інфекції (гострі реінфекції або загострення хронічного латентного інфекційного процесу) можуть призводити до періодичних загострень АС судин, значно підвищуючи ризик гострої ЦВП. Виявлено, що різні інфекційні агенти можуть бути залучені у розвиток АС як окремо, так і в комплексі [86, 129]. Бактерії та віруси можуть брати участь у процесах формування і дестабілізації атеросклеротичних бляшок, призводити до пошкодження ендотелію, запускати системні імунні реакції в ендотелії та коагуляційні механізми, індукувати клітинну інфільтрацію і вироблення прозапальних факторів. Однак не існує єдиної думки щодо того, чи є роль інфекційних патогенів у атеросклеротичному запаленні первинною, чи вони потенціюють процес, який вже розпочався [51].

Таким чином, дедалі більшого значення набуває інфекційна гіпотеза атерогенезу, запропонована W. Osler ще у 1892 р., яка свого часу не викликала особливого інтересу. Протягом більш ніж століття про цю теорію не згадували, проте нині існують дані, які підтверджують її [192]. У світовій літературі збільшується кількість опублікованих результатів досліджень, які свідчать, що деякі інфекційні збудники є чинниками, які спричиняють розвиток АС і гострої ЦВП (переважно II) [184, 212].

У рамках імунно-запальної концепції атерогенезу особливий інтерес викликають дослідження взаємозв'язків між судинною стінкою і патогенами, які володіють здатністю тривалий час, а часто — пожиттєво персистувати в організмі господаря і зокрема в судинній стінці. В сучасній літературі широко обговорюється етіопатогенетичне значення представників сімейства герпесвірусів (*Herpes simplex virus*, HSV), цитомегаловірусів (CMV) та облігатної внутрішньоклітинної бактерії *Chlamydia pneumoniae*, для яких *in vitro* доведена пермісивність культур ендотеліальних і гладеньком'язових клітин судинного походження [85, 111, 144].

Як відомо, взаємозв'язки інфекційних агентів, зокрема вірусів, з клітинами складні й різноманітні. В одних випадках швидко розвивається захворювання, яке закономірно закінчується загибеллю клітин, в інших — вірус, який потрапив у клітини, може невизначено тривалий час не чинити характерний патогенний вплив. Така інфекція є подразливим чинником для імунної, нервової та ендокринної систем організму, спричиняючи їх напруження і постійну підвищену функціональну активність. При цьому стресові ситуації (травми, переохолодження, інтеркурентні захворювання, загострення хронічної патології тощо) можуть активізувати прихований інфекційний процес із загостренням його перебігу, розвитком декомпенсації систем адаптації, імунного дисбалансу і формуванням тяжких захворювань [39, 47, 204].

Дослідження останніх років свідчать, що висока частота інфекційних захворювань у ранньому дитячому віці [66], різке збільшення соматичних та онкологічних захворювань серед осіб усіх вікових груп можуть бути наслідком хронічного рецидивного перебігу запальних, імунopatологічних та деструктивно-дистрофічних процесів в органах і тканинах, зумовлених персистенцією інфекційних агентів [68]. Зазвичай ці інфекції характеризуються внутрішньоклітинною життєдіяльністю з використанням ресурсів клітин-мішеней хазяїна, стійкістю до лікарських засобів, вираженими імуносупресивними властивостями. З огляду на те, що однією з характерних властивостей цих інфекцій є тривалість, а іноді й довічність персистенції з рецидивами на тлі порушення функціонування систем адаптації, запальний процес стає хронічним, персистентним [6, 58, 67]. Отримані Е. Е. Линкевич результати підтверджують гіпотезу про латентну форму існування інфекційного агента в судинній стінці, яка, можливо, виникає у ранньому віці задовго до формування морфологічних виявів АС [35]. Реактивація латентної інфекції, яка супроводжується метаболічною активністю збудника, провокує і підтримує хронічне імунне запалення в судинній стінці. Порушення динамічної рівноваги в системі патоген-протиінфекційна відповідь призводить до кумуляції пошкоджувальної дії інфекційного чинника і формування незворотної ендотеліальної дисфункції, що супроводжується порушенням специфічної рецепторної активності та структурної цілісності ендотеліального моношару і створює умови для надходження та накопичення ліпідів в інтимі. Частоту активацій персистентних інфекцій, тропних до клітин судинної стінки, можна розглядати як один із додаткових критеріїв ступеня ушкодження судинної стінки і, таким чином, прогнозувати швидкість розвитку АС [35].

Для розвитку захворювання недостатньо лише наявності інфекційного агента, необхідний певний ступінь інфікування, а також неспроможність захисних реакцій організму [13]. Так, за даними

H. J. Rupperecht та співавт., ризик смерті хворого на ІХС у найближчі 3 роки підвищується на порядок за наявності у пацієнта 7 типів інфекцій, ніж при виявленні лише 1 [191].

Первинна гостра інфекція підвищує ризик атеротромбозу шляхом індукції запальної та імунної відповіді, причому що сильнішою є відповідь, то вищим є ризик [181]. Існує низка патогенетичних механізмів, які зв'язують хронічну інфекцію з атеротромботичними процесами. Мікробні патогени можуть впливати на атерогенез, потрапляючи в судинну стінку, їх перенесення відбувається зазвичай за участю моноцитів, що циркулюють у крові. Ці ефекти, спричинені безпосереднім інфікуванням клітин судин, охоплюють розвиток дисфункції ендотелію, яка полягає в активізації процесів зсідання і порушенні вироблення оксиду азоту; пригнічення апоптозу з накопиченням клітин усередині атеросклеротичного вогнища; підвищення відкладення холестерину та його ефірів у макрофагах і гладеньком'язових клітинах; активацію проліферації і міграції гладеньком'язових клітин; підвищення експресії прозапальних цитокінів, хемокінів, молекул адгезії та активних форм кисню; посилення активності металопротеїнази, внаслідок чого відбувається розрив бляшки [76, 178].

Перші повідомлення про можливу участь інфекційних агентів у розвитку АС стосувалися CMV і HSV, частки яких було виявлено в атеросклеротично змінених судинах людини [72, 77]. З того часу багато мікроорганізмів розглядали в ролі можливих патогенів атерогенезу: бактерії *Chlamydia pneumoniae* [172], *Helicobacter pylori* [149], *Mycobacterium tuberculosis* [187], інфекції періодонту [104], герпетичні віруси: CMV [127, 198], HSV [148, 198] і вірус Епштейна — Барр [198], ентеровіруси Коксаки В і ЕЧНО [184], віруси гепатитів А [87], В [211] і С [91], грипу [126] і навіть кору [170].

Тривалий час особливий інтерес в цьому аспекті викликала нанобактерія, яка належить до класу хламідій та єдина з представників цього класу здатна до кальцифікації [167]. Інфекція, спричинена *C. pneumoniae*, поширена у світі і має широкий спектр клінічних виявів, переважно з боку верхніх дихальних шляхів. Протягом усього життя людина 2—3 рази інфікується *C. pneumoniae*. В розвинених країнах її епідемії спостерігають кожні 4—7 років, а антитіла до хламідій виявляють у 50—70 % осіб середнього віку [168]. Результати багатьох досліджень свідчать про наявність кореляції між рівнем серологічних маркерів хламідійної інфекції, а саме антитіл до *C. pneumoniae*, та/або циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які містять хламідійний ліпополісахарид — антигенну детермінанту *C. pneumoniae*, і розвитком атеросклеротичного ураження судин [73, 94, 138]. Крім того, бактерії *C. pneumoniae* здатні прямо або опосередковано пошкоджувати ендотелій кровоносних судин. Так, вони спричиняють експресію хемокінів, цито-

кінів (фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), ІЛ-1 β , ІЛ-6 і α -інтерферону) та адгезинів (Е-селектину, молекул ендотеліально-лейкоцитарної адгезії-1 (ELAM-1), молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), молекул адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1)) [130]. Пошкодження інтими судин також може бути спричинене високими титрами IgG та IgA до *C. pneumoniae* [136].

На участь нанобактерії в розвитку АС коронарних артерій указують L. Pospisil [182] та багато інших зарубіжних дослідників [154, 216]. Y. Shi та O. Tokunaga довели участь нанобактерії в розвитку атеросклеротичної аневризми аорти [199]. G. García-Elorriaga та співавт. установили, що виявлення підвищених титрів антитіл і ЦІК є важливим ЧР гострого інфаркту міокарда незалежно від інших ЧР [118, 120]. S. Alamowitch та співавт. вказують на участь *C. pneumoniae* в розвитку інфаркту мозку та атероматозних змін каротидних судин [75]. У крові хворих, котрі страждають на ІХС та перенесли інсульт, було виявлено підвищений титр антитіл до *C. pneumoniae* та HSV. Подібні спостереження є підставою для кардинального перегляду етіології та патогенезу атеросклеротичних змін в організмі людини і зумовлюють необхідність пошуку методів ерадикації інфекційних агентів [13]. У низці досліджень не підтверджено наявності *C. pneumoniae* в атеросклеротично уражених судинах [97, 195]. Немає остаточної відповіді на запитання, чи є *C. pneumoniae* чинником, який ініціює АС, починає його розвиток або лише колонізує сформовані атероми [202].

Хронічні інфекції, зокрема *Helicobacter pylori*, визнані можливою додатковою причиною ініціації та розвитку запального процесу й атероматозних змін. Інфекція *H. pylori*, спричиняючи прогресування захворювань органів травлення, індукує порушення функціональної активності імунної системи, що супроводжується підвищенням вмісту сироваткових і тканинних цитокінів з порушенням цитокінового балансу [78]. Атерогенний вплив *H. pylori* зумовлений виробленням протягом тривалого часу циркулюючих медіаторів запалення, зміною складу ліпідів і активацією лімфоцитів, які у системному кровотоку можуть взаємодіяти з ендотелієм або атеросклеротичними бляшками [209]. Запропоновано вважати IgG-серопозитивність до *H. pylori* виявом асоціації інфекції та гострого інфаркту міокарда, незалежно від класичних коронарних ЧР і доказом етіопатогенетичної ролі *H. pylori* у розвитку атеротромбозу та ССЗ, які характеризуються підвищенням рівня С-РБ, молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1), ендотеліальною дисфункцією [142]. Ефективна ерадикаційна терапія знижує підвищений рівень фібриногену, зменшує кількість повторних гострих коронарних подій, поліпшує результати ангіопластики і значуще знижує показники артеріального тиску в пацієнтів з АГ [159]. Таким чином, інфекція *H. pylori*, котра акти-

вує як місцевий, так і системний запальний процес, який своєю чергою здатний ініціювати та підтримувати пошкодження судинного ендотелію, може бути додатковим ЧР розвитку АС [132].

Протягом тривалого часу активно обговорюється можливість існування патогенетичного взаємозв'язку між захворюваннями пародонта та прогресуванням АС. Виявлено кореляцію між пародонтозом і атеросклеротичним ураженням коронарного русла. Доведено наявність у коронарних атеромах *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum-periodonticum-similiae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella nigrescens* і *Tannerella forsythia* [215]. У дослідження Т. Ohki та співавт. було залучено 81 хворого з гострим коронарним синдромом [122]. У 19,7% хворих з гострим інфарктом міокарда в аспірованих тромбах було виявлено наявність *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, у 3,4% — *Porphyromonas gingivalis* і у 2,3% — *Treponema denticola*. Таким чином, дослідження виявило наявність трьох видів періодонтальних бактерій у тромбах пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда. Автори не виключають, що періодонтальні бактерії могли латентно колонізувати атероматозні бляшки і згодом спровокувати місцеве запалення та дестабілізацію атерому [179].

Дослідження С. DeOliveira та співавт. продемонструвало, що особи, які чистять зуби менше ніж двічі на добу, мають підвищений ризик ССЗ [102]. Це перше дослідження, яке продемонструвало подібний зв'язок у великій репрезентативній вибірці дорослого населення без явних ознак ССЗ (n = 11 000). Було проведено опитування про характер способу життя (куріння, фізична активність та процедура чищення порожнини рота). Аналізували також дані історії хвороби, сімейний анамнез захворювань серця й АГ. Визначали рівень С-РБ і фібриногену в крові. Високий рівень гігієни порожнини рота мали 62% учасників, 71% респондентів повідомили, що чистять зуби двічі на добу. З урахуванням традиційних ЧР встановлено, що учасники, які рідше чистили зуби, мали підвищений ризик ССЗ порівняно з респондентами, котрі чистили зуби двічі на добу. Учасники з неналежною гігієною порожнини рота мали підвищений рівень С-РБ і фібриногену. Зроблено висновок, що неналежна гігієна порожнини рота призводить до ризику ССЗ через системне запалення. На думку авторів, підвищення запальної та гомеостатичної відповіді, а також порушення ліпідного обміну може бути ініційоване періодонтальною інфекцією і лежати в основі зв'язку між захворюваннями пародонта та підвищеним ризиком ССЗ [102]. Спільність патогенетичних механізмів розвитку ССЗ і захворювань пародонта зумовлена ендотеліальною дисфункцією, яка є раннім предиктором АС судин [135]. Водночас, механізм зв'язку між локальним запаленням пародонта і віддаленою

запальною реакцією в коронарних артеріях остаточно не з'ясовано [88].

Результати низки досліджень свідчать, що при АС спостерігається поліінфікованість. Тривалий одночасний вплив кількох патогенних мікроорганізмів може мати синергічний, або кумулятивний ефект. У зв'язку з цим останнім часом дедалі частіше обговорюється концепція «тягаря інфекцій», або синергічного впливу декількох патогенів, у розвитку АС [110, 112, 218, 219].

У дослідженні R. Sessa та співавт. показано, що при серопозитивності до 8 бактеріальних і вірусних інфекцій у пацієнтів з різним ступенем АС встановлена статистично значуща асоціація між «тягарем інфекцій» (кількістю виявлених інфекцій), ступенем АС і ризиком летального наслідку [196]. А. Prasad та співавт. виявили, що імунна відповідь (IgG) одночасно на декілька патогенів є незалежним ЧР для дисфункції ендотелію, а також наявності та ступеня тяжкості ІХС [183]. Підвищені титри антитіл до *S. pneumoniae* і CMV були незалежним ЧР розвитку раннього інфаркту міокарда, причому пацієнти, серопозитивні до обох інфекційних агентів, мали ризик раннього інфаркту міокарда, підвищений у 5 разів порівняно з пацієнтами, серопозитивними лише до однієї з інфекцій, і у 12 разів — порівняно з пацієнтами, в яких інфекції не виявлено [183].

За даними М. Е. Rosenfeld та L. A. Campbell, до складу інфекційної коаліції можуть входити стрептококи, стафілококи, легеневі та уrogenітальні хламідії, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, віруси гепатиту, грипу А і В, HSV 1 і 2 типу, CMV, аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус тощо. Для кожного з цих інфекційних агентів відомі факти асоціації з АС [186].

Отримані дані, хоча і не є достатнім доказом інфекційного механізму патогенезу АС, тим не менш свідчать про синергічний патогенний вплив інфекцій та підтверджують роль чинника «тягаря інфекцій» в його етіології [207].

Таким чином, дослідження останніх років свідчать про асоціацію латентних інфекцій з розвитком АС і ЦВП, при цьому інфекційно-запальні процеси є важливим патогенетичним чинником несприятливих і тяжких наслідків захворювання. Результати низки досліджень підтверджують, що гострі інфекції, зокрема респіраторні, бактеріальної або вірусної природи, підвищують ризик гострої церебральної ішемії незалежно від традиційних ЧР судинної патології, при цьому гострі інфекції як ЧР інсульту є найбільш значущими для пацієнтів молодого віку. Вчені шукають підтвердження гіпотези про взаємозв'язок між традиційними ЧР та генетичною схильністю в патогенезі інсульту [95, 103]. Проведені дослідження показали, що високий рівень циркуляції збудників опортуністичних інфекцій формує умови для вияву нестандартних, атипичних форм поліорганної патології. Трива-

ла персистенція збудників інфекцій зумовлює постійне антигенне навантаження, що призводить до пригнічення і виснаження імунних реакцій організму людини. Постійне антигенне навантаження та індуковане ним запалення можуть спричинити розвиток метаболічних дистресів і формування хронічного системного запалення [14]. Однак не всі дослідники погоджуються з концепцією інфекційної природи АС, оскільки вірусне інфікування встановлено і в практично здорових осіб. Інтерес до з'ясування ролі інфекційних чинників в атерогенезі дещо знизився останніми роками після завершення низки великих досліджень із застосуванням макролідних антибіотиків, результати яких не продемонстрували сприятливих наслідків їх використання [43]. Отримані дані свідчать, що роль інфекційних агентів в атерогенезі можлива, але поки не доведена. У більшості досліджень отримано суперечливі результати, що потребує поглибленого вивчення проблеми.

Герпес- та ентеровірусна інфекція як чинник ризику розвитку атеросклерозу і гострих порушень мозкового кровообігу

Нині активно досліджуються теорії щодо ролі чинників гіпоксії, інтоксикації, інфекції в розвитку вторинних пошкоджень нервової тканини. Деякі автори припускають участь агентів вірусної етіології (HSV, CMV, вірус Епштейна — Барр) в генезі деструктивно-дегенеративних і атеросклеротичних змін судин ГМ [74, 124]. У доступній літературі майже не представлені дані щодо значення інфекційних агентів у розвитку порушень кровообігу, які спричиняють формування вторинних структурних пошкоджень судин ГМ.

Велику увагу приділено вірусам герпесу людини (ВГЛ). За даними Н. А. Ардаматського та співавт., вірус простого герпесу посідає перше місце серед інфекцій у хворих на АС [1]. Вірусно-герпетичне інфікування найбільш виражене при таких тяжких виявах захворювання, як трансмуральний інфаркт міокарда та II. Кількість часток HSV в одиниці об'єму крові у хворих на АС у 15 разів більша порівняно зі здоровими особами. Для АС характерним є порушення противірусного захисту щодо інтенсивності інфікування ВГЛ і недостатність дезінтеграції вірусу, що є виявами інфекційного процесу і відповідають типу повільних інфекцій [1].

З огляду на поширеність, Європейське регіональне бюро ВООЗ відносить герпесвірусні інфекції до групи захворювань, які визначають майбутнє інфекційної патології [119]. Відомі 8 типів вірусів, які є патогенними для людини: HSV 1 і 2 типів (HSV-1 і HSV-2), вітряна віспа, вірус оперізувального лишаю, вірус Епштейна — Барр, CMV, лімфотропні віруси герпесу типу 6 і 7, асоційований вірус герпесу типу 8. Віруси герпесу володіють «пантропізмом», тобто віруси цього сімейства тропні майже до всіх органів і тканин людини [26]. Частинок ві-

русу, його антигени й антитіла виявляють у 90 % хворих на АС [48]. Серед властивостей ВГЛ, які можуть сприяти атеросклеротичному процесу, — пошкодження холестеринового метаболізму, здатність формувати транзиторну інфекцію, тропність до судинної тканини, здатність спричиняти значну кількість ендотеліальних змін (втрата прокоагулянтних властивостей ендотелію, посилювати запальні реакції, пригнічувати апоптоз тощо) [41].

И. И. Торяник та В. В. Колесник вивчали за даними клініко-експериментальних досліджень морфологічні маркери запально-дегенеративних змін у ГМ при II та герпесвірусній інфекції [56]. Для експериментального дослідження використали щурів-самців лінії Вістар тримісячного віку з масою тіла 160—175 г. II у тварин моделювали емболією колатеральних гілок загальної сонної артерії правої півкулі ГМ. Проведено патологоанатомічне дослідження і ретроспективний аналіз у вибірці пацієнтів (n = 32), котрі померли від гострої герпесвірусної нейроінфекції з блискавичним перебігом захворювання. Встановлено, що до найважливіших морфологічних маркерів запально-дегенеративних змін у ГМ при II та герпесвірусній інфекції належать: гіперхроматоз, каріопікноз, вакуольна дистрофія цитоплазми, хроматоліз нейронів і процеси, що його супроводжують, гліози [56]. В умовах розвитку II зі стійкою неврологічною симптоматикою мікроскопічне дослідження виявляло виражену загибель нейронів із замісним астрогліозом (вогнища неповного некрозу в корі). Що більшими були вогнища, то активнішим було формування сполучнотканинних рубців і багатокамерних кіст. Передували цим процесам міграція лейкоцитів, поява астроцитів, проліферація, утворення колагенових волокон та мікросудин. При пролонгації захворювання судини мозку відрізнялися вираженішою стійкістю як до ішемії, так і до впливу чинників гострої інфекції. Траплялися діapedезні крововиливи у вигляді поодиноких незначного розміру або множинних з тенденцією до генералізації. Порушення структури капілярної стінки супроводжувалися змінами їх просвіту, вторинними тромбозами, стазами [56].

Найбільша кількість повідомлень стосується CMV. Факт асоціації з АС для нього доведено більшою мірою, ніж для всіх інших типів ВГЛ [83, 102, 201]. CMV належать до підродино β-герпесвірусів. Це поширені в природі видоспецифічні віруси, які можуть спричинити гостру, персистентну та латентну інфекцію у людини і тварин [49]. Першим доказом зв'язку CMV із ССЗ було виявлення антигенів і нуклеїнових кислот CMV в ураженій стінці судин. На початку 1980-х років J. L. Melnick та співавт. виявили антигени і нуклеїнові кислоти CMV у гладеньком'язових клітинах пацієнтів, котрі страждали на атеросклероз. Методом електронної мікроскопії в них не вдалося виявити вірусні частинки, які реплікуються, тому припустили існування

латентного стану CMV у стінках судин [164]. На думку M. G. Hendrix та співавт., кровоносні судини є сайтом локалізації латентних форм CMV в організмі, оскільки частинки вірусу виявлялися і в здорових судинах, розташованих поряд з ураженими АС артеріями [133]. Пізніше нуклеїнові кислоти CMV неодноразово виділяли з артерій хворих на АС [165]. При дослідженні матеріалу атеросклеротичних бляшок ДНК CMV зафіксовано у 32,2 % хворих, і це підтверджує той факт, що CMV може бути одним з етіологічних чинників розвитку АС судин [12]. У зразках біопсій пацієнтів після реконструктивної хірургії судин вміст вірусу був вищим порівняно зі зразками, отриманими від пацієнтів з ранніми стадіями АС, що свідчило про участь CMV в його патогенезі [133]. Результати імунологічних досліджень останніх років вказують на наявність у хворих на АС латентної інфекції CMV, яка здатна періодично переходити в активний стан [206].

Механізми, за допомогою яких CMV реалізують свою патологічну функцію, остаточно не з'ясовано [110]. Як відомо, підвищення проліферації гладеньком'язових клітин і посилення їх міграції є важливою ланкою АС. Показано, що в стимуляції цього явища відіграють певну роль вірусні рецептори хемокінів US28 [203]. Інший механізм впливу вірусу на проліферацію та міграцію гладеньком'язових клітин пов'язаний з модулюванням ним експресії деяких генів макроорганізму, зокрема протоонкогенів фактора росту тромбоцитів PDGF [202]. Вірусні інфекції пригнічують апоптоз в ендотелії, що спричиняє збільшення розміру атеросклеротичної бляшки [89, 145]. Проатерогенна CMV-активність виявляється також у збільшенні рівня активних форм кисню в організмі. CMV підвищують прокоагулянтну активність клітин ендотелію, переважно за рахунок стимуляції перекисного окиснення ліпідів і зниження активності лізосомальних та цитоплазматичних ферментів, які здійснюють гідроліз ефірів холестерину [127]. CMV здатні також стимулювати акумуляцію ліпідів шляхом збільшення експресії рецепторів класу А [217]. Крім того, CMV можуть впливати на стінку судин, прямо або опосередковано пошкоджуючи ендотелій [210], або ініціювати імунну відповідь [140]. Не завжди вдається встановити позитивну кореляцію між серопозитивністю до CMV і ССЗ [185].

Таким чином, незважаючи на практично доведений результатами епідеміологічних, експериментальних і клінічних (але не імунологічних) досліджень факт асоціації CMV з АС, роль вірусу в патологічному процесі остаточно не з'ясовано. Виявлено низку властивостей CMV, які можуть сприяти атерогенезу, але, крім успішних експериментів з розвитку АС в інфікованих вірусом тварин, інших доказів наявності причинного зв'язку між патологією і CMV не отримано.

ГПМК — одна з найпоширеніших ЦВП, при якій розвиток інфекційно-запальних ускладнень є важ-

ливим патогенетичним чинником несприятливих і тяжких наслідків захворювання [139]. У дослідженні А. Е. Кульчикова та співавт. взяв участь 21 пацієнт (11 чоловіків і 10 жінок, вік — 78—85 років) з інфарктом ГМ і 38 хворих (15 чоловіків і 23 жінки, вік — 75—88 років) з геморагічним інсультом, у яких після розвитку захворювання виникали клінічні вияви герпетичної інфекції. Показано, що в гострий період інсульту відбувається реактивація латентної герпетичної інфекції у вигляді персистенції вірусу простого герпесу в крові, лікворі, герпетичних висипань на слизових оболонках порожнини рота, ураження очей і трійчастого нерва, а також розвитку вогнищ герпетичного запалення в головному мозку (менінгіт, менінгоенцефаліт). У всіх хворих з герпетичними ускладненнями інсульту розвивався вторинний інсульт-індукований імунодефіцит, який виявлявся депресією клітинної та неспецифічної ланок імунітету і активацією гуморальної ланки, а вогнище інсульту охоплювало лімбіко-ретикулярні структури ЦНС, які відповідають за регуляцію імунної системи [33]. За даними J. Kwak та співавт., причиною смерті понад 80 % хворих, котрі перенесли інсульт, є різні інфекційно-запальні ускладнення, які розвиваються протягом перших 3—5 діб з моменту розвитку захворювання, але можуть виникати й пізніше зазвичай у хворих похилого і старечого віку при тяжкому перебігу ГПМК з вираженою неврологічною симптоматикою і за наявності несприятливих чинників, що свідчить про необхідність розробки протоколів раннього виявлення та лікування інсульт-асоційованих інфекцій [150].

VZV як чинник ризику розвитку хронічної судинної недостатності та ішемічних порушень мозкового кровообігу

Як відомо, віруси герпесу — найпоширеніші віруси, здатні спричинити ураження нервової системи. Серед них — вірус *Varicella zoster* (VZV), який володіє епітеліотропністю і нейротропністю [171]. VZV спричиняє вітряну віспу при первинному інфікуванні та оперізувальний герпес при реактивації латентної інфекції [15, 128].

Під час первинного інфікування VZV трансаксональним і гематогенним шляхом проникає в чутливі ганглії черепно-мозкових і спинно-мозкових нервів, у ганглії нодозного і черевного сплетення вегетативної нервової системи, де довільно персистує в латентному стані. При зниженні функціональної активності адаптивного (переважно клітинного) імунітету з віком, а також внаслідок стресу, ушкоджень ГМ, набутих імунодефіцитів, можлива реактивація VZV [29].

За даними D. H. Gilden та співавт., більше половини випадків оперізувального герпесу ускладнюються постгерпетичною невралгією, невритами, парезами, VZV-васкулопатією [121]. Введення в національні програми імунізації низки країн

обов'язкової вакцинації проти вітряної віспи сприяло зниженню захворюваності в дитячому віці, проте рівень інфікованості дорослого населення «диким» штамом VZV залишається високим [161]. Так, за даними A. S. Lopez та співавт., у США 99,6 % осіб вікової групи 40—49 років інфіковані VZV. Приблизно третина пацієнтів через десятиліття після маніфестації вітряної віспи захворює на оперізувальний лишай (щорічно близько 500 тис. нових випадків захворювання [160]). В Україні захворюваність на вітряну віспу та оперізувальний лишай становить 165,0 і 227,0 випадків на 100 тис. населення відповідно [20].

Патоморфологічні дослідження свідчать про наявність гострого гангліоніту з вираженою запальною реакцією, явищами некрозу гангліозних клітин і крововиливів у них у ділянці ураженого дерматому. Запальні зміни також відзначають у нижче розташованих сегментах спинного мозку і стовбурі ГМ. Патоморфологічні зміни ГМ при ураженнях центральних відділів нервової системи VZV досить різноманітні. У легких випадках у ГМ спостерігають явища набряку, у тяжких — виражену дифузну інфільтрацію підпаутинного простору, явища набряку ГМ, геморагічні крововиливи у білій речовині, базальних гангліях, стовбурі мозку тощо [69].

Одним із уражень нервової системи при інфікуванні VZV є контралатеральний геміпарез — параліч м'язів однієї половини тіла внаслідок ураження відповідних верхніх мотонейронів та їх аксонів. У більшості хворих на боці оперізувального герпесу виявляли інфаркт мозку. Патогенез цього синдрому пов'язують з безпосереднім вірусним ураженням судинної стінки мозкових артерій з розвитком ангіїту [174]. Вважають, що ураження ГМ пов'язане з VZV, що нагадує прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію. Виявлено наявність антигена VZV в аксонах і гліальних клітинах у вогнищі ураження [189].

На думку J. H. Kang та співавт., VZV-інфекція значно підвищує ризик розвитку розсіяного склерозу протягом року після перенесеного захворювання [141], а за даними G. Ordonez та співавт., VZV-інфекція асоціюється з розвитком розсіяного склерозу [177].

Ураження ЦНС може бути єдиним виявом VZV-інфекції або бути ускладненням дисемінованих форм захворювання із залученням до патологічного процесу шкіри та внутрішніх органів (легені, нирки, печінка тощо) [34]. У низці випадків проти-вірусна імунна відповідь значно знижує шкірні вияви інфекції (*Zoster sine herpette*), але не відмінняє реплікацію вірусу в гангліях [143]. Без висипу може перебігати тяжкий вияв VZV-інфекції, який виникає при реактивації персистентного вірусу в трійчастому ганглії і чутливих гангліях перших шийних спинно-мозкових сегментів, — VZV-васкулопатія [94].

Згідно із сучасними уявленнями, існує VZV-макроваскулопатія та VZV-асоційоване захворю-

вання дрібних судин. При макроваскулопатії розвивається вірус-індукований гранулематозний ангіїт, який частіше виявляється інсультами. VZV-асоційоване захворювання дрібних судин має низку неспецифічних виявів: мігрень, судоми, паралічі, когнітивний дефіцит (пов'язаний з формуванням лакунарного стану — так званий VZV-асоційований енцефаліт) [123].

При VZV-інфекції описано випадки розвитку васкуліту (запалення, пошкодження та порушення функції ендотелію) з подальшим розвитком крововиливів і тромбозів [121]. За даними C. Simonet та співавт., при патоморфологічному дослідженні після перенесеної VZV-інфекції виявляють явища васкуліту, здебільшого дрібних судин (артерій, венул) з переважанням ураження моста і продовгуватого мозку. Невеликі вогнища васкуліту також виявляють в оболонках півкуль мозку і мозочка, у білій речовині великих півкуль. Інфільтрати представлені переважно лімфоцитами та моноцитами і розташовуються навколо судин з утворенням муфт [180]. F. J. Carod Artal відзначає, що ураження церебральних судин при VZV-інфекції може мати характер не лише васкуліту, а й васкулопатії [90].

Е. П. Деконенко та Л. В. Шишкіна встановили, що в разі VZV-інфекції при гістологічному дослідженні мозкової тканини виявляється гранулематозний менінгоенцефаліт, який супроводжується порушенням проникності стінок судин, наявністю периваскулярних крововиливів і плазморагій [18]. На гранулематозний характер ураження судин при VZV-енцефаліті вказують деякі автори, які вивчали це захворювання [107, 124]. При дослідженні внутрішніх органів виявляють виражені пошкодження судин у міокарді, легенях, нирках та інших органах у виді повнокров'я і геморагій. За особливостями вірусного ураження судин деякі автори визначають VZV-енцефаліт як ангіопатію з ураженням судин великого і малого діаметра [18, 147]. B. Kleinschmidt-DeMasters та співавт. [146] класифікують VZV-енцефаліт як: 1) васкулопатії великих і середніх за діаметром судин з ішемічними або геморагічними інфарктами; 2) васкулопатії дрібних судин зі змішаними ішемічними і демієлінізуювальними вогнищами; 3) вентрикуліти, перивентрикуліти [146].

К. Matsuo та співавт. вважають VZV досить рідкісною, але важливою причиною як геморагічного інсульту, так і II [162]. T. Schink та співавт. оцінили ризик інсульту після маніфестації VZV-інфекції. Когорта обстежених — 124 462 пацієнтів, котрі перенесли інсульт, з них у 6035 (5 %) діагностовано VZV. Дані, отримані авторами, підтверджують підвищений в 1,3 разу ризик розвитку інсульту після VZV, що є найвищим у період від 3 до 4 тижнів після початку VZV. Підвищений ризик відзначено для розвитку II, але цей показник був в 1,5 разу вищим для геморагічного інсульту [197]. Метааналіз 8 статей з баз даних Embase, PubMed і Cochrane, проведений X. Liu та співавт., продемонстрував, що ризик

інсульту після оперізувального герпесу був у 2,36 разу вищим протягом перших 2 тижнів, у 1,56 разу вищим — протягом першого місяця, в 1,17 разу вищим — протягом першого року і в 1,09 разу вищим — у термін пізніше першого року. За висновками авторів, ризики розвитку інсульту зменшуються з часом після перенесеної VZV-інфекції [158]. S. U. Kwon та співавт. встановили, що ризик розвитку інсульту або TIA вищий в осіб, які мали попередні епізоди VZV, ніж у пацієнтів з вперше діагностованою інфекцією. Крім того, виявлено, що ризик інсульту/TIA після перенесеної VZV-інфекції зменшується зі збільшенням віку пацієнта [151].

Таким чином, перенесена VZV-інфекція істотно збільшує ризик інсульту в дитячому і молодому віці [71, 162]. M. A. Nagel та D. Gildea відзначають, що васкулопатія, зумовлена ураженням артерій, спричиненим VZV-інфекцією, призводить до появи II у 31 % дітей [175]. Аналогічні дані отримано A. L. Tiah та співавт. Кількість дітей, які перенесли мозкову катастрофу і незадовго перед тим переохворіли на вітряну віспу, втричі більша, ніж чисельність здорової популяції [205]. M. C. Hosseini та співавт. описали випадок васкуліту та інсульту після вітряної віспи у 20-річного чоловіка. За висновками авторів, оскільки зв'язок між інфекцією VZV та васкулітом дедалі частіше простежується й іншими авторами, його слід урахувувати при оцінці інсульту в молодих осіб [137].

Транзиторна церебральна артеріопатія і післявірусна VZV-артеріопатія — монофазні запальні артеріопатії з унілатеральним поширенням, що відрізняє їх від уражень артерій, які поширюються дифузно (при васкулітах, хворобі мойямойя). Транзиторну церебральну артеріопатію описують як захворювання, котре вражає стінки дистальних відділів внутрішньої сонної і проксимальні відділи середньої та передньої мозкових артерій, що призводить до інфаркту лентиклостріарної ділянки у дітей і молодих дорослих [84, 153]. Як стверджують K. P. Braun та співавт., після прогресування впродовж перших місяців перебіг артеріопатії стабілізується, стан пацієнтів зазвичай поліпшується або навіть повністю нормалізується. У 23 % випадків ангиографічне дослідження при транзиторній церебральній артеріопатії виявляє повну нормалізацію, в 77 % — резидуальну артеріальну патологію, яка в 45 % спостережень має позитивну динаміку. У 41 % випадків після перенесеного інсульту, який зазвичай локалізується в ділянці базальних гангліїв, відзначено відновлення, що не властиво іншим формам прогресивних артеріопатій. При транзиторній церебральній артеріопатії у 18 % пацієнтів були повторні інсульти або TIA [81]. Обговорюється постінфекційний запальний патомеханізм ураження артерій при транзиторній церебральній артеріопатії, що позиціонують як васкуліт або ангіїт з транзиторною фазою запалення [190].

VZV — єдиний вірус людини, реплікацію якого зафіксовано у судинній стінці, що призводить до артеріопатії. Розвинена VZV-артеріопатія спричиняє уні- й мультифокальні інфаркти з глибокою або поверхневою локалізацією, проте частіше на межі сірої та білої речовини, що вважають диференціально-діагностичною МРТ-ознакою [106, 169]. Приблизно у 2/3 пацієнтів з церебральними інфарктами при VZV-артеріопатії в лікворі виявляють моноклеарний плеоцитоз, часто у поєднанні з наявністю еритроцитів. У третині випадків пацієнти не мають характерного для VZV висипання [122]. Існує припущення, що більшість енцефалітів при VZV-інфекції є, ймовірно, VZV-артеріопатією [99].

Для визначення ролі VZV у патогенезі II різної локалізації A. C. Казановою та співавт. було обстежено 18 хворих, з них у 16 виявлено анти-VZV IgG (89 %). У 2 із 16 серопозитивних пацієнтів спостерігали наростання титру специфічних анти-VZV IgG у 4 і більше разів. У 6 (38 %) серопозитивних до VZV пацієнтів без дерматологічних ознак реактивації ВГЛ-3 у сироватці крові визначено серологічні маркери реактивації вірусу, що вказує на наявність субклінічної ВГЛ-3 інфекції. Реактивацію VZV спостерігали переважно у жінок (5 : 1) [27]. Отримані дані свідчать, що при вторинній інфекції, яка виникає внаслідок ендогенної реактивації вірусу, моноклеарами периферичної крові хворих на оперізувальний лишай спонтанно синтезуються специфічні до VZV IgG. Автори розробили метод діагностики вторинної VZV-інфекції, який ґрунтується на оцінці спонтанної продукції VZV IgG у культурі моноклеарів периферичної крові, починаючи з 3-ї доби захворювання, і характеризується великим значенням специфічності та чутливості — 100,0 і 97,4 % відповідно [28].

Викладене вище зумовлює актуальність комплексного напряму досліджень, необхідність пошуку нових підходів до підвищення ефективності лікування і вторинної профілактики цереброваскулярної патології з урахуванням герпесвірусної персистенції та її впливу на етіопатогенез цих захворювань.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Ардаматский Н. А., Абакумова Ю. В., Корсунова Е. Н. Показатели инфекционного процесса при атеросклерозе и других заболеваниях // Междунар. мед. журнал. — 2000. — № 2. — С. 105—112.
2. Арефьева Т. И., Потехина А. В., Пылаева Е. А., Рулева Н. Ю. Роль адаптивного иммунитета в атерогенезе. перспективы иммунотропной терапии ИБС // Физиология и патология иммун. системы. — 2014. — № 5. — С. 3—10.

3. Афанасьева Н. Л., Мордовин В. Ф., Семке Г. В., Пекарский С. Е. Значение факторов риска в возникновении цереброваскулярных осложнений у больных гипертонической болезнью по данным пятилетнего наблюдения // Рос. кардиол. журнал. — 2006. — № 6. — С. 62—66.
4. Бондаренко В. М., Рябиченко Е. В. Роль неспецифической инфекции в развитии острой и хронической воспалительной патологии нервной системы // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2011. — № 4. — С. 8—14.
5. Борисов Н. А. Концептуальные аспекты инновационных основ управления профилактической медициной. — Воронеж: Науч. кн., 2014. — 102 с.
6. Бухарин О. В. Проблемы персистенции патогенов в инфектологии // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2006. — № 4. — С. 4—8.
7. Василенко С., Ярош О., Остапенко Л. Инсульт: сучасні погляди на проблему // Вісн. Нац. акад. наук України. — 2007. — № 5. — С. 29—34.
8. Ватулин Н. Т., Чупина В. А. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений // Кардиология. — 2000. — № 2. — С. 67—71.
9. Визило Т. Л. Патогенетические принципы коррекции хронической ишемии головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16, 14.00.13. — Новосибирск, 2003. — 39 с.
10. Витрук С. К. К вопросу об этиологии и патогенезе атеросклероза // Лікар. справа. — 2013. — № 1. — С. 30—41.
11. Віничук С. М., Прокопів М. М. Гострий ішемічний інсульт. — К.: Наук. думка, 2006. — 286 с.
12. Войлокова Р. Я., Хоробрых В. В., Воронкова О. И. и др. Особенности течения цитомегаловирусной инфекции и ее лечение у больных с сердечно-сосудистой патологией // Вестн. трансплантологии и искусств. органов. — 2005. — № 2. — С. 21—25.
13. Волков В. Т. Хламидийная теория атеросклероза: гипотеза Ослера и современные исследования // Сиб. мед. журнал. — 2004. — № 2. — С. 17—20.
14. Глинских Н. П., Порываева А. П., Некрасова Т. С. и др. Оппортунистические инфекции как фактор развития патологических состояний у человека // Мед. алфавит. — 2013. — № 4. — С. 27—30.
15. Гранитов В. М. Герпесвирусная инфекция. — М.: Мед. кн.; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. — 80 с.
16. Гусев Е. И., Скворцов В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 326 с.
17. Гусев Е. И., Чуканова А. С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2015. — № 3. — С. 4—8.
18. Деконенко Е. П., Шишкина Л. В. Летальный исход энцефалита после ветряной оспы у пациента с аутоиммунным заболеванием // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2008. — № 2. — С. 54—59.
19. Драпкина О. М., Ашихмин Я. И., Ивашкин В. Т. Профилактика инсульта // Рос. мед. вести. — 2007. — № 4. — С. 60—74.
20. Дуда О. К., Гебеш В. В., Трихліб В. І., Третьяков В. В. Клініко-епідеміологічний контроль за вітряною віспою/герпес зостер // Пробл. військ. охорони здоров'я. — 2010. — Вип. 27. — С. 218—230.
21. Евдокименко А. Н., Гулевская Т. С. Церебральный атеросклероз и ишемический инсульт (патологоанатомическое исследование) // Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. — 2010. — № 10. — С. 30—32.
22. Жируева Е. Н., Карпова Е. Н. Факторы риска развития ишемического инсульта // Междунар. студен. науч. вестник. — 2015. — № 2. — С. 98.
23. Захарова Е. М. Современные представления о цереброваскулярных заболеваниях // Мед. альманах. — 2010. — № 2. — С. 43—47.
24. Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 5. — С. 36—41.
25. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. — 2-е изд. — СПб: СпецЛит, 2013. — 666 с.
26. Истомин К. В., Агарвал Р. К., Чибисов С. М. Атеросклероз как полиэтиологическое мультипликативное заболевание // Здоровье и образование в XXI веке. — 2009. — № 11. — С. 459—460.
27. Казанова А. С., Лавров В. Ф., Кузин С. Н. и др. Роль герпесвирусных инфекций в патогенезе ишемического инсульта // Инфекция и иммунитет. — 2012. — № 1/2. — С. 273.
28. Казанова А. С., Лавров В. Ф., Кузин С. Н. и др. Новый метод диагностики инфекции, возникающей вследствие реактивации вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 4. — С. 57—60.
29. Казанова А. С., Лавров В. Ф., Зверев В. В. Вирус VARICEL-LAZOSTER и заболевания сосудов центральной нервной системы // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2015. — № 3. — С. 106—116.
30. Калмин О. В. Ангионеврология: учеб. пособие. — СПб: СпецЛит, 2004. — 238 с.
31. Котова О. В. Хронические нарушения мозгового кровообращения // Фарматека. — 2010. — № 13. — С. 34—38.
32. Кузнецов А. Н., Виноградов О. И., Кучеренко С. С. Ишемический инсульт: диагностика, лечение и профилактика. — М.: РАЕН, 2012. — 89 с.
33. Кульников А. Е., Морозов С. Г., Гриненко Е. А. Герпетические осложнения у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Патогенез. — 2012. — № 1. — С. 52—57.
34. Лебедев М. Н., Запольский М. Э., Горанский Ю. И. Герпетическое поражение нервной системы // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2011. — № 2. — С. 92—97.
35. Линкевич Е. Е. Герпесвирусная (HSV, CMV), хламидийная (Chlamydia pneumoniae), микоплазменная (Mycoplasma pneumoniae) инфекции и атеросклероз // Пробл. здоровья и экологии. — 2008. — № 2. — С. 52—56.
36. Липовецкий Б. М. Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты: (диагностика, течение, профилактика): рук. для врачей. — 2-е изд. — СПб: СпецЛит, 2013. — 142 с.
37. Литвяков М. А., Литвяков А. М., Шмаков А. П. Клинико-патогенетические особенности формирования атеросклеротических поражений сосудистого русла у взрослых и детей при инфекционных заболеваниях в терапевтической и хирургической клиниках // Вестн. Витеб. гос. мед. университета. — 2012. — № 3. — С. 5—36.
38. Лихачев С. А., Нечипуренко Н. И., Верес А. И., Маслова Г. Т. Патогенез и особенности семиотики дисциркуляторной энцефалопатии // Здоровоохранение. — 2007. — № 9. — С. 25—30.
39. Майская А., Мигунов А. Скрытые и бессимптомные инфекции. — СПб: ВЕСЬ, 2004. — 114 с.
40. Марухно Т. В., Першина Н. Г., Заміховська Н. В. та ін. Основні показники здоров'я та медичної допомоги населенню м. Києва в 2012 році: статист. матеріал. — К., 2013. — 170 с.
41. Миронченкова Е. В. Иммунопатогенетическая характеристика экспериментальной инфекции эндотелия сосудов человека вирусом простого герпеса I типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36. — М., 2004. — 29 с.
42. Мурашко Н. К., Ліпко В. Й. Прогнозування повторних цереброваскулярних подій // Мистецтво лікування. — 2014. — № 5/6. — С. 8—11.
43. Никитин Ю. П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза // Бюл. СО РАМН. — 2006. — № 2. — С. 6—14.
44. Новикова Л. Б., Аверцев Г. Н. Корреляционные связи при церебральном атеросклерозе по результатам ультразвуковой оценки морфологических изменений сосудов // Анналы клин. и эксперим. неврологии. — 2010. — № 3. — С. 14—19.
45. Овсянников Н. В. Взаимосвязь факторов риска с основным маркером воспаления высокочувствительным С-реактивным протеином у больных с ишемическим инсультом // Укр. вісн. психоневрології. — 2010. — Вип. 2. — С. 34—38.
46. Путилина М. В. Хроническая ишемия мозга // Лечащий врач. — 2005. — № 6. — С. 28—33.
47. Саруханова Л. Е., Волина Е. Г. Общая микробиология и иммунология: учеб. пособие. — М.: Рос. ун-т дружбы народов, 2015. — 124 с.
48. Севрюгина Г. А. Многососудистое русло сердца при герпетической вирусемии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.01. — Уфа, 2010. — 23 с.
49. Ситникова Е. П., Кочкина С. С. Цитомегаловирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение. — Ярославль: Индиго, 2013. — 75 с.
50. Скворцова В. И., Евзельман М. А. Ишемический инсульт. — Орел: Александр Воробьев, 2006. — 404 с.
51. Статинова Е. А., Омельченко Р. Я., Аурсалиди А. О. Инфекционные агенты в развитии атеросклероза // Атеросклероз. — 2013. — № 3/4. — С. 51—64.
52. Стаховская Л. В., Котова С. В. (ред.). Инсульт: рук. для врачей. — М.: Мед.информ. агентство, 2014. — 397 с.
53. Танамян М. М., Лагода О. В. Каротидный атеросклероз и цереброваскулярные заболевания // Consilium Medicum. — 2014. — № 9. — С. 23—26.

54. Титов В. Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. — М.: ИНФРА-М, 2014. — 236 с.
55. Тріщинська М. А., Головченко Ю. І. Поширеність судинних факторів ризику в осіб із початковими проявами ішемії мозку // Міжнар. неврол. журнал. — 2014. — № 8. — С. 31—39.
56. Торяник І. І., Колесник В. В. Дифференціально-діагностическа сопоставимость морфологических маркеров воспалительно-дегенеративных изменений в головном мозге при ишемическом инсульте и герпесвирусной нейроинфекции (по данным клинко-экспериментальных исследований) // *Аннали Мечник. інституту.* — 2010. — № 4. — С. 82—85.
57. Филиппович А. Н. Сосудистые заболевания головного мозга: Виды инсульта // *Мир медицины.* — 2009. — № 1. — С. 7—9.
58. Фролов А. Ф. Персистенция вирусов (Механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты). — Винница: Изд-во Винниц. мед. ун-та им. Н. И. Пирогова, 1995. — 233 с.
59. Хаертдинова Р. Ф., Исмагилов М. Ф. Актуальные организационные аспекты мозгового инсульта // *Неврол. вестн. им. В. М. Бехтерева.* — 2006. — № 3/4. — С. 107—110.
60. Хір М. М., Куцин О. О., Кедик А. В. Можливості комплексної профілактики повторних інсультів в умовах первинної медико-санітарної допомоги // *Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Сер. Медицина.* — 2011. — № 40. — С. 164—169.
61. Цимбалюк В. І., Торяник І. І. Сучасні науково-теоретичні концепти та методологія досліджень етіопатогенезу ішемічного інсульту // *Вісн. наук. досліджень.* — 2012. — № 2. — С. 4—6.
62. Чуканова Е. І., Чуканова А. С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения // *Фарматека.* — 2014. — № 13. — С. 14—19.
63. Шаврин А. П., Хомаева Я. Б., Черешнев В. А., Головской Б. В. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* — 2009. — № 3. — С. 13—15.
64. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2012 рік / За ред. Р. В. Богатирьової. — К., 2013. — 464 с.
65. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2013 рік / Під ред. О. С. Мусія. — К., 2014. — 438 с.
66. Юлиш Е. І., Чернышева О. Е., Ярошенко С. Я., Абилова Е. И. Персистирующая внутриклеточная инфекция — фактор, влияющий на смертность и состояние здоровья детей // *Эксперим. і клін. медицина.* — 2008. — № 4. — С. 79—85.
67. Юлиш Е. И. Персистирующие инфекции и человек. Стратегия взаимоотношений // *Здоровье ребенка.* — 2009. — № 4. — С. 114—122.
68. Юлиш Е. И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций // *Здоровье ребенка.* — 2010. — № 6. — С. 97—103.
69. Ющук Н. Д., Степанченко А. В., Деконенко Е. П. Поражения нервной системы при герпетических инфекциях: учеб. пособие. — М.: Профиль, 2005. — 95 с.
70. Ющук Р. В. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс. — URL: www.who.int/countries/ukr/ru.
71. Abcantara-Montero A., Sanchez-Carnerero C. L. Herpes zoster and risk of stroke / *Rev. Neurol.* — 2016. — Vol. 63, N 9. — P. 430—431.
72. Adam E., Melnick J. L., Probstfield J. L. et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis // *Lancet.* — 1987. — Vol. 2, N 8554. — P. 291—293.
73. Agmon Y., Khandheria B. K., Meissner I. et al. Lack of association between Chlamydia pneumoniae seropositivity and aortic atherosclerotic plaques: a population-based transesophageal echocardiographic study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, N 9. — P. 1482—1487.
74. Al-Ghamdi A. Role of herpes simplex virus-1, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in atherosclerosis // *Pak. J. Pharm. Sci.* — 2012. — Vol. 25, N 1. — P. 89—97.
75. Alamowitch S., Labreuche J., Touboul P. J. et al. Chlamydia pneumoniae seropositivity in aetiological subtypes of brain infarction and carotid atherosclerosis: a case control study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 79, N 2. — P. 147—151.
76. Banach M., Markuszewski L., Zaslowska J. et al. The role of infection in the pathogenesis of atherosclerosis // *Przegl. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 58, N 4. — P. 671—676.
77. Benditt E. P., Barrett T., McDougall J. K. Viruses in the etiology of atherosclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1983. — Vol. 80, N 20. — P. 6386—6389.
78. Blum A. Helicobacter pylori and atherosclerosis // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2015. — Vol. 17, N 6. — Art. No 396.
79. Bogousslavsky J., Kaste M., Skyhoj Olsen T. et al. Risk factors and stroke prevention. European Stroke Initiative (EUSI) // *Cerebrovasc. Dis.* — 2000. — Vol. 10, suppl. 3. — P. 12—21.
80. Brainin M., Lang W. Editorial: Stroke units in Austria: structure, performance and results // *Wien Med. Wochenschr.* — 2008. — Vol. 158, N 15/16. — P. 407—408.
81. Braun K. P., Bulder M. M., Chabrier S. et al. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke // *Brain.* — 2009. — Vol. 132, pt. 2. — P. 544—557.
82. Brough D., Denes A. Interleukin-1 α and brain inflammation // *IUBMB Life.* — 2015. — Vol. 67, N 5. — P. 323—330.
83. Bruggeman C. A. Does Cytomegalovirus play a role in atherosclerosis? // *Herpes.* — 2000. — Vol. 7, N 2. — P. 51—54.
84. Bulder M. M., Braun K. P., Leeuwis J. W. et al. The course of unilateral intracranial arteriopathy in young adults with arterial ischemic stroke // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43, N 7. — P. 1890—1896.
85. Chahine M. N., Deniset J., Dibrov E. et al. Oxidized LDL promotes the mitogenic actions of Chlamydia pneumoniae in vascular smooth muscle cells // *Cardiovasc. Res.* — 2011. — Vol. 92, N 3. — P. 476—483.
86. Cai X. J., Cai H. B., Lu D. Study on the correlation of between infection, inflammation and coronary artery disease // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* — 2003. — Vol. 24, N 6. — P. 503—507.
87. Cainelli F., Concia E., Vento S. Hepatitis A virus infection and atherosclerosis // *J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 184, N 3. — P. 390—391.
88. Cairo F., Nieri M., Gori A. M. et al. Periodontal variables may predict sub-clinical atherosclerosis and systemic inflammation in young adults. A cross-sectional study // *Eur. J. Oral Implantol.* — 2009. — Vol. 2, N 2. — P. 125—133.
89. Campbell L. A., Rosenfeld M. E. Infection and Atherosclerosis Development // *Arch. Med. Res.* — 2015. — Vol. 46, N 5. — P. 339—350.
90. Carod-Artal F. J. Clinical management of infectious cerebral vasculitides // *Exp. Rev. Neurother.* — 2016. — Vol. 16, N 2. — P. 205—221.
91. Carrillo-Córdova L. D., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Atherosclerosis and chronic hepatitis C // *Ann. Hepatol.* — 2012. — Vol. 11, N 4. — P. 574—545.
92. Catalá-López F., Fernández de Larrea-Baz N., Morant-Ginestar C. et al. The national burden of cerebrovascular diseases in Spain: a population-based study using disability-adjusted life years // *Med. Clin.* — 2015. — Vol. 144, N 8. — P. 353—359.
93. Catratelli Romano C., Nuzzo I., Cozzolino D. et al. Relationship between Chlamydia pneumoniae infection, inflammatory markers, and coronary heart diseases // *Int. Immunopharmacol.* — 2006. — Vol. 6, N 5. — P. 848—853.
94. Chen W. N., Chui C., Yin H. L. Zoster sine herpete, vertebral artery stenosis, and ischemic stroke // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2013. — Vol. 22, N 7. — P. e234—e237.
95. Chen J., Zhu M., Ma G. et al. Chlamydia pneumoniae infection and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *BMC Neurol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 183.
96. Chen Y. F., Luo C. H., Liu Y. J. et al. Distinct non-cerebrovascular risk factors for ischemic lacunar stroke and non-lacunar stroke: preliminary results // *Genet. Mol. Res.* — 2015. — Vol. 14, N 2. — P. 3170—3176.
97. Cochrane M., Kalle W. H., Roffey P., Moriarty H. T. The detection of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic plaques of Australian subjects // *Pathology.* — 2002. — Vol. 34, N 3. — P. 270—274.
98. Consoli D., Vidale S., Aguglia U. et al. Previous infection and the risk of ischaemic stroke in Italy: the IN2 study // *Eur. J. Neurol.* — 2015. — Vol. 22, N 3. — P. 514—519.
99. De Broucker T., Mailles A., Chabrier S. et al. Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2012. — Vol. 18, N 8. — P. 808—819.
100. De Bruijn M. A., Synhaeve N. E., Van Rijsbergen M. W. et al. Long-term cognitive outcome of ischaemic stroke in young adults // *Cerebrovasc. Dis.* — 2014. — Vol. 37, N 5. — P. 376—381.
101. De Oliveira C., Watt R., Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey // *BMJ.* — 2010. — Vol. 340. — Art. No c2451.
102. Degré M. Has cytomegalovirus infection any role in the development of atherosclerosis? // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2002. — Vol. 8, N 4. — P. 191—195.

103. Delis H. C., Chamorro A. Stroke bugs: current and emerging concepts relevant to infection in cerebrovascular disease // *Infect. Disord. Drug Targets*. — 2010. — Vol. 10, N 2. — P. 65—66.
104. Demmer R. T., Desvarieux M. Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter // *J. Am. Dent. Assoc.* — 2006. — Vol. 137, suppl. — P. 14S—20S.
105. Donnell M., Xavier D., Liu L. et al. Фактори риска ішемічного інсульту і внутримозгового кровоизлияния в 22 странах (исследование INTERSTROKE): исследование «случай — контроль» // *Therapia. Укр. мед. вісник*. — 2011. — № 1. — С. 9—21.
106. Dufour-Gaume F., Guilloton L. L., Estival J. L. et al. Cerebral vasculopathy as complication of zoster rash // *Presse Med.* — 2009. — Vol. 38, N 7/8. — P. 1173—1177.
107. Elkind M. S. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features // *Neurology*. — 2009. — Vol. 72, N 11. — P. 1028—1030.
108. Emsley H. C., Hopkins S. J. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts // *Lancet Neurol.* — 2008. — Vol. 7, N 4. — P. 341—353.
109. Emsley H. C., Smith C. J., Tyrrell P. J., Hopkins S. J. Inflammation in acute ischemic stroke and its relevance to stroke critical care // *Neurocrit. Care.* — 2008. — Vol. 9, N 1. — P. 125—138.
110. Epstein S. E. The multiple mechanisms by which infection may contribute to atherosclerosis development and course // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 90, N 1. — P. 2—4.
111. Espinola-Klein C., Rupprecht H. J., Blankenberg S. et al. Are morphological or functional changes in the carotid artery wall associated with *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, or herpes simplex virus infection? // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31, N 9. — P. 2127—2133.
112. Espinola-Klein C., Rupprecht H. J., Blankenberg S. et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105, N 1. — P. 15—21.
113. Farooq M. U., Chaudhry A. H., Amin K., Majid A. The WHO STEPwise approach to stroke surveillance // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* — 2008. — Vol. 18, N 10. — Art. No 665.
114. Fisher M., Bastan B. Treating acute ischemic stroke // *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* — 2008. — Vol. 11, N 5. — P. 626—632.
115. Fisher M., Csiba L., Labadzhan A. et al. Pathogenesis of intracranial atherosclerosis // *Ann. Neurol.* — 2012. — Vol. 72, N 1. — P. 149.
116. Flicker L. Cardiovascular risk factors, cerebrovascular disease burden, and healthy brain aging // *Clin. Geriatr. Med.* — 2010. — Vol. 26, N 1. — P. 17—27.
117. Fujii S. Atherosclerosis, chronic inflammation, and thrombosis: in search of the missing link in laboratory medicine // *Rinsho Byori*. — 2015. — Vol. 63, N 5. — P. 605—611.
118. García-Ellorriaga G., Sánchez-Barriga J. J., Ramos-Corrales M. A., González-Bonilla C. Antibodies against *Chlamydia pneumoniae* in patients with acute myocardial infarction and coronary risk and their association with mortality // *Salud. Publica Mex.* — 2005. — Vol. 47, N 3. — P. 227—233.
119. Gater A., Uhart M., McCool R., Préaud E. The humanistic, economic and societal burden of herpes zoster in Europe: a critical review // *BMC. Public Health*. — 2015. — Vol. 15. — Art. No 193.
120. García-Ellorriaga G., Sánchez-Barriga J. J., Ramos-Corrales M. A., González-Bonilla C. Antibodies against *Chlamydia pneumoniae* in patients with acute myocardial infarction and coronary risk and their association with mortality // *Salud. Publica Mex.* — 2005. — Vol. 47, N 3. — P. 227—233.
121. Gilden D. H., Kleinschmidt-DeMasters B. K., LaGuardia J. J. et al. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, N 9. — P. 635—645.
122. Gilden D., Cohrs R. J., Mahalingam R., Nagel M. A. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8, N 8. — P. 731—740.
123. Gilden D., Mahalingam R., Nagel M. A. et al. Review: The neurobiology of varicella zoster virus infection // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* — 2011. — Vol. 37, N 5. — P. 441—463.
124. Gilden D., Nagel M. A. Varicella zoster virus in temporal arteries of patients with giant cell arteritis // *J. Infect. Dis.* — 2015. — Vol. 212, suppl. 1. — P. S37—S39.
125. Goeggel Simonetti B., Mono M. L., Huynh-Do U. et al. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS) // *J. Neurol.* — 2015. — Vol. 262, N 9. — P. 2025—2032.
126. Gorczyca-Michta I., Wożakowska-Kaplon B. Influenza and cardiovascular diseases // *Kardiol. Pol.* — 2010. — Vol. 68, N 10. — P. 1168—1171.
127. Grahame-Clarke C. Human cytomegalovirus, endothelial function and atherosclerosis // *Herpes*. — 2005. — Vol. 12, N 2. — P. 42—45.
128. Grah A., Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system — Prognosis, diagnostics and treatment // *J. Infect.* — 2015. — Vol. 71, N 3. — P. 281—293.
129. Hagiwara N., Toyoda K., Inoue T. et al. Lack of association between infectious burden and carotid atherosclerosis in Japanese patients // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2007. — Vol. 16, N 4. — P. 145—152.
130. Hammerschlag M. R. Eradication of *Chlamydia pneumoniae* from coronary artery endothelium // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2002. — Vol. 16, N 2. — Art. No 167.
131. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, N 16. — P. 1685—1695.
132. He C., Yang Z., Lu N. H. *Helicobacter pylori*—an infectious risk factor for atherosclerosis? // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2014. — Vol. 21, N 12. — P. 1229—1242.
133. Hendrix M. G., Dormans P. H., Kitslaar P. et al. The presence of cytomegalovirus nucleic acids in arterial walls of atherosclerotic and nonatherosclerotic patients // *Am. J. Pathol.* — 1989. — Vol. 134, N 5. — P. 1151—1157.
134. Hendrix M. G., Salimans M. M., Van Boven C. P. et al. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis // *Am. J. Pathol.* — 1990. — Vol. 136, N 1. — P. 23—28.
135. Higashi Y., Goto C., Jitsuiki D. et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51, N 2. — P. 446—453.
136. Hilden J., Lind I., Kolmos H. J. et al. *Chlamydia pneumoniae* IgG and IgA antibody titers and prognosis in patients with coronary heart disease: results from the CLARICOR trial // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 66, N 4. — P. 385—392.
137. Hosseini M. C., Smith N. H., Simpson E. P. et al. Middle cerebral artery vasculitis and stroke after varicella in a young adult // *South Med. J.* — 1998. — Vol. 91, N 11. — P. 1070—1072.
138. Hrubá D., Roubalová K., Kraml P., Anděl M. Signs of active infection with *Chlamydia pneumoniae* in patients with coronary heart disease // *Cas. Lek. Cesk.* — 2004. — Vol. 143, N 12. — P. 830—835.
139. Hsu L. C., Fuh J. L. Readmission after stroke: recurrence or infection? // *J. Chin. Med. Assoc.* — 2013. — Vol. 76, N 12. — P. 659—660.
140. Jackson S. E., Mason G. M., Wills M. R. Human cytomegalovirus immunity and immune evasion // *Virus Res.* — 2011. — Vol. 157, N 2. — P. 151—160.
141. Kang J. H., Sheu J. J., Kao S., Lin H. C. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study // *J. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 204, N 2. — P. 188—192.
142. Karbasi-Afshar R., Khedmat H., Izadi M. *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis: a systematic review // *Acta Med. Iran.* — 2015. — Vol. 53, N 2. — P. 78—88.
143. Kennedy P. G. Zoster sine herpete: it would be rash to ignore it // *Neurology*. — 2011. — Vol. 76, N 5. — P. 416—417.
144. Kern J. M., Maass V., Maass M. *Chlamydia pneumoniae* adversely modulates vascular cell properties by direct interaction with signalling cascades // *Thromb. Haemost.* — 2009. — Vol. 10, N 6. — P. 1064—1070.
145. Kılıçkap M. Infection and atherosclerosis hypothesis: is it alive or already buried? // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* — 2015. — Vol. 43, N 3. — P. 215—218.
146. Kleinschmidt-DeMasters B. K., Amlie-Lefond C., Gilden D. H. The patterns of varicella zoster virus encephalitis // *Hum. Pathol.* — 1996. — Vol. 27, N 9. — P. 927—938.
147. Kleinschmidt-DeMasters B. K., Gilden D. H. The expanding spectrum of herpesvirus infections of the nervous system // *Brain Pathol.* — 2001. — Vol. 11, N 4. — P. 440—451.
148. Kotronias D., Kapranos N. Herpes simplex virus as a determinant risk factor for coronary artery atherosclerosis and myocardial infarction // *In Vivo*. — 2005. — Vol. 19, N 2. — P. 351—357.
149. Kowalski M., Pawlik M., Konturek J. W., Konturek S. J. *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 57, suppl. 3. — P. 101—111.
150. Kwan J., Pickering R. M., Kunkel D. et al. Impact of stroke-associated infection on long-term survival: a cohort study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2013. — Vol. 84, N 3. — P. 297—304.
151. Kwon S. U., Yun S. C., Kim M. C. et al. Risk of stroke and transient ischaemic attack after herpes zoster // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2016. — Vol. 22, N 6. — P. 542—548.

152. Labuz-Roszak B., Skrzypek M., Pierzchała K. et al. Secondary prevention of stroke in elderly people in Poland — results of Pol-Senior study // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2014. — Vol. 48, N 2. — P. 85—90.
153. Lanthier S., Armstrong D., Domi T., DeVeber G. Post-varicella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis // *Neurology.* — 2005. — Vol. 64, N 4. — P. 660—663.
154. Larsen M. M., Mørn B., Andersen P. L., Østergaard L. J. Atherosclerosis and Chlamydia pneumoniae // *Ugeskr. Laeger.* — 2002. — Vol. 164, N 50. — P. 5920—5924.
155. Lees K. R. Stroke: success for extending acute treatment // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8, N 1. — P. 2—4.
156. Levi F., Chatenoud L., Bertuccio P. et al. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2009. — Vol. 16, N 3. — P. 333—350.
157. Lindsberg P. J., Grau A. J. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34, N 10. — P. 2518—2532.
158. Liu X., Guan Y., Hou L. et al. The short- and long-term risk of stroke after Herpes zoster: a meta-analysis // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, N 10. — Art. No e0165203.
159. Longo-Mbenza B. Helicobacter pylori and atherosclerosis: can current data be useful for clinical practice? // *Int. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 135, N 3. — P. e76—e77.
160. Lopez A. S., Zhang J., Marin M. Epidemiology of Varicella during the 2-Dose Varicella vaccination program — United States, 2005—2014 // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* — 2016. — Vol. 65, N 34. — P. 902—905.
161. Marin M., Marti M., Kambhampati A. et al. Global Varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis // *Pediatrics.* — 2016. — Vol. 137, N 3. — Art. No e20153741.
162. Matsuo K., Uozumi Y., Miyamoto H. et al. Varicella-zoster vasculitis presenting with cerebellar hemorrhage // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2015. — Vol. 24, N 6. — P. e153—e155.
163. Mawhorter S. D., Lauer M. A. Is atherosclerosis an infectious disease? // *Cleve Clin. J. Med.* — 2001. — Vol. 68, N 5. — P. 449—458.
164. Melnick J. L., Petrie B. L., Dreesman G. R. et al. Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells // *Lancet.* — 1983. — Vol. 2, N 8351. — P. 644—647.
165. Melnick J. L., Hu C., Burek J. et al. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis // *J. Med. Virol.* — 1994. — Vol. 42, N 2. — P. 170—174.
166. Meschia J. F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* — 2014. — Vol. 45, N 12. — P. 3754—3832.
167. Miller V. M., Rodgers G., Charlesworth J. A. et al. Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — Vol. 287, N 3. — P. H1115—H1124.
168. Miyashita N. Chlamydia pneumoniae infections // *Kekkaku.* — 2006. — Vol. 81, N 9. — P. 581—588.
169. Montull-Ferrer C., Peri-Nogués J., Mercader-Sobrequés J. M. et al. Central nervous system disorders caused by the herpes virus. Magnetic resonance imaging findings // *Rev. Neurol.* — 2004. — Vol. 39, N 1. — P. 95—96.
170. Morré S. A., Stooker W., Lagrand W. K. et al. Microorganisms in the aetiology of atherosclerosis // *J. Clin. Pathol.* — 2000. — Vol. 53, N 9. — P. 647—654.
171. Mueller N. H., Gilden D. H., Cohrs R. J. et al. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency // *Neurol. Clin.* — 2008. — Vol. 26, N 3. — P. 675—697.
172. Mussa F. F., Chai H., Wang X. et al. Chlamydia pneumoniae and vascular disease: an update // *J. Vasc. Surg.* — 2006. — Vol. 43, N 6. — P. 1301—1307.
173. Nagata K., Suzuki K. Update on stroke epidemiology // *Brain Nerve.* — 2013. — Vol. 65, N 7. — P. 857—870.
174. Nagel M. A., Gilden D. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation // *Curr. Opin. Neurol.* — 2014. — Vol. 27, N 3. — P. 356—360.
175. Nagel M. A., Gilden D. Developments in Varicella zoster virus vasculopathy // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2016. — Vol. 16, N 2. — Art. No 12.
176. Niu Y. H., Xu C. F., Shi J. H., Ge J. B. Relationship between infection burden and atherosclerosis and plaque feature // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* — 2005. — Vol. 33, N 4. — P. 303—306.
177. Ordoñez G., Martínez-Palomo A., Corona T. et al. Varicella zoster virus in progressive forms of multiple sclerosis // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2010. — Vol. 112, N 8. — P. 653—657.
178. O'Connor S., Taylor C., Campbell L. A. et al. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective // *Emerg. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 7, N 5. — P. 780—788.
179. Ohki T., Itabashi Y., Kohn T. et al. Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction // *Am. Heart J.* — 2012. — Vol. 163, N 2. — P. 164—167.
180. Outterlyck O., Sénéchal O., Berteloot D. et al. Cerebral vasculitis secondary to Varicella-Zoster virus infection // *Rev. Neurol.* — 2005. — Vol. 161, N 8/9. — P. 836—839.
181. Périsset A., Sahuc P., Wybrecht D. et al. Cerebral venous thrombosis: an unusual complication of acute cytomegalovirus infection // *Rev. Med. Interne.* — 2014. — Vol. 35, N 4. — P. 268—270.
182. Pospíšil L. Role of Chlamydia in atherosclerosis // *Vnitř. Lek.* — 2003. — Vol. 49, N 2. — P. 91.
183. Prasad A., Zhu J., Halcox J. P. et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106, N 2. — P. 184—190.
184. Reunanen A., Roivainen M., Kleemola M. et al. Enterovirus, mycoplasma and other infections as predictors for myocardial infarction // *J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 252, N 5. — P. 421—429.
185. Ridker P. M., Hennekens C. H., Stampfer M. J., Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98, N 25. — P. 2796—2799.
186. Rosenfeld M. E., Campbell L. A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis // *Thromb. Haemost.* — 2011. — Vol. 106, N 5. — P. 858—867.
187. Rota S., Rota S. Mycobacterium tuberculosis complex in atherosclerosis // *Acta Med. Okayama.* — 2005. — Vol. 59, N 6. — P. 247—251.
188. Roth G. A., Johnson C. O., Nguyen G. et al. Methods for estimating the global burden of cerebrovascular diseases // *Neuroepidemiology.* — 2015. — Vol. 45, N 3. — P. 146—151.
189. Roubalová K., Suchánková A., Bojar M. et al. Detection of active varicella-zoster virus (VZV) infection in patients with neurological complications // *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.* — 2007. — Vol. 13, N 3. — P. 109—114.
190. Rouget C., Boissier C., Chabrier S. Post-varicella arteriopathy: benefits of using serial transcranial Doppler examinations // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2006. — Vol. 10, N 3. — P. 152—153.
191. Rupprecht H. J., Blankenberg S., Bickel C. et al. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, N 1. — P. 25—31.
192. Ryan T. J. Osler and his teaching: relevant today // *Postgrad. Med. J.* — 2015. — Vol. 91, N 1080. — P. 540—541.
193. Sacco R. L. Evolution from stroke risk factors to brain health determinants // *Cerebrovasc. Dis.* — 2015. — Vol. 40, N 3/4. — P. 102—113.
194. Saver J. L., Warach S., Janis S. et al. Standardizing the structure of stroke clinical and epidemiologic research data: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Common Data Element (CDE) project // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43, N 4. — P. 967—973.
195. Sessa R., Di Pietro M., Schiavoni G. et al. Detection of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic coronary arteries // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 17, N 3. — P. 301—306.
196. Sessa R., Pietro M. D., Filardo S., Turriziani O. Infectious burden and atherosclerosis: A clinical issue // *World J. Clin. Cases.* — 2014. — Vol. 2, N 7. — P. 240—249.
197. Schink T., Behr S., Thöne K. et al. Risk of Stroke after Herpes Zoster — Evidence from a German Self-Controlled Case-Series Study // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, N 11. — Art. No e0166554.
198. Schlitt A., Blankenberg S., Weise K. et al. Herpesvirus DNA (Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, cytomegalovirus) in circulating monocytes of patients with coronary artery disease // *Acta Cardiol.* — 2005. — Vol. 60, N 6. — P. 605—610.
199. Shi Y., Tokunaga O. Chlamydia pneumoniae and multiple infections in the aorta contribute to atherosclerosis // *Pathol. Int.* — 2002. — Vol. 52, N 12. — P. 755—763.
200. Siasos G., Papavassiliou A. G., Tousoulis D. Editorial: inflammation and atherosclerosis: The role of novel biomarkers (Part-I) // *Curr. Med. Chem.* — 2015. — Vol. 22, N 22. — P. 2616—2618.

201. Stassen F.R., Vega-Córdova X., Vliegen I., Bruggeman C.A. Immune activation following cytomegalovirus infection: more important than direct viral effects in cardiovascular disease? // *J. Clin. Virol.* — 2006. — Vol. 35, N 3. — P. 349—353.
202. Stassen F.R., Vainas T., Bruggeman C.A. Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis // *Pharmacol. Rep.* — 2008. — Vol. 60, N 1. — P. 85—92.
203. Streblov D.N., Orloff S.L., Nelson J.A. The HCMV chemokine receptor US28 is a potential target in vascular disease // *Curr. Drug Targets Infect. Disord.* — 2001. — Vol. 1, N 2. — P. 151—158.
204. Sullivan B. M., Teijaro J. R., De la Torre J. C., Oldstone M. B. Early virus-host interactions dictate the course of a persistent infection // *PLoS Pathog.* — 2015. — Vol. 11, N 1. — Art. No e1004588.
205. Tiah A. L., Phelan E., McMenamin J., Webb D. Childhood stroke following varicella infection // *Ir. Med. J.* — 2004. — Vol. 97, N 4. — P. 120—121.
206. Tracy R. P., Doyle M. F., Olson N. C. et al. T-helper type 1 bias in healthy people is associated with cytomegalovirus serology and atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *J. Am. Heart Assoc.* — 2013. — Vol. 2, N 3. — Art. No e000117.
207. Tufano A., Di Capua M., Coppola A. et al. The infectious burden in atherothrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2012. — Vol. 38, N 5. — P. 515—523.
208. Vercellotti G. Infectious agents that play a role in atherosclerosis and vasculopathies. What are they? What do we do about them? // *Can. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 15, suppl. B. — P. 13B—15B.
209. Vijayvergiya R., Vadivelu R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis // *World J. Cardiol.* — 2015. — Vol. 7, N 3. — P. 134—143.
210. Vossen R. C., Van Dam-Mieras M. C., Bruggeman C. A. Cytomegalovirus infection and vessel wall pathology // *Intervirol.* — 1996. — Vol. 39, N 3. — P. 213—221.
211. Wang C. H., Chen C. J., Lee M. H. et al. Chronic hepatitis B infection and risk of atherosclerosis-related mortality: A 17-year follow-up study based on 22,472 residents in Taiwan // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 211, N 2. — P. 624—629.
212. Witherell H. L., Smith K. L., Friedman G. D. et al. C-reactive protein, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus and risk for myocardial infarction // *Ann. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 13, N 3. — P. 170—177.
213. Worthmann H., Tryc A. B., Deb M. et al. Linking infection and inflammation in acute ischemic stroke // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2010. — Vol. 1207. — P. 116—122.
214. Wu Y. P., Sun D. D., Wang Y. et al. Herpes simplex virus type 1 and type 2 infection increases atherosclerosis risk: Evidence Based on a Meta-Analysis // *Biomed. Res. Int.* — 2016. — 2016. — Art. No 2630865.
215. Zeng X. T., Leng W. D., Lam Y. Y. et al. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17,330 participants // *Int. J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 203. — P. 1044—1051.
216. Zhang L., Ishikawa Y., Akasaka Y. et al. Enigmatic relationship between *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis // *Pathol. Int.* — 2003. — Vol. 53, N 10. — P. 733—734.
217. Zhou Y. F., Guetta E., Yu X. et al. Human cytomegalovirus increases modified low density lipoprotein uptake and scavenger receptor mRNA expression in vascular smooth muscle cells // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98, N 9. — P. 2129—2138.
218. Zhu J., Quyyumi A. A., Norman J. E. et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 140—146.
219. Zhu J., Nieto F. J., Horne B. D. et al. Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, N 1. — P. 45—51.

Н. С. ТУРЧИНА

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

Клинико-экспериментальное обоснование роли вирусной инфекции в развитии и последствиях ишемического инсульта

Не вызывает сомнений, что в основе многих патологических состояний человека лежит инфекционный процесс, обусловленный персистенцией вирусов. Приведены сведения о персистирующей инфекции церебральных и коронарных артерий, инфекционной теории атеросклероза, что может быть основанием для изменения подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, а также об особенностях механизмов развития атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации. Обсуждается этиопатологическое значение представителей семейства герпес- и энтеровирусов в развитии атеросклероза и острых нарушений мозгового кровообращения. Рассмотрен VZV как фактор риска развития хронической сосудистой недостаточности. Подчеркнута актуальность комплексного направления исследований с учетом герпесвирусной персистенции и ее влияния на этиопатогенез цереброваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: вирусная инфекция, атеросклероз, острое нарушение мозгового кровообращения.

N. S. TURCHYNA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Clinical and experimental background of viral infection impact on ischemic stroke development and consequences

It is well known that an infection contamination process, substantiated by viruses persistency, causes a lot of human pathological processes. The paper outlines the evidences of persistent infection of cerebral and coronary arteries and infectious atherosclerosis theory. These facts are considered to be the basis for approach changing to cardiovascular diseases prevention and atheroma development and destabilization. The paper also explains the etiological and pathological significance of herpes — and enterovirus impact on atherosclerosis development and acute cerebral blood circulation impairments. The VZV factor is described as a risk factor for chronic vessels insufficiency. The authors emphasize relevance of complex researches approach which take into account herpes virus persistency and its impact on cerebrovascular diseases etiopathogenesis.

Key words: viral infection, atherosclerosis, acute cerebral blood circulation impairment.



А. Р. ТЕРЕЩЕНКО

Александровская клиническая больница г. Киева

Патогенетические аспекты постинсультных когнитивных расстройств

Рассмотрены наиболее часто встречающиеся постинсультные когнитивные нарушения — деменция и депрессия, сложные многофакторные заболевания, которые ухудшают реабилитацию и оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов. Освещены наиболее значимые факторы и патогенетические механизмы возникновения упомянутых заболеваний. Несмотря на большое количество проведенных исследований, их патогенез остается неясным и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: инсульт, когнитивные нарушения, деменция, депрессия.

Инсульт относится к наиболее актуальным и распространенным медико-социальным проблемам. Ежегодно в Украине регистрируют более 111 тыс. новых случаев инсульта.

Инсульт — это одна из основных причин не только смертности (наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями), но и первичной инвалидизации населения. Более чем у половины постинсультных больных не восстанавливаются навыки самообслуживания [1]. Традиционно в клинике инсульта основное влияние уделяется очаговому неврологическому дефициту, связанному с физической инвалидизацией, прежде всего с параличом. Между тем когнитивные расстройства, возникающие у значительного количества пациентов после инсульта, оказывают на бытовую, социальную и профессиональную адаптацию едва ли не больший эффект, чем моторный дефицит. Ухудшение такой неврологической функции, как обучаемость, и нарушение исполнительных и двигательных функций отрицательно влияют на функциональный исход инсульта, реабилитацию больных и оказывают негативное влияние на качество жизни таких пациентов.

К наиболее часто встречающимся постинсультным когнитивным нарушениям относят деменцию и депрессию. В статье рассмотрены патогене-

тические и этиологические причины возникновения данных расстройств.

Постинсультную деменцию подразделяют на сосудистую, дегенеративную (болезнь Альцгеймера) и смешанную (наличие сосудистых и дегенеративных изменений). Предполагается, что на последний клинико-патогенетический вариант приходится 10—30 % случаев постинсультных когнитивных нарушений [11]. К клиническим проявлениям деменции относят прогрессирующие расстройства интеллекта и практической деятельности, нарастающее ухудшение памяти и расстройство речи, нарушение счета, чтения, ориентации в пространстве и снижение критического восприятия заболевания.

Депрессия — частое осложнение после инсульта. Нет точных данных о распространенности постинсультной депрессии (ПД). Большинство исследований показывают, что ПД встречается с частотой от 30 до 50 %, результаты варьируют из-за отсутствия четкого определения и критериев ПД, разной длительности наблюдения за постинсультными больными и неодинаковых методик исследования [32]. Клинические симптомы ПД включают подавленное настроение, апатию, потерю массы тела или усиление прибавления массы тела, нарушение сна, усталость, чувство никчемности и ангедонию. Первые два симптома являются основными.

© Г. Р. Терещенко, 2017

Постинсультная деменция

Сосудистые факторы риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет) и поведенческие факторы (ожирение, отсутствие физической активности) связаны с возникновением как сердечно-сосудистых заболеваний, так и деменции. Исследования, проведенные у лиц разных возрастных групп, установили связь между цереброваскулярной болезнью и артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, ожирением и отсутствием физической активности [25]. Несколько патогенетических механизмов, включая болезнь Альцгеймера, отложение амилоида, старение, атеросклероз и артериальную гипертензию, могут сочетаться и вызывать сосудистую деменцию, деменцию через пути воспаления и окислительный стресс в кровеносных сосудах.

Сосудистые факторы риска могут привести к дисфункции сосудов головного мозга через пути, связанные с отложением β -амилоида и ферментом никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат (НАДФ) оксидазы, которые являются главными источниками сосудистого окислительного стресса. Изменения в сосудах головного мозга и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера могут изменять церебральную микросреду и приводить к ишемическо-гипоксическому повреждению головного мозга, в том числе к повреждению регионов, отвечающих за когнитивные функции, что вызывает нейрональную дисфункцию и когнитивные нарушения. Фибрилляция предсердий может вызывать микроэмболические осложнения, которые также приводят к сосудистым когнитивным нарушениям или ускоряют когнитивное снижение. Последние данные показывают, что тромбообразование, микроинфаркты и воспалительные изменения в сосудах головного мозга являются механизмами сосудистой деменции.

Генетические факторы также могут оказывать влияние на развитие и течение сосудистой деменции. ApoE ϵ 4 и ϵ 2, играющие потенциальную роль в амилоидозе, могут вызывать некоторые изменения мелких сосудов и сосудистую деменцию [6]. CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией), генетическая форма подкорковой сосудистой деменции, связана с мутацией гена Notch3. Однако, по данным исследований, расположение (локация) данного гена может быть различным и зависеть от географического признака или демографии [9]. Определение фенотипов лиц, которые могут быть подвержены этому заболеванию, требует изучения больших групп пациентов. Это является одной из важных задач генетических исследований сосудистых когнитивных нарушений.

Важными факторами, влияющими на патогенез постинсультной сосудистой деменции, являются:

объем пораженного мозга, локализация и количество очагов поражения. Часть патогенетических факторов, оказывающих влияние на развитие деменции дегенеративного типа, также влияют на возникновение сосудистой деменции. Таким образом, эффект патогенетических факторов, связанных с болезнью Альцгеймера (дегенеративной деменцией) и сосудистой деменцией, суммируется [33].

Размер очага поражения

По данным исследований, деменцию диагностировали чаще у пациентов с очагами поражения объемом более 100 мл, тогда как у пациентов с очагами поражения объемом от 50 до 100 мл деменция возникала в меньшем количестве случаев. Деменция также встречалась у пациентов с очагами поражения объемом менее 50 мл. В исследовании двух групп пациентов (с деменцией и без) у лиц с деменцией наблюдали очаги поражения головного мозга объемом более 20 мл [49]. Согласно данным другого проведенного исследования, относительно небольшие по объему инфаркты могут в ряде случаев способствовать развитию деменции, что, вероятно, связано с их локализацией, тогда как поражение больших участков коры, как правило, ведет к последующей деменции. Для инфарктов мозга было предложено понятие «стратегический очаг». Макроскопические патологоанатомические исследования мозга пациентов, у которых прижизненно была диагностирована сосудистая деменция, показали, что средний объем инфаркта мозга составляет 39—47 мл [43]. Другие авторы предположили, что деменция не связана с размером инфаркта, а в большей степени зависит от локализации очага поражения, например, в лобных областях мозга [5].

Расположение сосудистых очагов

Расположение очагов поражения головного мозга имеет более важное значение, чем объем пораженного участка ткани. Поражение нескольких областей мозга влечет за собой сосудистую деменцию: инфаркт в доминантном полушарии или двусторонние очаги поражения с преимущественным поражением доминантного полушария, а также участки в левой угловой извилине, левостороннее или двустороннее поражение отделов головного мозга, кровоснабжающихся передней и задней мозговой артерией увеличивают риск развития деменции после инсульта [36]. Двусторонний инфаркт таламуса и лакунарные поражения в базальных ганглиях, поражение головки хвостатого ядра и таламо-кортикальных путей были связаны с возникновением «подкорковой деменции». Инфаркты гиппокампа совместно с атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга также приводят к развитию деменции. Недавние исследова-

дования показали, что возникновение деменции связано с очагами поражения в подостровной части, белом веществе и лакунарным поражением головного мозга [15].

Количество очагов поражения

Согласно основной концепции сосудистой деменции предполагается, что множественные небольшие инфаркты независимо от их величины могут приводить к деменции. Среднее значение величины инфарктов при сосудистой деменции 5,8—6,7 мл сравнивали с размером очага 3,2 мл у группы лиц без деменции, но с такими дополнительными факторами риска, как пожилой возраст, очаги поражения белого вещества, атрофия медиального отдела височной доли и т. д., что влияло на снижение умственных способностей [20].

Значение малых очагов поражения

Значение малых очагов поражения было рассмотрено в нескольких исследованиях. Показано, что лакунарное поражение головного мозга, глубокие и перивентрикулярные очаги поражения белого вещества могут способствовать когнитивной дисфункции. Предыдущие исследования продемонстрировали связь между деменцией и диссеминированными микрососудистыми поражениями мозга, тогда как крупные инфаркты встречались чаще в группе лиц без деменции. Многочисленные патологоанатомические исследования выявили наличие более чем одного типа сосудистого повреждения головного мозга у пациентов с деменцией. Большинство из повреждений были связаны с церебральным атеросклерозом, реже — с церебральной амилоидной ангиопатией [26].

Влияние малых очагов поражения на когнитивные функции изучено в серии исследований с участием пациентов с микроинфарктами и лакунарным поражением головного мозга. Эти исследования выявили сильную связь между размером церебральных микроинфарктов и познавательными способностями человека. Лакуны, которые располагались глубоко в белом веществе, и перивентрикулярные очаги демиелинизации в одинаковой степени влияли на когнитивную дисфункцию. В другом исследовании было доказано, что поражение таламуса и базальных ганглиев без глубокого лакунарного поражения белого вещества значительно не влияет на когнитивный дефицит [21].

В патологоанатомическом исследовании пациентов, у которых прижизненно была диагностирована болезнь Альцгеймера, выявлены сопутствующие корковые и подкорковые сосудистые очаги поражения. Эти данные были подтверждены в другом исследовании. У пациентов с дегенеративной деменцией наблюдали лакунарные инфаркты в базальных ганглиях и/или белом веществе головного мозга, а также множественные микроинфаркты [23].

Тип и локализация очага поражения головного мозга проанализированы в большом исследовании пациентов с деменцией. Среди лиц с «чистой» сосудистой деменцией, то есть без сопутствующей болезни Альцгеймера или других патологий, отмечена более высокая частота небольших субкортикальных очагов (объем менее 10 мл) — 70%. Среди пациентов с большими инфарктами (объем более 10 мл) с участием одного или обоих полушарий деменция встречалась с частотой 32,5%. Эта модель значительно отличалась от таковой в случаях со смешанной деменцией (болезнь Альцгеймера в сочетании с сосудистой энцефалопатией) — в 56,6% случаев у пациентов выявляли крупные инфаркты в лобной доле или несколько корковых и подкорковых поражений более чем 5—10 мм в диаметре с участием одного или обоих полушарий, тогда как небольшие подкорковые очаги поражения отмечены только у 36% пациентов. Эти данные свидетельствуют о разных патогенетических механизмах двух типов расстройств [22]. Согласно исследованиям, церебральные макроинфаркты сами по себе способствуют развитию деменции, но не взаимодействуют с патогенетическими механизмами возникновения болезни Альцгеймера, то есть вероятность возникновения деменции не повышается за счет их аддитивного действия.

Подкорковый лакунарный инфаркт и множественные распространенные микроинфаркты, вероятно, представляют собой наиболее распространенную морфологическую особенность сосудистой деменции, тогда как крупные кистозные инфаркты оказывают меньшее влияние на возникновение деменции.

Очаги поражения головного мозга и болезнь Альцгеймера

Особое внимание уделяется коморбидности болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. В 30—60% случаев у пациентов с болезнью Альцгеймера выявляют значительное количество очагов поражения сосудистого характера [50]. Связь между болезнью Альцгеймера и атеросклерозом сосудов головного мозга, а также церебральной амилоидной ангиопатией наблюдается почти в 100% случаев. Сосудистые нарушения являются важными факторами в патогенезе при болезни Альцгеймера. Более того, нейрососудистая дисфункция играет важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера. Ряд авторов в своих работах показали, что первичным звеном в патогенезе болезни Альцгеймера является сосудистое поражение головного мозга [48]. Связь между атеросклеротическими изменениями сосудов виллизиевого круга и болезнью Альцгеймера доказывает, что общие этиологические и синергические патофизиологические механизмы способствуют возникновению обеих патологий. В исследованиях, проведенных с участием долгожителей, в веществ-

ве головного мозга были обнаружены небольшие сосудистые изменения и патологические детерминанты болезни Альцгеймера. В группе пациентов с субклинической или легкой формой болезни Альцгеймера и небольшим функциональным резервом мозга (амилоидными бляшками и нейрофибрилярными изменениями) выявлено, что критически расположенные очаги поражения вещества головного мозга или кортикальные микроинфаркты могут ухудшать когнитивные функции благодаря синергетическому влиянию обеих патологий [38].

На накопление β -амилоида в головном мозге существенно не влияет цереброваскулярная болезнь. Однако по неизвестной в настоящее время причине у пациентов старшей возрастной группы происходит замена пептида $A\beta_{40}$ на пептид $A\beta_{42}$ в таламусе (пептид $A\beta_{42}$ считается одним из основных факторов, провоцирующих болезнь Альцгеймера) [27]. Некоторые авторы обнаружили большее накопление β -амилоида у пациентов с сосудистой деменцией по сравнению с лицами без сосудистого поражения головного мозга. Подкорковая сосудистая деменция с нормальным отложением β -амилоида более распространена, чем ожидалось. Существует большое количество клинических и магнитно-резонансно-томографических исследований, в которых у пациентов с подкорковой сосудистой деменцией визуализированы отложения β -амилоида. Однако у пациентов с сосудистыми поражениями головного мозга выявили значительно меньшее количество амилоидных бляшек и патологию τ -белков (нейрофибрилярных клубков), чем у лиц с «чистой» болезнью Альцгеймера [10]. Другие авторы показали, что локализация сосудистых очагов поражения в височной доле и гиппокампе может быть одинаково важна для патофизиологии обоих типов деменции — сосудистой и смешанной [29].

На основании изложенного выше можно сделать вывод, что сосудистая деменция и дегенеративная деменция — это сложная группа заболеваний, исследование которой составляет непростую задачу для клиницистов, неврологов, нейроанатомов. Сложность исследования данных заболеваний заключается также в отсутствии четкого определения и подтвержденных критериев данных заболеваний.

Важным приоритетом для будущих исследований по-прежнему остается разработка определений, классификации и методов исследования для более точной характеристики тяжести сосудистых и дегенеративных поражений головного мозга. Разработка общих стандартов представляет собой первый шаг для совершенствования диагностики упомянутых заболеваний. Универсальное использование одних и тех же стандартов поможет идентифицировать лиц с когнитивными нарушениями, сделает будущие клиничко-патологические исследо-

вания сопоставимыми и за счет интеграции знаний позволит ускорить изучение данной проблемы.

Важное значение имеет изучение сосудистой, дегенеративной и смешанной деменции и определение их структурных взаимосвязей между собой. Актуальной задачей современной неврологии является изучение влияния сосудистых очагов поражения головного мозга на когнитивную функцию и определение их взаимосвязи с болезнью Альцгеймера.

Постинсультная депрессия

До сих пор патогенез ПД изучен недостаточно. Исследования показали, что ПД может быть связана с разными факторами, включая нейробиологические, поведенческие и социальные. Поведенческие и социальные факторы могут быть связаны со всеми видами депрессии, тогда как нейробиологические изменения после инсульта могут быть более специфичными для ПД, отличающимися ее от других подтипов. Нейробиологические изменения после инсульта имеют сложный механизм и связаны с разными факторами. В связи с этим большое количество исследований было сосредоточено на изучении постинсультных нейробиологических изменений.

Ряд авторов подразделяет гипотезы относительно возникновения ПД на две группы — нейроанатомические и нейробиологические. К нейроанатомическим относят гипотезы, основанные на расположении очагов поражения, размере очага поражения и роли сосудистых факторов в возникновении ПД, к нейробиологическим или биохимическим — нейротрансмисмиттерную теорию, теорию иммунной системы и теорию активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Некоторые авторы выделяют теорию нейрогенеза как наиболее современную теорию возникновения ПД.

Нейроанатомические гипотезы

Теория расположения очагов поражения

Существует гипотеза о том, что развитие ПД зависит от локализации очага поражения. Это самая распространенная теория, но она является и наиболее спорной среди других гипотез о механизмах ПД. Впервые данная гипотеза была предложена более 30 лет назад М. Е. Robinson и соавт. Они сообщили, что очаги поражения, расположенные в левом полушарии и лобной области ассоциируются впоследствии с депрессивными расстройствами. С тех пор было проведено большое количество исследований, результаты которых отличались [13].

Аргументы в пользу данной гипотезы свидетельствуют о том, что чаще ПД встречается у пациентов с очагами поражения, расположенными в левом полушарии, лобной доле и базальных

ганглиях — критических областях для ПД. Некоторые исследователи пришли к выводу, что поражение «лобных подкорковых связей» (frontal subcortical circuits (FSC)) и «лимбико-кортико-полосато-паллидарно-таламических связей» (limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic circuits (LCSPTC)) играет ключевую роль в эмоциональном состоянии людей [7]. Теория поражения левой лобной области и теория нарушения FSC и LCSPTC преобладали среди исследователей, поддерживающих гипотезу возникновения ПД в зависимости от локализации очага поражения.

Однако существуют и другие мнения относительно критических очагов поражения для возникновения депрессии. Например, H. Dam и S. M. MacHale [12] показали, что депрессия была значительно более выражена у пациентов с поражениями правого полушария мозга. В недавно проведенном когортном исследовании 163 постинсультных пациентов [45] установлено, что ПД чаще встречалась у пациентов с очагами поражения в лобных, височных областях и внутренней капсуле, однако связи с локализацией очагов в правом или левом полушарии не обнаружено.

Некоторые исследователи не поддерживают гипотезу о локализации очага поражения. В исследованиях, проведенных L. Caeiro и I. Aben и соавт. [2], не выявлено связи между ПД и местом поражения. Проспективное исследование 420 пациентов также не обнаружило связи между ПД и стороной или местом поражения [39].

Необходимо провести большее количество исследований, чтобы уточнить связь между локализацией очага поражения и инсультом с использованием одинаковой терминологии и методов исследования.

Размер очага поражения

Размер инфаркта — еще один фактор, который может быть связан с наличием и тяжестью ПД. Большой инфаркт может привести к серьезному повреждению критических областей, ответственных за эмоциональное поведение, а также к биохимическим изменениям. Тяжелый неврологический дефицит, вызванный обширным инфарктом, может стать важным социально-психологическим фактором, связанным с патогенезом ПД. R. Vataja и соавт. [42] по результатам исследования 70 пациентов установили, что у лиц с крупными повреждениями лобных подкорковых областей ПД диагностировалась чаще, чем у пациентов с очагами поражения данной области меньших размеров. В проспективном исследовании с участием 126 пациентов G. M. S. Nis и соавт. [31] обнаружили, что ранняя ПД в значительной степени была связана с размером повреждения. Результаты другого схожего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ПД [19] размер очагов острых инфарктов был больше, чем у пациентов без ПД.

В отличие от спорной гипотезы расположения очагов поражения, наличие связи между ПД и размером инфаркта не вызывает сомнения, поскольку большие по размеру инфаркты способствуют развитию ПД.

Гипотеза сосудистой депрессии

Еще в 1990-е исследователи отметили, что гиперинтенсивность белого вещества головного мозга и «немые» церебральные инфаркты были связаны с более высокой частотой встречаемости и более тяжелым течением депрессии на поздних этапах жизни.

Основываясь на этих исследованиях, K. R. R. Krishnan, G. S. Alexopoulos и соавт. [3] предложили гипотезу о «сосудистой» депрессии, в которой подчеркивалась роль цереброваскулярных заболеваний. Важная роль в патогенезе депрессии отводилась микроангиопатии у лиц пожилого возраста. Данная гипотеза подтверждена многочисленными исследованиями. Согласно гипотезе «немые» очаги поражения нарушают кортико-стриато-паллидарно-таламо-кортикальные пути, что приводит к проявлениям депрессии [40]. Данное предположение перекликается с гипотезой о расположении очагов поражения.

«Сосудистую» депрессию и ПД рассматривали как два разных вида депрессии, вызванные «немыми» очагами поражения и острыми инфарктами мозга соответственно. Однако некоторые исследования доказали, что нет существенных различий между ПД и «сосудистой» депрессией. H. Brodaty и соавт. [8] обнаружили, что ПД была в большей степени связана с хроническим сосудистым поражением мозга, чем с тяжелыми острыми инсультами. J. Kim и соавт. [24] обследовали 133 пациентов с инсультом и доказали, что тяжелое глубокое поражение белого вещества связано с более поздним развитием депрессии. M. Santos и соавт. [37] провели детальный анализ всех типов сосудистого поражения головного мозга, в том числе лакунарных инфарктов. В 41 % случаев инсульта обнаружено, что обширные инфаркты не связаны с возникновением ПД. Исследования, проведенные у пациентов с множественным лакунарным поражением головного мозга в базальных ганглиях, таламусе и с глубоким поражением белого вещества, показали увеличение риска возникновения ПД. Эти факты свидетельствуют о том, что симптомы депрессии в большей степени связаны с множественными очагами поражения головного мозга или очагами в критических зонах, а не с инсультом как таковым. Очаги поражения после острых инфарктов играют ту же роль, что и «немые» очаги поражения, если они расположены в критических областях согласно гипотезам о «сосудистой» депрессии и ПД. Несколько эпидемиологических исследований также показали роль «сосудистой» депрессии в возникновении ПД. G. Ten-

пеп и соавт. [9] исследовали группу из 102 пациентов в течение 4 мес после инсульта и обнаружили, что артериальная гипертензия была связана с постинсультными депрессивными симптомами. В когортном исследовании 149 пациентов, перенесших инсульт, М. С. Расcoe и соавт. установили, что уровень гомоцистеина, аминокислоты, которая является фактором риска атеросклеротического повреждения сосудов, был тесно связан с наличием ПД [34].

На основании данных, приведенных выше, большинство исследователей начали воспринимать концепцию «сосудистой» депрессии как одно из возможных объяснений патогенеза ПД и включили ПД в категорию «сосудистой» депрессии. Однако существуют и другие мнения. Некоторые исследователи утверждают, что прямые последствия инсульта сами по себе очень депрессогенны и могут «перекрывать» существовавшие ранее небольшие сосудистые поражения. Эта точка зрения доказана результатами нескольких исследований. В большом клиническом исследовании В. Т. Mast и соавт. [30], которое включало 670 гериатрических больных, отмечено значительное повышение частоты депрессии у пациентов без инсульта, поскольку увеличивалось влияние цереброваскулярных факторов. Этот эффект не наблюдали среди пациентов, перенесших инсульт. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выраженность сосудистых факторов риска не может повлиять на частоту ПД.

Биохимические факторы

Нейротрансмиттерная гипотеза

Поскольку эмоциональное поведение регулируется различными нейромедиаторами, в частности моноаминами, дисфункция моноаминов может привести к разным психическим нарушениям, в том числе к депрессии. В соответствии с этой гипотезой поражение мозга ведет к уменьшению выделения и/или уменьшению биодоступности биогенных аминов, в частности серотонина (5-НТ), дофамина, норадреналина, что вызывает появление депрессивных симптомов. Эта гипотеза была впервые предложена Робинсоном и Блумом в 1970-е годы после того, как они выявили взаимосвязь между снижением концентрации катехоламинов и ненормальным поведением крыс. Н. Gao и соавт. [17] провели исследование, в котором измеряли концентрацию серотонина в плазме и спинномозговой жидкости у пациентов, перенесших инсульт. У 60 больных с ПД наблюдали значительное снижение количества серотонина как в сыворотке крови, так и в ликворе.

Глутамат — еще один нейромедиатор, который может участвовать в патогенезе депрессии. В достаточном количестве он содержится в мозге и выполняет роль возбуждающего нейромедиато-

ра через активацию NMDA-рецепторов. Однако избыток глутамата может привести к обратному эффекту. Некоторые исследователи предположили, что нарушение в глутаматергической нейротрансмиссии может быть этиологической причиной депрессии. В ряде недавно проведенных исследований доказано, что глутамат также может быть вовлечен в патогенез ПД. L. Glodzik-Sobanska и соавт. [18] проанализировали биохимические профили 26 пациентов, перенесших инсульт в префронтальных областях мозга, методом магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) и обнаружили, что у пациентов с инсультом величина отношения уровней глутамата и глутамин-Сг была выше. В другом исследовании с применением МРС [45] показано, что пациенты с ПД имели более высокий уровень глутамата, чем лица без депрессии.

Однако до сих пор неясно, какой уровень глутамата связан с началом ПД. В отличие от моноаминов содержание глутамата не может зависеть от поражения конкретных структур. Метаболические и биохимические изменения в результате инсульта могут быть единственной причиной высокого уровня глутамата.

Гипотеза иммунной дисфункции

В основе ишемического поражения головного мозга также лежат иммунологические нарушения. Во многих исследованиях установлена связь между инсультом и увеличением содержания провоспалительных цитокинов, в частности группы интерлейкина (ИЛ), фактора некроза опухоли (ФНО) и группы интерферона (ИФН). Интересно, что депрессия также оказалась связана с повышенной воспалительной реакцией, в связи с чем отмечен высокий уровень ИФН- γ , ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 и снижение содержания ИЛ-10. Некоторые исследователи предложили концепцию депрессии как дисфункции иммунной системы [28]. Согласно этой теории воспалительная реакция может объяснить высокую распространенность депрессивных симптомов после инсульта.

Есть разные мнения о механизмах воспаления, связанных с ПД. Некроз тканей и разрушение клеток считают связующим звеном между воспалением и ПД. Модели исследований на животных показали, что содержание некоторых провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 и ФНО- α , было повышено в гиппокампе и полосатом теле — областях, которые отвечают за эмоциональное состояние человека. Увеличение количества этих цитокинов ассоциируется с увеличением размера инфаркта и отека данной области, а ингибирование этих факторов может привести к уменьшению размера инфаркта [35]. В клинических исследованиях продемонстрирован подобный эффект ИЛ-1 и ФНО- α [16]. Провоспалительные цитокины могут играть важную роль в регулировании клеточной гибели, в том числе в апоптозе и некрозе клеток.

Важное значение это имеет для гибели клеток в наиболее уязвимых областях, таких как гиппокамп. Повышенная гибель клеток приводит к увеличению размера инфаркта головного мозга, что также может быть непосредственно связано с депрессивными симптомами.

Гипотеза активации гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы

Одной из функций гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы (ГГНС) является ее активация в ответ на стресс. Активация этой системы часто происходит после инсульта, так как острое нарушение мозгового кровообращения является стрессом для организма, который приводит к повышению уровня глюкокортикоидов и гиперкортицизму [47].

Существуют разные механизмы активации ГГНС после инсульта. Большинство авторов считали, что стресс после инсульта может активировать ГГНС. Некоторые предположили, что цитокины также могут быть вовлечены в патогенез гиперактивности ГГНС. Влияние глюкокортикоидов на течение и исход инсульта является сложным механизмом. Глюкокортикоиды могут как улучшать неврологический исход, так и способствовать развитию ПД. В проспективном исследовании 70 пациентов с острым инсультом M. Astrom и соавт. [4] обнаружили, что уровень дексаметазона и кортизола были значительно выше у пациентов с поздним началом выраженной депрессии, что доказывает наличие связи между гиперкортицизмом и ПД. В других исследованиях установлено, что глюкокортикоиды участвуют в регуляции выживания нервных клеток и эмоциональной оценке событий [47]. Это может стать основой для глюкокортикоид-связанной депрессии. Однако механизм гиперкортицизма, связанный с депрессией, остается неясным.

Гиперкортицизм также может быть связан с дисфункцией моноаминов. В недавно проведенном клиническом исследовании ученые изучили взаимосвязь уровней кортизола и серотонина при помощи МРС. Они обнаружили, что уменьшение содержания таламического серотонина было в значительной степени связано с повышенным уровнем кортизола ($p < 0,01$). Действие глюкокортикоидов может быть селективным. Например, гиппокамп и префронтальная кора головного мозга, которые

Конфликта интересов нет.

являются критическими для регулирования настроения, могут оказаться более чувствительными к повреждениям вследствие гиперкортицизма.

Гипотеза нейрогенеза

Гипотеза нейрогенеза является сравнительно новой. Тем не менее, она стала самой обсуждаемой темой в последние годы и в настоящее время считается главным направлением в достижении ремиссии депрессии. Эта гипотеза подчеркивает важную роль новых нейронов гиппокампа в контроле настроения и фармацевтическом эффекте антидепрессантов, что было подтверждено многочисленными исследованиями, которые в основном показали, что у пациентов и животных, страдающих депрессией, снижается нейрогенез и уменьшается объем гиппокампа, а антидепрессанты повышают нейрогенез гиппокампа [14].

Выводы

На основании анализа литературы можно сделать вывод, что патогенез постинсультной депрессии неясен. В проведенных исследованиях рассматривали разные варианты развития постинсультной депрессии, нейробиологические гипотезы, гипотезы с учетом расположения и размера очага поражения, нейротрансмиттерные теории, роль воспалительных факторов и гормонов в возникновении постинсультной депрессии.

Исследователи постинсультной депрессии предложили несколько факторов развития депрессии, однако ни один из них не может быть доминирующим и идентифицированным как единственный или главный патогенетический механизм постинсультной депрессии. Существует вероятность того, что постинсультная депрессия вызывается разными факторами, которые могут сосуществовать и взаимодействовать между собой сложным образом.

В зависимости от симптомов или времени начала постинсультная депрессия может быть отнесена к разным подтипам депрессий. Ряд исследований показали, что патогенез может отличаться для разных подтипов постинсультной депрессии.

Для того чтобы уменьшить распространенность постинсультной депрессии и улучшить клинический исход инсульта, необходимо провести более релевантные исследования и изучить процесс постинсультной депрессии.

Литература

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии. — 2003. — № 8. — С. 4—9.
2. Aben I., Lodder J., Honig A. et al. Focal or generalized vascular

- brain damage and vulnerability to depression after stroke: a 1-year prospective follow-up study // International Psychogeriatrics. — 2006. — Vol. 18, N 1. — P. 19—35.
3. Alexopoulos G. S. The vascular depression hypothesis: 10 years later // Biological Psychiatry. — 2006. — Vol. 60, N 12. — P. 1304—1305.

4. Astrom M., Olsson T., Asplund K. Different linkage of depression to hypercortisolism early versus late after stroke: a 3-year longitudinal study // *Stroke*. — 1993. — Vol. 24, N 1. — P. 52—57.
5. Attems J., Mellingner K. A. Hippocampal sclerosis in Alzheimer disease and other dementias // *Neurology*. — 2006. — Vol. 66. — P. 775.
6. Baum L., Lam L. C., Kwok T. et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with vascular dementia // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2006. — Vol. 22. — P. 301—305.
7. Beblo T., Walleesch C., Herrmann M. The crucial role of frontostriatal circuits for depressive disorders in the postacute stage after stroke // *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurol.* — 1999. — Vol. 12, N 4. — P. 236—246.
8. Brodaty H., Withall A., Altendorf A., Sachdev P. S. Rates Of depression at 3 and 15 months poststroke and their relationship with cognitive decline: the Sydney Stroke study // *Am. J. Geriatric Psychiatry*. — 2012. — Vol. 15, N 6. — P. 477—486.
9. Chabriat H., Joutel A., Dichgans M. et al. CADASIL // *Lancet*. — 2009. — N 8. — P. 643—653.
10. Chui H. C., Zarow C., Mack W. J. et al. Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology // *Ann. Neurol.* — 2006. — Vol. 60. — P. 677—687.
11. Dafer R. M., Rao M., Shareef A., Sharma A. Poststroke depression // *Topics in Stroke Rehabilitation*. — 2013. — Vol. 15, N 1. — P. 13—21.
12. Dam H., Pedersen H. E., Ahlgren P. Depression among patients with stroke // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. — 1989. — Vol. 80, N 2. — P. 118—124.
13. Drevets W. C., Price J. L., Furey M. L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression // *Brain Structure and Function*. — 2008. — Vol. 213, N 1—2. — P. 93—118.
14. Eisch A. J., Petrik D. Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission? // *Science*. — 2014. — Vol. 338, N 6103. — P. 72—75.
15. Esiri M. M., Nagy Z., Smith M. Z. et al. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease // *Lancet*. — 1999. — N 354. — P. 919—920.
16. Fan T., Jiang W. L., Zhu J., Zhang Y. F. Arctigenin Protects focal cerebral ischemia -reperfusion rats through inhibiting neuroinflammation // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. — 2014. — Vol. 35, N 11. — P. 2004—2009.
17. Gao H., Zhu H., Zhang Y., Wang L. Reduction of cerebrospinal fluid and plasma serotonin in patients with poststroke depression: a preliminary report // *Clin. Invest. Med.* — 2012. — Vol. 31, N 6. — P. E351—E356.
18. Glodzik-Sobanska L., Slowik A., McHugh P. et al. Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy in post -stroke depression // *Psychiatry Research*. — 2006. — Vol. 148, N 2—3. — P. 111—120.
19. Hickie I., Scott E., Mitchell P. et al. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression // *Biol. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 37, N 3. — P. 151—160.
20. Jellinger K. A. Morphologic diagnosis of «vascular dementia» a critical update // *J. Neurol. Sci.* — 2013. — N 270. — P. 1—12.
21. Jellinger K. A., Attems J. Prevalence and pathogenic role of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease // *J. Neurol. Sci.* — 2012. — P. 37—41.
22. Jokinen H., Lipsanen J., Schmidt R. et al. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study // *Neurol.* — 2014. — Vol. 78. — P. 1785—1792.
23. Kalaria R. N., Juntti E. Small vessel disease and subcortical vascular dementia // *J. Clin. Neurol.* — 2006. — N 2. — P. 1—11.
24. Kim J., Park M., Yoon G. et al. White matter hyperintensity as a factor associated with delayed mood disorders in patients without ischemic stroke // *Eur. Neurol.* — 2014. — Vol. 66, N 6. — P. 343—349.
25. Kuller L. H., Lopez O. L., Jagust W. J. et al. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study // *Neurol.* — 2009. — Vol. 64. — P. 1548—1552.
26. Launer L. J., Hughes T. M., White L. R. Microinfarcts, brain atrophy, and cognitive function: the Honolulu Asia Aging Study Autopsy Study // *Ann. Neurol.* — 2013. — N 70. — P. 774—780.
27. Lewis H., Behr D., Cookson N. et al. Quantification of Alzheimer pathology in ageing and dementia: age-related accumulation of amyloid-beta (42) peptide in vascular dementia // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* — 2006. — N 32. — P. 103—118.
28. Li M., Soczynska J. K., Kennedy S. H. Inflammatory biomarkers depression: an opportunity for novel therapeutic interventions // *Current Psychiatry Reports*. — 2013. — Vol. 13, N 5. — P. 316—320.
29. Lo R. Y., Jagust W. J. Vascular burden and Alzheimer disease pathologic progression // *Neurol.* — 2012. — Vol. 79. — P. 1349—1355.
30. Mast B. T., MacNeill S. E., Lichtenberg P. A. Post -stroke and clinically-defined vascular depression in geriatric rehabilitation patients // *Am. J. Geriatric Psychiatry*. — 2004. — Vol. 12, N 1. — P. 84—92.
31. Nys G. M. S., van Zandvoort M. J. E., van der Worp H. B. et al. Early Depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates lesion characteristics // *J. Neurol. Sci.* — 2005. — Vol. 228, N 1. — P. 27—33.
32. O'Donnell M. J., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case control study // *Lancet*. — 2012. — Vol. 376. — P. 112—123.
33. Pantoni L., Sarti C., Alafuzoff I. et al. Postmortem examination of vascular lesions in cognitive impairment: a survey among neuropathological services // *Stroke*. — 2006. — N 37. — P. 1005—1009.
34. Pascoe M. C., Linden T., Carey L. M. et al. Homocysteine as a potential biochemical marker for depression in elderly stroke survivors // *Food & Nutrition Research*. — 2012. — N 56. — P. 14973. DOI: 10.3402/fnr.v56i0.14973. (PMID: 22509143).
35. Pascoe M. C., Crewther S. G., Carey L. M., Crewther P. Inflammation and depression: why poststroke depression may be the norm and not the exception // *Intern. J. Stroke*. — 2013. — Vol. 6, N 2. — P. 128—135.
36. Pohjasvaara T., Mäntylä R., Salonen O. et al. How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to poststroke dementia // *Arch. Neurol.* — 2000. — N 57. — P. 1295—1300.
37. Santos M., Gold G., Kövari E. et al. Differential impact of lacunas and microvascular lesions on poststroke depression // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40, N 11. — P. 3557—3562.
38. Sinka L., Kövari E., Gold G. et al. Small vascular and Alzheimer disease-related pathologic determinants of dementia in the oldest-old // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2012. — N 69. — P. 1247—1255.
39. Snaphaan L., van der Werf S., Kanselaar K., de Leeuw F. Post-stroke depressive symptoms are associated with poststroke characteristics // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 28, N 6. — P. 551—557.
40. Sneed J. R., Culang-Reinlieb M. E. The vascular depression hypothesis: an update // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. — 2013. — Vol. 19, N 2. — P. 99—103.
41. Tennen G., Herrmann N., Black S. E. et al. Are vascular risk factors associated with post-stroke depressive symptoms? // *J. Geriatr. Psychiatr. Neurol.* — 2013. — Vol. 24, N 4. — P. 215—221.
42. Vataja R., Leppävuori A., Pohjasvaara T. et al. Poststroke depression and lesion location revisited // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2004. — Vol. 16, N 2. — P. 156—162.
43. Vinters H. V., Ellis W. G., Zarow C. et al. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2000. — N 59. — P. 931—945.
44. Wang X., Li Y. H., Li M. H. et al. Glutamate level detection by magnetic resonance spectroscopy in patients with poststroke depression // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2014. — Vol. 262, N 1. — P. 33—38.
45. Wang Y., Zhang T., Jingetal X. Prospective cohort study of lesion location and its relation to post-stroke depression among chinese patients // *J. Affective Disorders*. — 2014. — Vol. 136, N 1—2. — P. e83—e87.
46. Weidenfeld J., Leker R. R., Gai N. et al. The function of the adrenocortical axis in permanent middle cerebral artery occlusion: effect of glucocorticoids on the neurological outcome // *Brain Research*. — 2013. — Vol. 1407. — P. 90—96.
47. Weidenfeld J. R., McEwen B. S. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain // *Metabolism*. — 2005. — Vol. 54, N 5. — P. 20—23.
48. Yarchoan M., Xie S. X., Kling M. A. et al. Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias // *Brain*. — 2014. — Vol. 135. — P. 3749—3756.
49. Zekry D., Duyckaerts C., Belmin J. et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy // *Neurobiol. Aging*. — 2003. — Vol. 24. — P. 213—219.
50. Zlokovic B. V., Deane R., Sallstrom J. et al. Neurovascular pathways and Alzheimer amyloid beta-peptide // *Brain Pathol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 78—83.

Г. Р. ТЕРЕЩЕНКО

Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

Патогенетичні аспекти післяінсультних когнітивних порушень

Розглянуто післяінсультні когнітивні порушення, які найчастіше трапляються, — деменцію та депресію, складні багатofакторні захворювання, які погіршують реабілітацію та чинять негативний вплив на якість життя пацієнтів. Висвітлено найбільш значущі чинники і патогенетичні механізми виникнення зазначених захворювань. Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, їх патогенез залишається незрозумілим і потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: інсульт, когнітивні порушення, деменція, депресія.

G. R. TERESHCHENKO

Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

A modern approach to poststroke cognitive impairment

This review describes the most common post-stroke cognitive impairments, such as dementia and depression. Post-stroke dementia and depression are complex multifactorial diseases that worsen the patient's rehabilitation and have a negative impact on the patient's life quality. The most significant factors and pathogenetic mechanisms of these pathologies are described in this paper. Despite the large number of studies, the pathogenesis of these diseases is still unclear and requires further study.

Key words: stroke, cognitive impairment, dementia, depression.

В. В. КУЗНЕЦОВ¹, С. Г. МАЗУР², А. Г. СКРИПЧЕНКО¹¹ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», Киев²ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», Киев

Состояние мозгового кровообращения на ранних стадиях атеросклеротической и гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии

Цель — проанализировать состояние церебральной гемодинамики на ранних стадиях атеросклеротической, гипертонической и сочетанной дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) у пациентов в возрасте от 40 до 59 лет.

Материалы и методы. Обследованы 217 лиц в возрасте от 40 до 59 лет (средний возраст — $51,4 \pm 5,9$ года). Выявлено 140 лиц с начальной стадией ДЭ, которые были распределены на три группы в зависимости от этиологического фактора развития заболевания (артериальная гипертензия, атеросклероз и их сочетание). Группу контроля составили здоровые лица соответствующего возраста без признаков церебрального атеросклероза и повышенного артериального давления. Всем пациентам проведено общеклиническое, неврологическое, инструментальное и лабораторное обследование. Для оценки атеросклеротических изменений брахиоцефальных сосудов выполнено их ультразвуковое дуплексное сканирование на приборе Philips En Visor (Нидерланды).

Результаты. Для пациентов с начальной стадией гипертонической ДЭ характерно снижение линейной систолической скорости мозгового кровотока в сосудах каротидного (обе общие сонные артерии) и вертебробазиллярного (обеих позвоночных и базилярной артерии) бассейна, отсутствие атеросклеротических бляшек и стенозирования брахиоцефальных артерий, для больных с начальной стадией атеросклеротической ДЭ — в сосудах вертебробазиллярного (обе позвоночные, задние мозговые и базилярная артерии) и некоторых сосудах каротидного (левая внутренняя сонная и правая средняя мозговая артерии) бассейна, для лиц с начальной стадией сочетанной ДЭ — в сосудах вертебробазиллярного (обе позвоночные и базилярная артерии) и каротидного (обе внутренние сонные и средние мозговые артерии) бассейна. В группе с начальной стадией атеросклеротической ДЭ у 63,8% пациентов диагностированы атеросклеротические бляшки разной структуры (59,5% — гетерогенного типа), в группе с начальной стадией сочетанной ДЭ — у 84,6% пациентов (68,3% — гетерогенного типа).

Выводы. Сравнительный анализ состояния мозгового кровотока у пациентов с разными типами ДЭ свидетельствует о том, что у лиц с атеросклеротической ДЭ уже на ранних стадиях более выражены изменения показателей церебральной гемодинамики и структурно-морфологические изменения брахиоцефальных сосудов по сравнению с пациентами с начальной стадией гипертонической ДЭ.

Ключевые слова: мозговой кровоток, дисциркуляторная энцефалопатия, начальные стадии.

Широкая распространенность и значительные медико-социальные последствия хронических нарушений мозгового кровообращения определяют актуальность разработки методов эффективной профилактики и терапии сосудистых заболеваний

головного мозга [6, 7]. В последнее десятилетие отмечена тенденция к увеличению доли хронической сосудистой патологии головного мозга в структуре сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4].

Согласно классификации сосудистых поражений головного мозга хронические сосудистые заболевания называют «дисциркуляторной энцефалопатией».

© В. В. Кузнецов, С. Г. Мазур, О. Г. Скрипченко, 2017

тией» (ДЭ). Последнюю рассматривают как прогрессирующее нарушение мозгового кровообращения, которое приводит к постепенно нарастающим диффузным структурно-функциональным изменениям и нарушению мозговых функций [4].

ДЭ гетерогенна, что находит отражение в этиологии, клинических, нейровизуализационных и морфологических особенностях ее форм. Основную роль в формировании ДЭ играют атеросклероз и артериальная гипертензия [4, 8, 10]. Разработка стратегии профилактики и терапии сосудистых заболеваний головного мозга предусматривает системный анализ состояния церебральной гемодинамики на разных стадиях заболевания [5, 9]. Особое внимание в системе первичной профилактики цереброваскулярной патологии следует уделять лицам с начальными стадиями ДЭ, так как на данных стадиях можно эффективно провести коррекцию изменений гемодинамики и предупредить трансформацию этих изменений в более тяжелые формы сосудистой патологии головного мозга [2, 11].

Цель работы — проанализировать состояние церебральной гемодинамики на ранних стадиях атеросклеротической, гипертонической и сочетанной дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов в возрасте от 40 до 59 лет.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины» в рамках проекта «Многоцентровое популяционное исследование факторов риска, клиники и прогностической значимости начальных проявлений цереброваскулярных заболеваний с целью разработки системы профилактики нарушений мозгового кровообращения для лечебных учреждений первичного звена здравоохранения» (2011—2016).

Обследованы 217 лиц в возрасте от 40 до 59 лет (средний возраст — $51,4 \pm 5,9$ года), проживающих в Шевченковском районе г. Киева. По результатам комплексного обследования выявлено 140 лиц с начальной стадией ДЭ, которые были распределены на три группы в зависимости от этиологического фактора развития заболевания.

В группе с начальными проявлениями гипертонической ДЭ (ГДЭ) у 41 пациента по данным анамнеза и клинико-инструментального обследования имело место повышение артериального давления (АД) до 140—150 мм рт.ст. в течение последних 3—5 лет. При проведении ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) брахиоцефальных сосудов не выявлено признаков церебрального атеросклероза.

В группу с начальными стадиями атеросклеротической ДЭ (АСДЭ) вошли 47 пациентов без стойкого повышения АД в анамнезе, у которых по данным УЗДС магистральных сосудов головы и шеи выявле-

ны признаки развития церебрального атеросклероза (утолщение комплекса интима — медиа, наличие единичных атеросклеротических бляшек).

В группу с сочетанной патологией (СП) — атеросклерозом, по данным УЗДС брахиоцефальных сосудов, и повышенным АД в анамнезе вошли 52 больных.

Контрольную группу составили лица ($n = 51$) без признаков церебрального атеросклероза и повышенного АД.

Всем пациентам проведено общеклиническое, неврологическое, инструментальное и лабораторное обследование.

Для оценки атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование на приборе Philips En Visor (Нидерланды) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц.

Установлено, что большинство показателей не отвечали нормальному закону распределения по критерию Колмогорова — Смирнова, поэтому при их описании указывали медиану (Me) и межквартильный размах $Q_1—Q_3$ [25%;75%]. Для межгруппового сравнения независимых выборок использовали непараметрический U-тест Манна — Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для статистической обработки полученных данных использованы пакеты прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Пациентам с начальной стадией гипертонической, атеросклеротической и сочетанной ДЭ, а также лицам контрольной группы проведено исследование состояния церебральной гемодинамики. У пациентов с ГДЭ по сравнению с контрольной группой выявлено статистически значимое снижение линейной систолической скорости кровотока (ЛССК) в обеих общих сонных артериях (ОСА) и в сосудах вертебробазиллярного бассейна (ВББ) — правой позвоночной артерии (ПА) и базилярной артерии (БА) (табл. 1). У пациентов с АСДЭ были более выраженными изменения показателей церебральной гемодинамики, так как в этой группе снижена ЛССК как в сосудах каротидного бассейна (левой внутренней сонной артерии (ВСА), правой средней мозговой артерии (СМА)), так и ВББ (обе ПА, задние мозговые артерии (ЗМА) и БА), на фоне повышения периферического сопротивления (R_i) в правой и левой ВСА.

Принимая во внимание частое формирование ДЭ на фоне сочетания атеросклероза и гипертонической болезни, интерес представлял анализ состояния церебральной гемодинамики у пациентов с начальной стадией сочетанной ДЭ, вызванной атеросклерозом и артериальной гипертензией. Установлено, что у таких пациентов значительно более выражены изменения церебральной гемодинамики, чем у пациентов с начальными стадиями

Таблиця 1

Показатели линейной систолической скорости кровотока в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов, см/с ($Me (Q_1—Q_3)$)

| Артерия | ГДЭ | АСДЭ | СП | Контрольная группа | |
|---------|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ОСА | Левая | 81,80 (72,70—86,70)* | 83,00 (72,90—94,90)# | 72,95 (60,85—84,70)* | 91,80 (81,70—105,75) |
| | Правая | 72,20 (62,00—80,50)* | 76,50 (69,00—87,10)# | 70,100 (61,67—81,80)* | 82,30 (73,30—93,90) |
| ВСА | Левая | 70,10 (63,20—77,50)# | 67,50 (61,40—74,30)*# | 61,15 (54,50—71,52)* | 75,25 (67,57—78,65) |
| | Правая | 69,00 (61,60—74,30)# | 70,10 (63,00—77,50)# | 62,05 (52,77—69,90)* | 73,3 (66,37—77,70) |
| ПА | Левая | 69,00 (61,60—74,30)*# | 70,10 (63,00—77,50)* | 62,05 (52,77—69,90)* | 73,3 (66,37—77,70) |
| | Правая | 45,30 (36,30—48,40)*# | 44,20 (34,60—48,10)* | 34,75 (28,42—44,43)* | 50,15 (43,13—53,70) |
| СМА | Левая | 97,30 (85,00—108,00) | 100,00 (85,50—110,00) | 92,30 (78,60—105,00)* | 105,00 (92,42—118,25) |
| | Правая | 97,35 (88,23—108,75) | 95,45 (90,03—109,25)* | 93,2 (82,60—102,00)* | 103,00 (94,95—118,00) |
| ЗМА | Левая | 59,15 (53,42—64,28) | 57,60 (51,63—63,28)* | 59,80 (49,70—63,60) | 61,80 (54,90—66,30) |
| | Правая | 58,60 (51,30—65,55) | 55,50 (50,50—63,50)* | 57,000 (50,00—66,50) | 59,30 (54,40—67,80) |
| БА | | 55,70 (49,30—63,20)* | 56,70 (51,05—65,48)*# | 51,20 (41,33—63,95)* | 66,15 (56,65—74,52) |

* Различия относительно контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$).# Различия относительно группы СП статистически значимы ($p < 0,05$).

ГДЭ и АСДЭ. Однако происходит не суммация изменений ЛССК, характерных для начальных стадий ГДЭ и АСДЭ, а формирование нового профиля изменений скоростных показателей церебрального кровотока. На начальной стадии сочетанной ДЭ у пациентов отмечено статистически значимое снижение ЛССК во всех исследуемых сосудах каротидного бассейна и ВББ и только в ЗМА скорость кровотока не имеет статистически значимых различий с показателем контрольной группы (см. табл. 1).

Важное значение для определения состояния церебральной гемодинамики имеют морфоструктурные показатели: толщина комплекса интима—медиа (КИМ), наличие стенозов, атеросклеротических бляшек. Наиболее перспективным и целесообразным в этом плане может быть исследование толщины КИМ, которое является методом неинвазивного скрининга для выявления субклинических проявлений атеросклероза.

Толщина КИМ сонных артерий — один из независимых факторов риска развития транзиторных ишемических атак и инсульта [12, 13]. Чем она больше, тем выше вероятность развития инсульта. По данным исследований последних лет, увеличение толщины КИМ сонных артерий на 0,1 мм повышает риск развития инсульта на 13—18% [14].

На рис. 1 представлено ультразвуковое изображение нормального и утолщенного КИМ.

У пациентов с начальными проявлениями атеросклеротической, гипертонической и сочетанной ДЭ толщина КИМ была статистически значимо больше, чем в контрольной группе (табл. 2).

Непосредственное проявление атеросклеротического процесса — формирование атеросклеротических бляшек, которые могут привести к стенозированию сосудов вплоть до полной их окклюзии.

Использование методики УЗДС позволяет не только выявить наличие стенозирующего пораже-

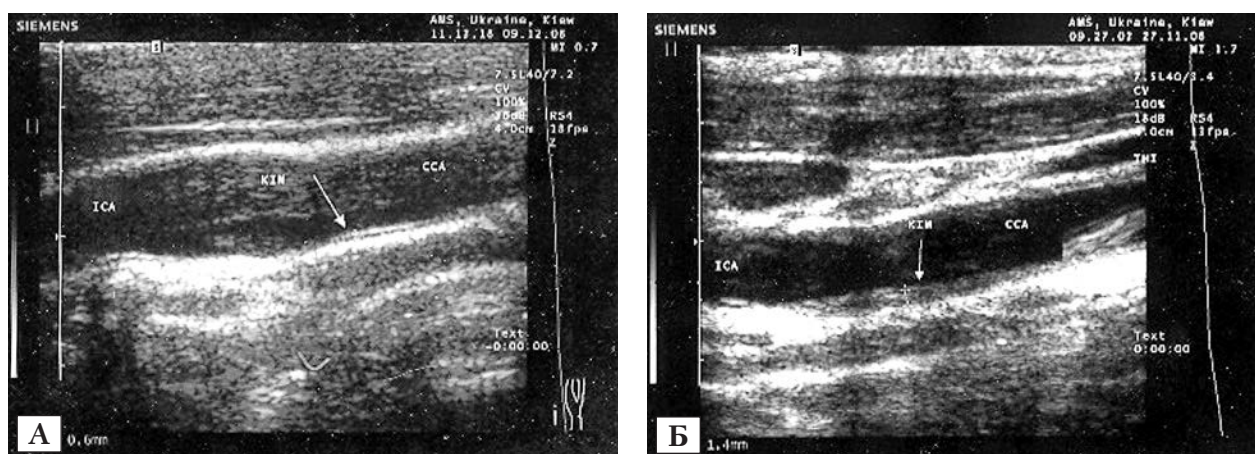


Рис. 1. Толщина комплекса интима—медиа: А — в норме (0,6 мм); Б — у пациента с атеросклерозом, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения (1,4 мм)

Таблиця 2

Толщина комплексу інтима—медіа, мм

| Толщина КИМ | ГДЭ | АСДЭ | СП | Контрольна група |
|-------------|--------------|--------------|--------------|------------------|
| Правая ОСА | 0,87 ± 0,02* | 0,87 ± 0,02* | 0,88 ± 0,02* | 0,74 ± 0,02 |
| Левая ОСА | 0,87 ± 0,03* | 0,90 ± 0,02* | 0,89 ± 0,03* | 0,75 ± 0,02 |

* Различия относительно контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

ния сосуда, но и оценить морфологический субстрат этих изменений, а значит, судить о степени прогрессирования атеросклеротического процесса в церебральных сосудах. Так, «мягкие» (гипозехогенные) атеросклеротические бляшки имеют эхоплотность, которая приравнивается к таковой крови, и визуализируются только при использовании режимов цветного доплера и тканевой гармоники. Морфологическим субстратом таких бляшек являются молодые соединительнотканые элементы, липиды и клетки крови. При неблагоприятном состоянии реологических свойств крови такие бляшки способны быстро расти.

Плотные атеросклеротические бляшки (гиперэхогенные) образуются главным образом за счет

фиброзных соединительнотканых элементов и кальция. Их гомогенная структура и ровная поверхность являются гарантией большей стабильности и более медленного прогрессирования атеросклеротического процесса.

Гетерогенные бляшки содержат компоненты «мягких» и плотных атеросклеротических бляшек и являются отражением прогрессирующего течения атеросклеротического процесса.

С. М. Steffen и соавт. выделяют четыре основных категории атеросклеротических бляшек [1]:

- 1) гипозехогенные с тонким ободком на поверхности (рис. 2);
- 2) преимущественно гипозехогенные, но с небольшим гиперэхогенным содержанием внутри (рис. 3);

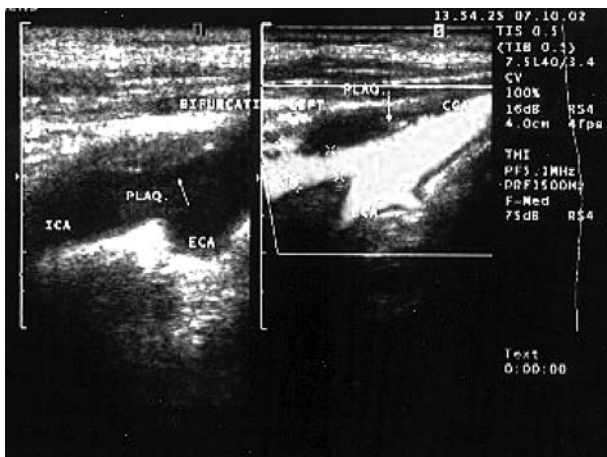


Рис. 2. Атеросклеротическая бляшка первого типа (обозначена стрелкой)

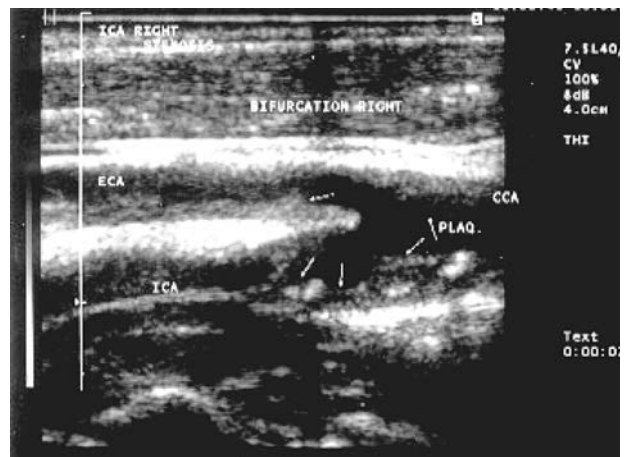


Рис. 3. Атеросклеротическая бляшка второго типа (поверхность бляшки обозначена стрелками)

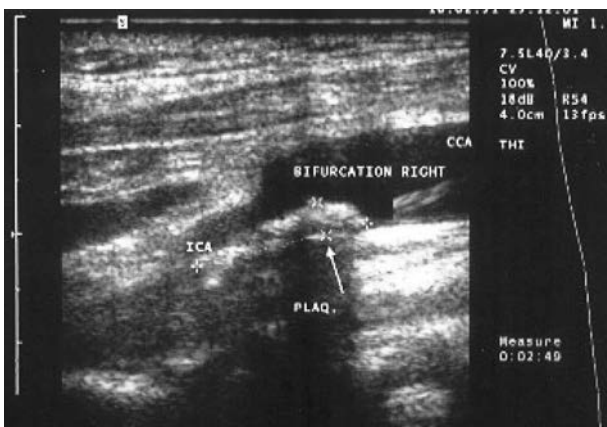


Рис. 4. Атеросклеротическая бляшка третьего типа (обозначена стрелкой)

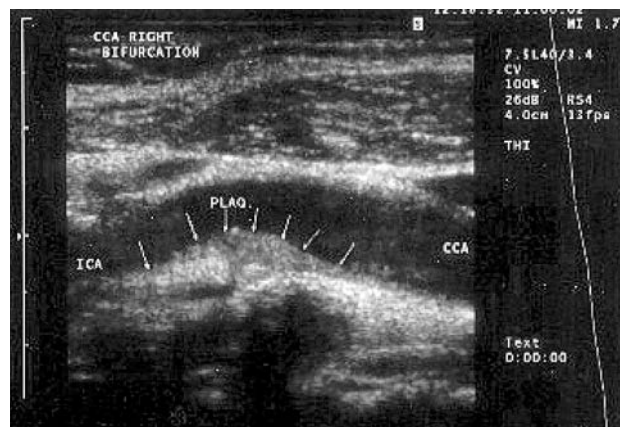


Рис. 5. Атеросклеротическая бляшка четвертого типа (поверхность бляшки обозначена стрелками)

Таблиця 3
Частота и степень стеноза

| Локализация | Группа | Количество больных с атеросклеротическими бляшками, % | Размер атеросклеротической бляшки, мм | Стеноз сосуда, % |
|-----------------------|--------|---|---------------------------------------|------------------|
| Бифуркация правой ОСА | АСДЭ | 27,7 | 1,93 ± 0,18 | 23,46 ± 1,54 |
| | СП | 48,8 | 1,91 ± 0,11 | 24,20 ± 1,91 |
| Бифуркация левой ОСА | АСДЭ | 22,3 | 1,91 ± 0,16 | 22,00 ± 2,26 |
| | СП | 51,9 | 1,82 ± 0,09 | 24,42 ± 1,31 |
| Правая ВСА | АСДЭ | 6,4 | 1,93 ± 0,34 | 23,33 ± 4,41 |
| | СП | 13,6 | 2,40 ± 0,30 | 30,00 ± 4,91 |
| Левая ВСА | АСДЭ | 21,3 | 2,33 ± 0,24 | 31,36 ± 4,16 |
| | СП | 21,2 | 1,83 ± 0,09 | 27,27 ± 2,37 |

3) преимущественно гиперэхогенные, но с небольшими гипозоногенными участками (рис. 4);

4) полностью гиперэхогенные (рис. 5).

Доказано, что первые две категории чаще сочетаются с симптоматикой, чем последние две, поскольку гипозоногенный тип отвечает крохотному ломкому виду бляшек, в то время как гиперэхогенные типы являются более фиброзными и стабильными.

У пациентов с начальной ГДЭ не выявлены атеросклеротические бляшки. Для пациентов с АСДЭ и сочетанной ДЭ характерна относительно высокая частота атеросклеротических бляшек разной структуры. Так, в группе АСДЭ у 63,8% пациентов установлено наличие бляшек (59,5% — гетерогенных, 32,4% — гипозоногенных и 8,1% — гиперэхогенных), в группе СП — у 84,6% (68,3% — гетерогенных, 20,3% — гипозоногенных и 11,4% гиперэхогенных).

В табл. 3 представлены данные о частоте и степени стеноза в брахиоцефальных сосудах. В группе СП выявлена более высокая частота стенозов, чем в группе АСДЭ. Однако стеноз ВСА в этих группах не превышал 30%, что является гемодинамически незначимым стенозом. В группе ГДЭ стенозы не выявлены.

У пациентов с начальными стадиями АСДЭ и сочетанной ДЭ установлена высокая частота гемодинамически незначимых стенозов и наличие атеросклеротических бляшек разной структуры. У 32% пациентов с АСДЭ и 20,3% — с сочетанной ДЭ диагностированы гипозоногенные атеросклеротические бляшки, что свидетельствует об агрессивных формах атеросклероза и позволяет рассматривать их как группу высокого риска.

Таким образом, для начальных стадий ДЭ, отличающихся по патогенезу, характерно снижение кровотока в отдельных сосудах каротидного бассейна и ВББ с более выраженным снижением при АСДЭ и сочетанной ДЭ, чем при ГДЭ. Для пациентов с АСДЭ и сочетанной ДЭ характерны морфо-

структурные изменения брахиоцефальных артерий: высокая частота атеросклеротических бляшек и гемодинамически незначимых стенозов.

Выводы

У пациентов с начальной стадией атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии снижена линейная систолическая скорость кровотока в сосудах каротидного (левая внутренняя сонная и правая средняя мозговая артерии) и вертебробазиллярного (обеих позвоночных и задних мозговых артериях, а также базилярной артерии) бассейна, у пациентов с начальной стадией гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии — в обеих общих сонных артериях и сосудах вертебробазиллярного бассейна (обеих позвоночных и базилярной артериях).

Для пациентов с сочетанной дисциркуляторной энцефалопатией характерно снижение линейной систолической скорости кровотока в сосудах каротидного (обеих внутренних сонных и средних мозговых артериях) и вертебробазиллярного (обеих позвоночных и базилярной артериях) бассейна на фоне нормальной скорости кровотока в задней мозговой артерии.

У 63,8% пациентов с начальной стадией атеросклеротической и у 84,6% — с сочетанной дисциркуляторной энцефалопатией диагностированы атеросклеротические бляшки преимущественно гетерогенного типа (59,5 и 68,3% соответственно).

Частота стенозов до 30% у пациентов с начальной стадией атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии в правой внутренней сонной артерии составляла 6,4%, в левой — 21,3%, у пациентов с сочетанной дисциркуляторной энцефалопатией — соответственно 13,64 и 21,15%. У пациентов с начальной стадией гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии отсутствовали стенозы и атеросклеротические бляшки в брахиоцефальных сосудах.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — В. К., С. М.; сбор и обработка материала, статистическая обработка данных — А. С.; написание текста — В. К., А. С.; редактирование текста — В. К.

Литература

1. Аллан Л. П., Даббінс А. П., Позняк А. М., МакДікена В. Н. Клінічна доплерівська ультрасонографія: Пер. з англ. — 2-ге вид. — Львів: Медицина світу, 2007. — 374 с.
2. Гранстрем О. К., Дамбинова С. А., Дьяконов М. М. и др. Динамика биомаркеров ишемизации мозга при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения кортексином // Медлайн-экспресс. — 2009. — № 4—5. — С. 29—33.
3. Гусев Е. И., Чуканова А. С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга // Журн. неврол. и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2015. — № 3. — С. 4—8.
4. Живолупов С. А., Самарцев И. Н. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения // Фарматека. — 2012. — № 7. — С. 87—94.
5. Калашников В. И. Допплерографическая диагностика состояния цереброваскулярной реактивности у больных с хроническими ишемическими нарушениями мозгового кровообращения различной стадии // Укр. мед. часопис. — 2000. — № 6 (20). — С. 98—102.
6. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Стрес і хвороби системи кровообігу: посібник / Нац. наук. центр «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска». — К.: Коломіцин В. Ю., 2015. — 352 с.
7. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах: Посібник / Нац. наук. центр «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска». — К.: Гордон, 2016. — 261 с.
8. Левин О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // Consilium medicum. — 2007. — № 8. — С. 72—79.
9. Мищенко Т. С., Здесенко И. В. Терапевтические возможности коррекции венозных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Міжнар. неврол. журн. — 2013. — № 2. — С. 141—146.
10. Мищенко Т. С., Дмитриева Е. В. Мексиприм в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной атеросклерозом и артериальной гипертензией // Міжнар. неврол. журн. — 2015. — № 5. — С. 91—98.
11. Тріщинська М. А. Цереброваскулярна реактивність при початкових виявах хронічної ішемії мозку // Укр. неврол. журн. — 2016. — № 1. — С. 31—35.
12. Dempsey R. J., Diana A. L., Moore R. W. Thickness of carotid artery at herosclerotic plaque and ischemic risk // Neurosurg. — 1990. — Vol. 27 (3). — P. 343—348.
13. Goldstein L. B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — 280 p.
14. Lorenz M. V., Marcus H. S., Bots M. L., Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 459—467.

В. В. КУЗНЕЦОВ¹, С. Г. МАЗУР², О. Г. СКРИПЧЕНКО¹

¹ ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

² ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», Київ

Стан мозкового кровообігу на початкових стадіях атеросклеротичної та гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії

Мета — проаналізувати стан церебральної гемодинаміки на ранніх стадіях атеросклеротичної, гіпертонічної та поєднаної дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) у пацієнтів віком від 40 до 59 років.

Матеріали і методи. Обстежено 217 осіб віком від 40 до 59 років (середній вік — (51,4 ± 5,9) року). Виявлено 140 осіб з початковою стадією ДЕ, яких розподілили на три групи залежно від етіологічного чинника розвитку захворювання (артеріальна гіпертензія, атеросклероз та їх поєднання). До групи контролю залучено здорових осіб відповідного віку без ознак церебрального атеросклерозу та підвищеного артеріального тиску. Всім пацієнтам проведено загальноклінічне, неврологічне, інструментальне та лабораторне обстеження. Для оцінки атеросклеротичних змін брахіоцефальних судин виконано їх ультразвукове дуплексне сканування на приладі Philips En Visor (Нідерланди).

Результати. Для пацієнтів з початковою стадією гіпертонічної ДЕ характерно зниження лінійної систолічної швидкості мозкового кровотоку в судинах каротидного (обидві загальні сонні артерії) та вертебробазиллярного (обох хребтових та базиллярної артерії) басейну, відсутність атеросклеротичних бляшок та стенозування брахіоцефальних артерій, для пацієнтів з початковою стадією атеросклеротичної ДЕ — у судинах вертебробазиллярного (обидві хребтові, задні мозкові та базиллярна артерії) і деяких судинах каротидного (ліва внутрішня сонна та права середня мозкова артерія) басейну, для осіб з початковою стадією поєднаної ДЕ — в судинах вертебробазиллярного (обидві хребтові та базиллярна артерії) і каротидного (обидві внутрішні сонні та середні мозкові артерії) басейну. В групі з початковою атеросклеротичною ДЕ у 63,8% пацієнтів діагностовано атеросклеротичні бляшки різної структури (59,5% — гетерогенного типу), у групі з початковою поєднаною ДЕ — у 84,6% (68,3% — гетерогенного типу).

Висновки. Порівняльний аналіз стану мозкового кровотоку в пацієнтів з початковими стадіями гіпертонічної, атеросклеротичної та поєднаної ДЕ свідчить про те, що у пацієнтів з атеросклеротичною ДЕ вже на початкових стадіях більш виражені зміни показників церебральної гемодинаміки та структурно-морфологічні зміни брахіоцефальних судин порівняно з пацієнтами з початковою гіпертонічною ДЕ.

Ключові слова: мозковий кровотік, дисциркуляторна енцефалопатія, початкові стадії.

V. V. KUZNETSOV¹, S. G. MAZUR², O. G. SKRIPCHENKO¹¹SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv²SI «Institute of Nuclear Medicine and Radiodiagnostics of NAMS of Ukraine», Kyiv

Status of the cerebral hemodynamics in the early stages of the atherosclerotic and hypertensive dyscirculatory encephalopathy

Objective — the analysis of cerebral hemodynamics in the early stages of the atherosclerotic, hypertensive and combine dyscirculatory encephalopathy in patients aged 40—59 years.

Methods and subjects. We examined 217 persons aged 40—59 years (mean age 51.4 ± 5.9 years). According to the results of a comprehensive examination were identified 140 people with the initial stage of the dyscirculatory encephalopathy, who were separated into 3 groups according to the etiology of the disease (hypertension, atherosclerosis, and their combination). The control group consisted of healthy individuals matched by age, without any signs of cerebral atherosclerosis and high blood pressure. All patients underwent clinical, neurological, instrumental and laboratory examination. The ultrasound duplex scanning by *Phillips EnVisor* (Netherlands) was performed to assess atherosclerotic changes of brachiocephalic vessels.

Results. Patients with an initial hypertensive dyscirculatory encephalopathy demonstrated lowering of linear systolic velocity of cerebral blood flow in the carotid (two CCA) and vertebrbasilar vessels (right VA and BA), the absence of atherosclerotic plaques and stenosis of the brachiocephalic vessels. Patients with an initial atherosclerotic dyscirculatory encephalopathy demonstrated reduced linear systolic velocity of cerebral blood flow in the vertebrbasilar (2 VA, PCA, BA) and some of the carotid vessels (left ICA, right MCA). Patients with combined dyscirculatory encephalopathy initial stage suffered from reduced linear systolic velocity of cerebral blood flow in the vertebrbasilar (2 VA, BA) and carotid (2 internal carotid and middle cerebral artery) vessels. In 63.8% of patients with an initial atherosclerotic DE we diagnosed different structure plaques, with prevalence of heterogeneous type — 59.5%. In the group of patients with an initial combined DE, 84.6% of patients had the presence of atherosclerotic plaques, of which 68.3% of a heterogeneous structure.

Conclusions. Comparative analysis of the cerebral blood flow for patients with initial stages of hypertensive, atherosclerotic, and combine dyscirculatory encephalopathy shows that patients with initial atherosclerotic dyscirculatory encephalopathy have more evident changes of cerebral hemodynamics and structural-morphological changes of brachiocephalic vessels at the early stages than patients with initial hypertensive dyscirculatory encephalopathy.

Key words: cerebral blood flow, dyscirculatory encephalopathy, initial stages.



С. М. СТАДНИК

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, Львів

Можливості превентивної терапії когнітивної дисфункції: електрокардіостимуляція у пацієнтів з брадіаритміями

Мета — вивчити вплив постійної електрокардіостимуляції на когнітивні функції пацієнтів з брадіаритміями, зокрема залежно від наявності алелі $\varepsilon 4$ гена аполіпопротеїну E (apoE).

Матеріали і методи. У клінічне дослідження залучено 47 пацієнтів з брадіаритміями (середній вік — $72,8 \pm 6,2$ року), яких розподілили на дві групи: в 1-й групі ($n = 32$) пацієнтам проведено імплантацію постійного електрокардіостимулятора, в 2-й групі ($n = 15$) для корекції брадіаритмії застосовували лише медикаментозну терапію. Всім пацієнтам на початку терапії виконували нейропсихологічне тестування для оцінки когнітивних функцій. Визначали стан когнітивних функцій залежно від наявності алелі $\varepsilon 4$ гена apoE. Через 1 та 6 міс проводили повторне дослідження та оцінку когнітивних функцій.

Результати. Оцінка ефективності електрокардіостимуляції за шкалою загального клінічного враження виявила позитивний ефект у 68,7% випадків. До закінчення 6-місячного спостереження статистично значуще поліпшення (порівняно з оцінкою до початку електрокардіостимуляції) відзначено за 7 з 9 оцінних шкал і тестів (MMSE, батареєю лобної дисфункції, Бостонським тестом називання, двома тестами шкали деменції Маттиса («Пам'ять» і «Звукові асоціації»), тестом відстроченого відтворення 10 слів і тестом малювання годинника). Установлено, що клінічний ефект електрокардіостимуляції вищий у пацієнтів з генотипом apoE(4+).

Висновки. Виявлено клінічну ефективність електрокардіостимуляції щодо когнітивних розладів у пацієнтів з брадіаритміями, зокрема з генотипом apoE(4+), які належать до групи високого ризику розвитку хвороби Альцгеймера.

Ключові слова: когнітивні розлади, брадіаритмії, превентивна терапія, електрокардіостимуляція.

Проблема розробки методів превентивної терапії хвороби Альцгеймера (ХА) набуває великого наукового і практичного значення у міру розширення можливостей патогенетичного впливу на базисні механізми нейродегенерації. Постає питання про об'єкт майбутнього терапевтичного втручання. Ідентифікація виявів зумовленого нейродегенерацією прогресивного когнітивного дефіциту та диференціювання цих станів від когнітивного зниження непрогресивного характеру — актуальне наукове завдання. У зв'язку з великою частотою деменції важливе значення має розпізнавання когнітивних розладів (КР) на початкових стадіях захворювань та станів, які є чинниками ризику розвитку когнітивної дисфункції [2].

Незважаючи на відомі механізми патогенезу ХА й активні розробки патогенетично орієнтованих стратегій її лікування, способи превентивного впливу, спрямовані на призупинку або уповільнення розвитку захворювання, недостатньо досліджено.

У літературі досить широко описані питання нейрогенетики розвитку ХА. Одним із факторів ризику розвитку і прогресування спорадичної форми захворювання є носійство гена аполіпопротеїну E (apoE), при цьому ризик істотно збільшується при генотипі $\varepsilon 4/\varepsilon 4$. Існують відомості про наявність взаємозв'язку між генотипом apoE і прогресуванням ХА при судинних КР, а також нечисленні дані про те, що генотип apoE(4+) не лише є чинником розвитку ХА, а і суттєво впливає на частоту виникнення серцево-судинних захворювань. Такі дані можна розглядати як генетичне підтвердження

© С. М. Стадник, 2017

концепції змішаної альцгеймерівсько-судинної деменції, при якій провідну роль у прогресуванні КР відіграють загальні чинники ризику, модульовані носійством алелі $\epsilon 4$ гена apoE [7].

У збільшенні смертності від кардіальної патології важливу роль відводять порушенням серцевого ритму та провідності, які посідають 4-те місце в структурі серцево-судинних захворювань. Близько 25 % з них припадає на брадіаритмії (атріовентрикулярна (АВ) блокада і синдром слабкості синусового вузла), які спричиняють розвиток загрозливих для життя станів, котрі потребують проведення електрокардіостимуляції (ЕКС) [5, 17, 22]. Постійна ЕКС нині є найадекватнішим методом лікування хворих з брадіаритміями [1].

Відомо, що брадіаритмії внаслідок малого викиду призводять до розвитку хронічної церебральної недостатності [12, 13], при якій найбільше страждають когнітивні функції (пам'ять, мова, увага, мислення), виникають різні порушення емоційного стану, що впливає на якість життя, термін адаптації до ЕКС і реабілітацію [19, 22, 35, 37]. В європейських рекомендаціях вперше було відзначено важливу роль психологічних чинників у розвитку клінічних виявів серцево-судинних захворювань, а в подальшому їх стали розглядати як потенційні чинники ризику.

Основними критеріями оцінки ефективності постійної ЕКС у зазначених випадках є показники центральної гемодинаміки [12]. В окремих роботах показано, що брадіаритмії можуть супроводжуватися нервово-психічною дезадаптацією, особливо в доопераційний період. При цьому увагу приділяють наявності депресії, тривожності та особливостям характеру особистості, які уповільнюють адаптацію пацієнта до ЕКС [27, 30]. Проблема розвитку когнітивних дисфункцій поряд з емоційними порушеннями у хворих при хірургічному лікуванні брадіаритмії недостатньо вивчена.

В Україні (Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України, Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України) та за кордоном (Інститут когнітивної патології (Буенос-Айрес, Аргентина), Академія когнітивної терапії (Філадельфія, США)) займаються вивченням вищих мозкових функцій під час адаптації хворих до умов життя, які змінюються, та перебігу серцево-судинної патології. Саме когнітивні функції дають змогу людині розуміти інформацію (як внутрішнього, так і зовнішнього середовища), вивчати і запам'ятовувати специфічну інформацію та використовувати її для вирішення проблем.

Когнітивні функції зазнають змін залежно від віку. Встановлено, що з віком гине до 40 % дофамінергічних нейронів у стовбурі та лімбічній системі мозку, зменшується щільність рецепторів до дофаміну в лобній корі, що корелює з віковим зниженням когнітивних функцій [5, 8]. Важливе значення серед можливих механізмів виникнення КР при сер-

цево-судинних захворюваннях мають низький серцевий викид, асимптомна церебральна мікроемболія, коливання артеріального тиску з епізодами як гіпертензії, так і гіпотензії [13, 19]. При розвитку мозкової судинної недостатності найуразливішими є функції пам'яті та уваги як наслідок гіпоперфузії в глибоких відділах білої речовини головного мозку і базальних гангліях з формуванням синдрому роз'єднання лобних часток головного мозку та підкіркових утворень [9], а також дифузних змін білої речовини — лейкоареозу [16].

Є відомості про роль КР при різних захворюваннях і станах: після операцій на серці в умовах штучного кровообігу [1,3], при тяжкій серцевій недостатності та інших невідкладних станах, які потребують перебування пацієнтів у палаті інтенсивної терапії [17, 21, 25, 33, 38], цереброваскулярній і кардіальній патології, фібриляції передсердь на тлі серцево-судинних захворювань [5], атеросклеротичному стенозі внутрішньої сонної артерії, імплантації кардіовертера-дефібрилятора [24], у клініці внутрішніх хвороб [28, 36] і при мультифокальному атеросклерозі [22, 26, 34].

Установлено, що наявність КР призводить до неможливості виконання комплексу заходів, зокрема дотримання медичного режиму, розпізнавання погіршення стану, неадекватної оцінки необхідності у госпіталізації. Найчастіше хворі неадекватно оцінювали тяжкість свого стану, можливості пам'яті та уваги, не завжди з належною увагою ставилися до призначень лікаря. За даними міжнародних досліджень (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction 1994—2000), стрес у зв'язку з проведенням хірургічної операції і перебігом післяопераційного періоду спричиняє розвиток ранньої післяопераційної когнітивної дисфункції в хірургічній практиці в 20—30 % випадків [20, 29, 31].

Багатьма дослідниками відзначено поліпшення психоемоційного стану та інтелектуально-мнестичних функцій у більшості хворих після імплантації постійного електрокардіостимулятора [4, 15, 32].

У багатьох дослідженнях приділяли увагу вивченню динаміки емоційного стану хворих після операції. У більшості з них на початкових етапах адаптації до життя з електрокардіостимулятором переважала тривожність, що в подальшому спричиняло формування депресивних реакцій. У хворих з успішною адаптацією до життя з електрокардіостимулятором відзначено фазність перебігу емоційних змін: переважання почуття тривожності та страху після операції з поступовим заспокоєнням, нормалізацією емоційного стану та зменшенням тривожності у міру адаптації до життя в нових умовах. У багатьох роботах встановлено відновлення соціальної, сімейної та професійної активності хворих після імплантації електрокардіостимулятора [6, 11]. Більшість хворих відзначали активну участь у житті сім'ї, поліпшення стану здоров'я після операції і не обмежували трудову

активність, причому майже половина обстежених поверталися до своєї трудової діяльності і були повністю задоволені якістю життя.

У 20 % хворих з імплантованим електрокардіостимулятором відсутня повноцінна соціально-психологічна адаптація до нових умов життя [10]. На думку багатьох дослідників, основна причина психоемоційної дезадаптації таких хворих — афективні порушення [14], які виявляються у вигляді депресії, занепокоєння, тривожності, кардіофобій, побоювань за роботу електрокардіостимулятора. В різні строки функціонування електрокардіостимулятора депресивні розлади спостерігали у 20—75 % пацієнтів, незважаючи на поліпшення у більшості з них соматичного стану. Саме афективні порушення депресивного спектра найчастіше є причиною суїциду серед хворих з електрокардіостимулятором [35].

Проведено дослідження емоційних аспектів ЕКС, але розвиток КР при хірургічному лікуванні брадіаритмії практично не висвітлений у вітчизняній і закордонній літературі.

Мета роботи — вивчити вплив постійної електрокардіостимуляції на когнітивні функції пацієнтів з брадіаритміями, зокрема залежно від наявності алелі $\epsilon 4$ гена аполіпропротеїну Е.

Матеріали і методи

У дослідження залучено 47 пацієнтів віком від 50 до 80 років (середній вік — $(72,8 \pm 6,2)$ року) з брадіаритміями (АВ-блокади діагностовано в 29 пацієнтів, синдром слабкості синусового вузла — у 18), які розвинулися на тлі ішемічної хвороби серця. Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічній клініці Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів).

Критерії залучення пацієнтів у дослідження: понад 25 балів за короткою шкалою оцінки психічного статусу (Mini-mental State Examination — MMSE); скарги на зниження пам'яті, підтвержені інформантом (зазвичай членом сім'ї), які об'єктивно виявляються ознаками когнітивних дисфункцій (принаймні в тестах на дослідження пам'яті); ознаки когнітивного дефіциту відповідають оцінці 0,5 за шкалою тяжкості деменції; збереження повсякденної активності; отримання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: неврологічні захворювання (природжені та/або набуті метаболічні енцефалопатії, токсичні й лікарські енцефалопатії, хвороба Паркінсона, мультиінфарктна деменція, інсульт, епілепсія, інфекційні захворювання, демієлінізуювальні та спадково-дегенеративні захворювання центральної нервової системи); неопластичні та/або травматичні пошкодження головного мозку; системні захворювання; психічні захворювання; тяжка органна патологія; злоякісні екстрацеребральні пухлини; ВІЛ-інфекція; цукровий діабет у стадії декомпенсації або інші ендокринні захворювання; алкоголізм та/або лікарська залежність; медикаментозна або

інша інтоксикація; рівень систолічного тиску > 180 мм рт.ст., діастолічного > 95 мм рт.ст.

Хворих розподілили на дві групи: в 1-й групі ($n = 32$) пацієнтам було проведено імплантацію постійного електрокардіостимулятора, в 2-й групі ($n = 15$) для корекції брадіаритмії застосовували лише медикаментозну терапію. Для порівняльного аналізу ефективності ЕКС залежно від наявності алелі $\epsilon 4$ гена ароЕ пацієнтів 1-ї групи розподілили на дві підгрупи: 1А — 17 (53,1 %) пацієнтів з генотипом ароЕ(4-), 1Б — 15 (46,9 %) пацієнтів з генотипом ароЕ(4+) (табл. 1).

При обстеженні пацієнтів до початку і під час дослідження використовували такі методи: фізикальне і неврологічне обстеження, лабораторні аналізи крові та сечі, психометричне дослідження з використанням шкал і тестів, електрокардіографію, добуве моніторування серцевого ритму, визначення генотипу гена ароЕ.

Для дослідження когнітивних функцій застосовували шкалу загального клінічного враження, MMSE, батарею тестів на лобну дисфункцію, Бостонський тест називання, шкалу деменції Маттиса, тест відтворення 10 слів та малювання годинника.

Для оцінки значущості відмінностей між середніми сумарними оцінками в групах використовували метод непараметричної статистики — обчислення критерію Вілкоксона (для вибірок з будь-яким розподілом ознак).

Результати та обговорення

Оцінка ефективності терапії за шкалою загального клінічного враження виявила у 1-й групі позитивний ефект у 68,7 % пацієнтів до кінця 1-го місяця терапії. Цей показник суттєво не змінювався до завершення спостереження (рис. 1). У 53,1 % пацієнтів відзначено мінімальне, а в 15,6 % — виражене поліпшення. В 31,3 % пацієнтів до закінчення дослідження стан не змінився порівняно з початковим рівнем. Випадків погіршення стану не спостерігали.

За суб'єктивною оцінкою пацієнти відзначали поліпшення нічного сну, появу відчуття спокою і зменшення тривожності, поліпшення настрою, зменшення метушливості, підвищення життєвого тону та працездатності.

Т а б л и ц я 1

Розподіл пацієнтів залежно від генотипу гена ароЕ

| Генотип ароЕ | Кількість хворих (n = 32) |
|-------------------------|---------------------------|
| $\epsilon 2/\epsilon 2$ | 0 |
| $\epsilon 2/\epsilon 4$ | 0 |
| $\epsilon 3/\epsilon 2$ | 6 (18,7 %) |
| $\epsilon 3/\epsilon 3$ | 11 (34,4 %) |
| $\epsilon 3/\epsilon 4$ | 13 (40,6 %) |
| $\epsilon 4/\epsilon 4$ | 2 (6,3 %) |

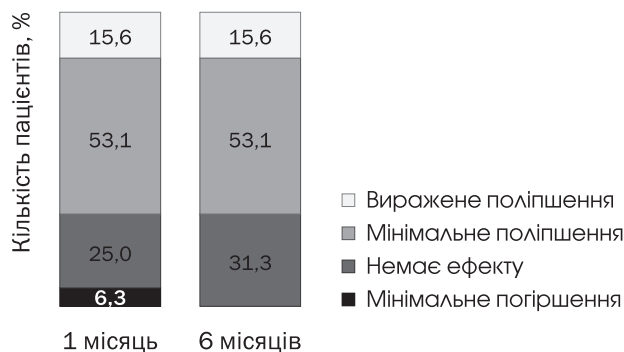


Рис. 1. Ефективність електрокардіостимуляції за шкалою загального клінічного враження

Аналіз результатів когнітивних тестів показав, що статистично значуще поліпшення стану когнітивних функцій порівняно з початковим рівнем виявлено за 7 з 9 використаних тестів і шкал: за MMSE, батареєю тестів на лобну дисфункцію, Бостонським тестом називання, шкалою деменції Маттиса (тестами «Пам'ять» і «Звукові асоціації»), у відстроченому відтворенні 10 слів і за тестом малювання годинника.

Після встановлення постійного електрокардіостимулятора у пацієнтів статистично значущо поліпшилася оцінка за батареєю тестів на лобну дисфункцію, яка дає змогу оцінити швидкість мовлення, увагу і динамічний праксис. При цьому статистично значуще підвищення середньогрупової сумарної оцінки відзначено до кінця 1-го місяця спостереження. Крім того, до 6-го місяця у пацієнтів статистично значущо (на 0,8 бала) поліпшилося відстрочене відтворення 10 слів (табл. 2).

Тести шкали деменції Маттиса дають змогу оцінити когнітивні складові, зокрема, мислення і пам'ять. До 6-го місяця статистично значуще поліпшення середньогрупової оцінки відзначено за тестами «Пам'ять» і «Звукові асоціації» (відповідно на 1,1 і 1,8 бала). Аналіз показників Бостонського тесту називання показав, що до кінця 1-го місяця терапії у пацієнтів статистично значущо на 1,1

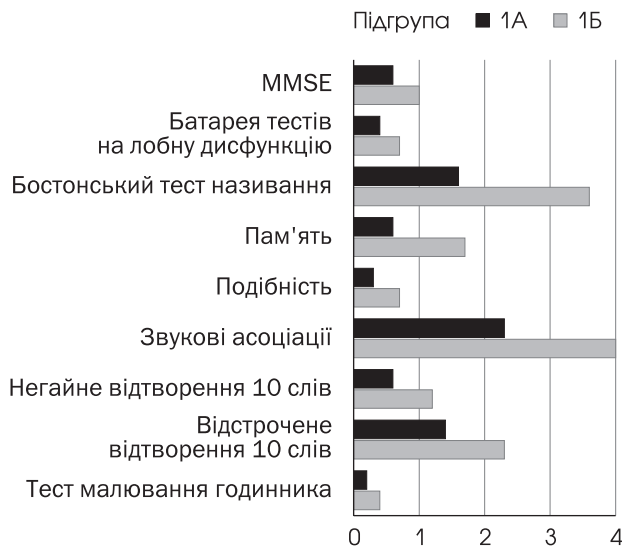


Рис. 2. Порівняння терапевтичної ефективності електрокардіостимуляції залежно від наявності алелі ε4 гена apoE

бала поліпшилася номінативна функція мови, а до 6-го місяця — на 1,5 бала. За результатами тесту негайного відтворення 10 слів і тесту «Подібність» шкали деменції Маттиса також відзначено позитивну динаміку показників, які не досягали рівня значущості.

При аналізі ефективності ЕКС за різницею середніх показників (між кінцевою і початковою оцінками за когнітивними шкалами) поліпшення когнітивного функціонування у пацієнтів підгрупи 1B виявилось кращим порівняно з пацієнтами підгрупи 1A (рис. 2) практично за всіма когнітивними тестами.

За результатами непараметричного порівняльного аналізу в незалежних групах статистичну значущість вираженості поліпшення між підгрупами 1A та 1B встановлено лише за Бостонським тестом називання, за іншими тестами відмінності виявилися незначущими, можливо, через недостатню кількість хворих.

Таблиця 2

Динаміка середньогрупових оцінок за тестами і шкалами під впливом електрокардіостимуляції, бали (M ± SD)

| Тест | До лікування | Через 1 міс | Через 6 міс |
|------------------------------------|--------------|-------------|-------------|
| MMSE | 25,5 ± 0,4 | 26,0 ± 0,4 | 26,7 ± 0,5* |
| Батарея тестів на лобну дисфункцію | 12,3 ± 1,0 | 12,6 ± 0,8* | 13,2 ± 0,7* |
| Бостонський тест називання | 42,7 ± 2,8 | 43,8 ± 2,2* | 44,2 ± 2,0* |
| Шкала деменції Маттиса | | | |
| Пам'ять | 21,3 ± 1,4 | 21,9 ± 1,1* | 22,4 ± 0,9* |
| Подібність | 6,9 ± 0,5 | 7,2 ± 0,2 | 7,7 ± 0,2 |
| Звукові асоціації | 13,6 ± 3,5 | 14,0 ± 2,6 | 15,4 ± 1,9* |
| Відтворення 10 слів | | | |
| Негайне відтворення | 5,0 ± 1,4 | 5,4 ± 1,2 | 5,7 ± 1,0 |
| Відстрочене відтворення | 4,6 ± 1,2 | 5,0 ± 2,2 | 5,4 ± 1,8* |
| Малювання годинника | 8,3 ± 0,5 | 8,7 ± 0,3 | 9,2 ± 0,2* |

* Різниця щодо оцінки до початку лікування статистично значуща (p < 0,05).

Висновки

Клінічне дослідження впливу постійної електрокардіостимуляції на когнітивні функції, виконане в групі з 32 пацієнтів з брадіаритміями, виявило виражений терапевтичний ефект за шкалою загального клінічного враження у 15,6 % пацієнтів, мінімальний — у 53,1 %.

До закінчення 6-місячного спостереження статистично значуще поліпшення порівняно з оцінкою до встановлення електрокардіостимулятора відзначено за 7 з 9 оцінних шкал і тестів (MMSE, батареєю тестів на лобну дисфункцію, Бостонським тестом називання, двома тестами шкали деменції Маттиса («Пам'ять» і «Звукові асоціації»), тестом відстрочено-

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Бокерия Л. А. Когнитивные функции после операций с искусственным кровообращением в раннем и отдаленном послеоперационном периоде // Креативная кардиол. — 2011. — № 2. — С. 71—88.
2. Гаврилова С. И., Колыхалов И. В., Фёдорова Я. Б. и др. Опыт клинического применения Ноопента в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения // Современная терапия психических расстройств. — 2008. — № 1. — С. 27—32.
3. Голухова Е. З., Полунина А. Г. Перцепция сердцебиений, вариабельность сердечного ритма и нейропсихологические функции // Креативная кардиол. — 2012. — № 2. — С. 67—74.
4. Гусева И. А. Синдром кардиостимулятора: диагностика, клиника, лечение: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Новосибир. гос. мед. акад. — Новосибирск, 1993. — 146 с.
5. Деревнина Е. С., Акимова Н. С., Мартынович Т. В. Когнитивные нарушения при фибрилляции предсердий на фоне сердечно-сосудистых заболеваний // Анналы аритмол. — 2013. — Т. 2, № 10. — С. 87—94.
6. Дорофеев В. И. Клинико-функциональные показатели ограничения жизнедеятельности больных с имплантированными электрокардиостимуляторами в процессе восстановительного лечения и их использование в практике медико-социальной экспертизы : Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06. — СПб., 2001. — 323 с.
7. Емелин А. Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2010. — 37 с.
8. Захаров В. В. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 6. — С. 32—40.
9. Лагода О. В. Лечение нарушений памяти у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Рус. мед. журн. Неврология. Психиатрия. — 2004. — 22 с.
10. Миллер О. Н. Психологическая реабилитация больных с постоянными ритмоводителями сердца // Вестн. аритмол. — 1995. — № 4. — С. 157 с.
11. Ольхин В. И. Качество жизни и выживаемость больных с имплантированным электрокардиостимулятором (результаты длительного наблюдения) // Тер. арх. — 1996. — Т. 68, № 9. — С. 55—59.
12. Ревишвили А. Ш., Умаров В. М., Кадыров О. М. Клиническая оценка различных режимов физиологической электрокардиостимуляции // Грудн. и сердечно-сосудистая хирургия. — 1993. — № 6. — С. 14—17.
13. Фоякин А. В., Машин В. В., Гераскина Л. А. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии // Consilium Medicum. — 2012. — Т. 14, № 2. — С. 6—9.
14. Фоякин А. В. Состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики при выборе оптимальных параметров постоянной электрокардиостимуляции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Моск. гос. мед. акад. имени И. М. Сеченова. — М., 1993. — 15 с.

го відтворення 10 слів і тестом малювання годинника). Середньогрупові оцінки за тестом негайного відтворення 10 слів і тестом «Подібність» шкали деменції Маттиса поліпшилися, але поліпшення не досягло рівня статистичної значущості. За жодним із тестів не встановлено погіршення показників.

Установлено клінічну ефективність постійної електрокардіостимуляції щодо когнітивних розладів у 46,9 % пацієнтів з брадіаритміями з генотипом ароЕ(4+), які належать до групи високого ризику розвитку хвороби Альцгеймера. Особливий інтерес становить той факт, що ці хворі відзначали вираженіший клінічний ефект порівняно з пацієнтами з генотипом ароЕ(4–).

15. Шпак Л. В., Нефедов В. И. Особенности гемодинамики, психоэмоционального состояния и реакции личности на болезнь при хронических брадиаритмиях до и после кардиостимуляции // Кардиол. — 1999. — Т. 39, № 1. — 59 с.
16. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. Деменции: Рук-во для врачей. — 2-е изд. — М.: Медпресс-информ, 2010. — 140 с.
17. Bauer L. C., Johnson J. K., Pozehl B. J. Cognition in heart failure: an overview of the concepts and their measures // J. Am. Acad. Nurse. Pract. — 2011. — Vol. 23, N 11. — P. 577—585.
18. British Heart Foundation. European cardiovascular Disease Statistics. — London: British Heart Foundation, 2008. — 112 p.
19. Caplan L. R. Cardiac encephalopathy and congestive heart failure: a hypothesis about relationship // Neurol. — 2006. — Vol. 66, N 2. — P. 99—101.
20. Conet J., Reader J., Rasmussen L. S. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly // Acta Anaesth. Scand. — 2003. — Vol. 47, N 10. — P. 1204—1210.
21. DeRoy L. Cardiac rhythm disorders: problems of the present, challenges for the future // Acta Cardiol. — 2004. — Vol. 59. — P. 39—41.
22. Evered L., Scott D. A., Silbert B. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anaesthetic // Anesth. Anal. — 2011. — Vol. 112. — P. 1179—1185.
23. Hayes D. L., Furman S. Cardiac pacing: how it started, where we are, where we are going // PACE. — 2004. — Vol. 27. — P. 693—704.
24. Irvine J., Firestone J., Onq L. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy tailored to psychological adaptation to an implantable cardioverter defibrillator // Psychosom. Med. — 2011. — Vol. 73, N 3. — P. 226—233.
25. Jones C. Surviving the intensive care: residual physical, cognitive, and emotional dysfunction // Thorac. Surg. Clin. — 2012. — Vol. 22, N 4. — P. 509—516.
26. Kaur D., Kumar J., Singh A. K. Quick screening of cognitive function in Indian multiple sclerosis patients using Montreal cognitive Assessment test – short version // Ann. Ind. Acad. Neurol. — 2013. — Vol. 16, N 4. — P. 585—589.
27. Lichtman J. H., Bigger J. T., Blumenthal J. A. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment. A science advisory from the American Heart Association prevention committee of the council on cardiovascular nursing, council on clinical cardiology, council on epidemiology and prevention, and interdisciplinary council on quality of care and outcomes research // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. 1768—1775.
28. Lin J. S. Screening for cognitive impairment in older adults: a systematic review for the U.S. // Ann. Intern. Med. — 2013. — Vol. 159, N 9. — P. 601—612.
29. Monk T. G. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery // Anesthesiol. — 2008. — Vol. 108. — P. 18—30.
30. Moser D. K. «The rust of life»: impact of anxiety on cardiac patients // Am. J. Crit. Care. — 2007. — Vol. 16. — P. 361—369.
31. Nasreddine Z. S., Philips M. A., Bedirian V. The Montreal Cognitive Assessment, MoCa: a brief screening toll for mild cognitive impairment // J. Am. Geriatr. Soc. — 2005. — Vol. 53, N 4. — P. 685—699.

32. Pagani M. Effect of physical and mental exercise on heart rate variability // Heart Rate Variability / Ed. by M. Malik, A. J. Camm. — NY: Futura, Armonk, 1995. — P. 245—266.
33. Pandharipande P. P., Girard T. D., Jackson J. C. Long-term cognitive impairment after critical illness // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 369, N 14. — P. 1306—1316.
34. Pendlebury S. T., Mariz J., Bull L. MoCa, ASE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. Neuropsychological Battery after TIA and Stroke // Stroke. — 2012. — Vol. 43, N 2. — P. 464—469.
35. Rozanski A., Blumenthal J. A., Davidson K. W. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45. — P. 637—651.
36. Sudak D. Cognitive behavioral therapy for clinicians. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
37. Thombs B. D., DeJonge P., Coyne J. C. Depression screening and patient outcome in cardiovascular care // JAMA. — 2008. — Vol. 300. — P. 2161—2171.
38. Wilcox M. E., Brummel N. E., Archer R. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation // Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 41, N 9. — P. 81—98.

С. Н. СТАДНИК

Военно-медицинский клинический центр Западного региона, Львов

Возможности превентивной терапии когнитивной дисфункции: электрокардиостимуляция у пациентов с брадиаритмиями

Цель — изучить влияние постоянной электрокардиостимуляции на когнитивные функции пациентов с брадиаритмиями, в том числе в зависимости от наличия аллели $\epsilon 4$ гена аполипопротеина E (apoE).

Материалы и методы. В клиническое исследование включены 47 пациентов с брадиаритмиями (средний возраст — $72,8 \pm 6,2$ года), которые были распределены на две группы: в 1-й группе ($n = 32$) пациентам была проведена имплантация постоянного электрокардиостимулятора, во 2-й группе ($n = 15$) для коррекции брадиаритмий использовали только медикаментозную терапию. Всем пациентам в начале терапии выполняли нейропсихологическое тестирование для оценки когнитивных функций. Определяли состояние когнитивных функций в зависимости от наличия аллели $\epsilon 4$ гена apoE. Через 1 и 6 мес проводили повторное исследование и оценку когнитивной функции.

Результаты. Оценка эффективности электрокардиостимуляции по шкале общего клинического впечатления выявила положительный эффект в 68,7% случаев. До истечения 6-месячного наблюдения статистически значимое улучшение (по сравнению с оценкой до начала электрокардиостимуляции) отмечено по 7 из 9 оценочных шкал и тестов (MMSE, батарея тестов на лобную дисфункцию, Бостонскому тесту называния, двум тестам шкалы деменции Маттиса («Память» и «Звуковые ассоциации»), тесту отсроченного воспроизведения 10 слов и тесту рисования часов). Установлено, что клинический эффект электрокардиостимуляции выше у пациентов с генотипом apoE(4+).

Выводы. Выявлена клиническая эффективность электрокардиостимуляции относительно когнитивных нарушений у пациентов с брадиаритмиями, в том числе с генотипом apoE(4+), которые относятся к группе высокого риска развития болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, брадиаритмии, превентивная терапия, электрокардиостимуляция.

S. M. STADNIK

Military Medical Clinical Centre of the Western Regions, Lviv

The possibility of cognitive dysfunction preventive therapy: cardiac pacemaker for patients with bradyarrhythmia

Objective — the study of the influence of permanent electro cardiac stimulation on cognitive functions of patients with bradyarrhythmia, including those depended on apoE(4+) genotype presence.

Methods and subjects. In the clinical study included 47 patients (mean age 72.8 ± 6.2 years), who were separated into 2 therapeutic groups: the 1st group consisted of 32 patients with bradyarrhythmia, who underwent implantation of a permanent electro cardiac stimulation; the 2nd group — 15 patients with bradyarrhythmia, with only medical therapy as a treatment. All patients at the beginning of therapy were performed neuropsychological tests to evaluate cognitive functions. In addition, we determined the state of cognitive functions, depending on the apoE(4+) genotype. Following 1 and 6 months we repeated the examination and assessment of cognitive functions.

Results. Evaluation of the pacing effectiveness according to CGI scale demonstrated that in the studied group of patients positive effect was observed in 68.7% of patients. Before the expiration of the six-month observation significant improvement (compared to rating before the start of the electro cardiac stimulation) was established for 7 of the 9 rating scales and tests: MMSE, a Battery of frontal dysfunction, Boston naming test, 2 tests from the scale of the Mattis dementia («Memory» and «Sound association»), a test of delayed recall of 10 words and a test of drawing of hours. In addition, it was found that the clinical effect of electro cardiac stimulation was higher in patients having apoE(4+) genotype.

Conclusions. Electro cardiac stimulation has shown its clinical efficacy in relation to cognitive disorders in patients with bradyarrhythmia, including those with genotype in apoE(4+), who are in the group of high risk of Alzheimer's disease development.

Key words: cognitive disorder, bradyarrhythmia, preventive therapy, electro cardiac stimulation.



С. О. МЕДВЕДКОВА

Запорізький державний медичний університет

Функціональні наслідки у хворих у ранній відновний період мозкового ішемічного півкульового інсульту залежно від вмісту серотоніну та мелатоніну в крові

Мета — оптимізувати діагностичні заходи у хворих з мозковим ішемічним півкульовим інсультом (МІПІ) шляхом розробки критеріїв прогнозування функціонального наслідку в ранній відновний період захворювання на підставі визначення рівня серотоніну в плазмі крові та концентрації мелатоніну в сироватці крові.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження 77 хворих (середній вік — $57,9 \pm 0,9$) року) в ранній відновний період МІПІ з використанням шкали NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), індексу Бартел, модифікованої шкали Ренкіна на 10, 30, 90 і 180-ту добу захворювання, з візуалізацією церебральних структур методом комп'ютерної томографії, визначення концентрації мелатоніну в сироватці крові та рівня серотоніну в плазмі крові на 10-ту і 30-ту добу захворювання, а також з розрахунком відношення рівня мелатоніну до рівня серотоніну (ВМС).

Результати. За даними порівняльного ROC-аналізу встановлено, що найінформативнішими параметрами для прогнозування неповного відновлення функціонального самообслуговування (індекс Бартел < 100 балів) на 180-ту добу МІПІ є такі: рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу ($AUC = 0,78$, $p < 0,05$), динаміка рівня серотоніну на 10—30-ту добу ($AUC = 0,76$, $p < 0,05$), значення ВМС на 30-ту добу ($AUC = 0,73$, $p < 0,05$), динаміка ВМС на 10—30-ту добу ($AUC = 0,67$, $p < 0,05$), динаміка рівня мелатоніну на 10—30-ту добу ($AUC = 0,66$, $p < 0,05$) та концентрація мелатоніну в сироватці крові на 30-ту добу ($AUC = 0,64$, $p < 0,05$).

Висновки. Рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу $\leq 0,2$ мкмоль/л — прогностичний критерій неповного відновлення функціонального самообслуговування на 180-ту добу МІПІ (чутливість — 80,0%, специфічність — 75,0%). Предиктори неповного відновлення функціонального самообслуговування на 180-ту добу МІПІ — сироваткова концентрація мелатоніну на 30-ту добу $\leq 33,02$ пг/мл (чутливість — 60,0%, специфічність — 76,3%) та значення ВМС на 30-ту добу $> 183,6$ (чутливість — 90,0%, специфічність — 62,5%).

Ключові слова: інфаркт мозку, ранній відновний період, серотонін, мелатонін, прогноз.

Одна з важливих проблем сучасної неврології — лікування хворих на мозковий інсульт. Медико-соціальне значення проблеми зумовлено високим рівнем захворюваності, інвалідизації та смертності [4]. Післяінсультна інвалідизація посідає перше місце серед причин інвалідизації дорослого населення в більшості країн. Близько 80% осіб, які перенесли мозковий інсульт, залишаються інвалідами, з них 25% потребують сто-

роннього догляду [6]. Один із шляхів поліпшення функціонального наслідку у хворих з мозковим інсультом — диференційоване визначення оптимальної структури та обсягу лікувально-реабілітаційних заходів на підставі індивідуального функціонального прогнозу [8].

У клінічних та експериментальних дослідженнях останніх років доведено роль серотоніну [1, 2] і мелатоніну [3, 5, 7] в патогенезі гострої фокальної церебральної ішемії, що дає підставу припустити можливість використання зазначених гуморальних

© С. О. Медведкова, 2017

маркерів для прогнозування функціонального наслідку мозкового ішемічного інсульту.

Мета роботи — оптимізувати діагностичні заходи у хворих з мозковим ішемічним півкульовим інсультом шляхом розробки критеріїв прогнозування функціонального наслідку в ранній відновний період захворювання на підставі визначення рівня серотоніну в плазмі крові та концентрації мелатоніну в сироватці крові.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження 77 хворих (55 чоловіків і 22 жінки віком від 33 до 74 років, середній вік — $(57,9 \pm 0,9)$ року) в ранній відновний період мозкового ішемічного півкульового інсульту (МІПІ). Наявність інсульту було підтверджено за даними клінічного та комп'ютерно-томографічного дослідження. Пацієнтів госпіталізовано в перші 24 год від дебюту захворювання. У дослідження не залучали пацієнтів з наявністю гострих порушень мозкового кровообігу в анамнезі, геморагічної трансформації інфаркту мозку, поєданого інсульту, двох вогнищ ураження та більше, соматичної патології в стадії декомпенсації, онкологічної патології.

У всіх хворих оцінювали рівень неврологічного дефіциту за National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), ступінь функціональної незалежності за індексом Бартел (ІБ) та інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна на 10, 30, 90 і 180-ту добу захворювання. Візуалізацію церебральних структур здійснювали з використанням комп'ютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Німеччина).

На 10-ту та 30-ту добу від дебюту МІПІ визначали концентрацію мелатоніну у сироватці крові (M_c) методом імуноферментного аналізу та серотоніну в плазмі крові (C_n) методом флуоресцентної спектрофотометрії. З огляду на те, що серотонін є метаболічним попередником мелатоніну, розраховували відношення рівня мелатоніну до рівня серотоніну (ВМС) за формулою:

$$ВМС = \frac{M_c}{C_n}$$

Для оцінки динаміки біохімічних показників виходили коефіцієнти:

$$\Delta M_{10-30} = \frac{M_c \text{ на 30-ту добу} - M_c \text{ на 10-ту добу}}{M_c \text{ на 10-ту добу}}$$

$$\Delta C_{10-30} = \frac{C_n \text{ на 30-ту добу} - C_n \text{ на 10-ту добу}}{C_n \text{ на 10-ту добу}}$$

$$\Delta ВМС_{10-30} = \frac{ВМС \text{ на 30-ту добу} - ВМС \text{ на 10-ту добу}}{ВМС \text{ на 10-ту добу}}$$

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США, серійний номер AXXR712D-833214FAN5). Описову статистику представлено у вигляді медіани і міжквартильного розмаху (Me [Q25; Q75]). Для розробки критеріїв прогнозуван-

ня використовували бінарну логістичну регресію та ROC-аналіз.

Результати та обговорення

Неповне відновлення функціонального самообслуговування (ІБ < 100 балів) на 90-ту добу захворювання зафіксовано у 21 (27,3%) хворого, на 180-ту добу — у 16 (20,8%).

За даними порівняльного ROC-аналізу (за площею під ROC-кривою — area under the curve (AUC)) встановлено, що найінформативнішими параметрами для прогнозування неповного відновлення функціонального самообслуговування (ІБ < 100 балів) на 90-ту добу МІПІ були такі: динаміка рівня серотоніну на 10—30-ту добу, динаміка ВМС на 10—30-ту добу, значення ВМС на 30-ту добу, рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу, рівень серотоніну в плазмі крові на 10-ту добу та величина ВМС на 10-ту добу, а на 180-ту добу — рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу, динаміка рівня серотоніну на 10—30-ту добу, значення ВМС на 30-ту добу, динаміка ВМС на 10—30-ту добу, динаміка рівня мелатоніну на 10—30-ту добу та концентрація мелатоніну в сироватці крові на 30-ту добу (табл. 1).

На підставі ROC-аналізу встановлено значення вказаних параметрів для прогнозування неповного відновлення функціонального самообслуговування на 90-ту та 180-ту добу МІПІ з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності (табл. 2).

Т а б л и ц я 1
Порівняльний аналіз інформативності рівня мелатоніну та серотоніну і відношення рівня мелатоніну до рівня серотоніну на 10-ту та 30-ту добу мозкового ішемічного інсульту для прогнозування неповного відновлення функціонального самообслуговування (індекс Бартел < 100 балів) на 90-ту і 180-ту добу захворювання

| Показник | Кінцева точка, AUC | |
|-------------------------------|--------------------|-------------|
| | 90-та доба | 180-та доба |
| C_n на 10-ту добу, мкмоль/л | 0,66* | 0,40 |
| M_c на 10-ту добу, пг/мл | 0,46 | 0,49 |
| ВМС на 10-ту добу | 0,65* | 0,44 |
| C_n на 30-ту добу, мкмоль/л | 0,72* | 0,78* |
| M_c на 30-ту добу, пг/мл | 0,56 | 0,64* |
| ВМС на 30-ту добу | 0,76* | 0,73* |
| ΔC_{10-30} | 0,82* | 0,76* |
| ΔM_{10-30} | 0,53 | 0,66* |
| $\Delta ВМС_{10-30}$ | 0,78* | 0,67* |

* Статистично значуща різниця зі значенням AUC=0,5 ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Критерії прогнозування неповного відновлення функціонального самообслуговування (індекс Бартел < 100 балів) на 90-ту та 180-ту добу мозкового ішемічного інсульту

| Критерій | Чутливість, % | Специфічність, % |
|---|---------------|------------------|
| На 90-ту добу | | |
| $\Delta C_{10-30} \leq -0,13$ | 85,7 | 74,3 |
| $\Delta BMC_{10-30} > 0,7$ | 71,4 | 85,7 |
| ВМС на 30-ту добу > 173,8 | 92,9 | 61,1 |
| C_n на 30-ту добу $\leq 0,2$ мкмоль/л | 64,3 | 75,0 |
| C_n на 10-ту добу > 0,25 мкмоль/л | 66,7 | 67,4 |
| ВМС на 10-ту добу < 96,6 | 60,0 | 78,6 |
| На 180-ту добу | | |
| C_n на 30-ту добу $\leq 0,2$ мкмоль/л | 80,0 | 75,0 |
| $\Delta C_{10-30} \leq -0,14$ | 80,0 | 71,8 |
| ВМС на 30-ту добу > 183,6 | 90,0 | 62,5 |
| $\Delta BMC_{10-30} > 0,95$ | 60,0 | 79,5 |
| $\Delta M_{10-30} \leq 0,38$ | 86,7 | 49,2 |
| M_c на 30-ту добу $\leq 33,02$ пг/мл | 60,0 | 76,3 |

Таким чином, предикторами неповного відновлення функціонального самообслуговування на 180-ту добу МІПІ є: рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу $\leq 0,2$ мкмоль/л, негативна динаміка

Конфлікту інтересів немає.

рівня серотоніну на 10—30-ту добу ($\Delta C_{10-30} \leq -0,14$), величина ВМС на 30-ту добу > 183,6, збільшення величини ВМС на 30-ту добу ($\Delta BMC_{10-30} > 0,95$), приріст концентрації мелатоніну в сироватці крові менше ніж на 38 %, концентрація мелатоніну в сироватці крові на 30-ту добу $\leq 33,02$ пг/мл.

Висновки

Рівень серотоніну в плазмі крові на 30-ту добу $\leq 0,2$ мкмоль/л — прогностичний критерій неповного відновлення функціонального самообслуговування (індекс Бартел < 100 балів) на 180-ту добу мозкового ішемічного півкульного інсульту (AUC = 0,78, $p < 0,05$; чутливість — 80,0 %, специфічність — 75,0 %).

Предикторами неповного відновлення функціонального самообслуговування (індекс Бартел < 100 балів) на 180-ту добу мозкового ішемічного півкульного інсульту є концентрація мелатоніну в сироватці крові на 30-ту добу $\leq 33,02$ пг/мл (AUC = 0,64, $p < 0,05$; чутливість — 60,0 %, специфічність — 76,3 %) та значення відношення рівня мелатоніну до рівня серотоніну на 30-ту добу > 183,6 (AUC = 0,73, $p < 0,05$; чутливість — 90,0 %, специфічність — 62,5 %).

Перспективою подальших наукових досліджень є розробка диференційованого підходу до призначення лікувально-реабілітаційних заходів у пацієнтів з мозковим ішемічним півкульним інсультом з урахуванням індивідуального прогнозу функціонального наслідку в ранній відновний період захворювання на підставі визначення концентрації мелатоніну в сироватці крові та рівня серотоніну в плазмі крові.

Література

1. Статинова Е. А., Омельченко Р. Я., Медведь А. Б. и др. Влияние серотонина на патогенез цереброваскулярных заболеваний // Наук. журн. МОЗ України. — 2014. — № 2 (6). — С. 129—134.
2. Шилонова И. В. Серотонинтранспортная гуморальная система в остром периоде полушарного ишемического инсульта: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Пермь, 2013. — 24 с.
3. Alonso-Alconada D., Alvarez A., Lacalle J. et al. Histological study of the protective effect of melatonin on neural cells after neonatal hypoxia-ischemia // Histol. Histopathol. — 2012. — Vol. 27. — P. 771—783.
4. Cabral N. L., Muller M., Franco S. C. et al. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Joinville stroke registry // BMC Neurol. — 2015. — Vol. 15. — P. 70.
5. Kilic U., Yilmaz B., Reiter R. J. et al. Effects of memantine and melatonin on signal transduction pathways vascular leakage and brain injury after focal cerebral ischemia in mice // Neurosci. — 2013. — Vol. 237. — P. 268—276.
6. Rangaraju S., Frankel M., Jovin T. G. et al. Prognostic value of the 24-hour neurological examination in anterior circulation ischemic stroke: A post hoc analysis of two randomized controlled stroke trials // Interv. Neurol. — 2016. — Vol. 4. — P. 120—129.
7. Ritzenthaler T., Lhommeau I., Douillard S. et al. Dynamics of oxidative stress and urinary excretion of melatonin and its metabolites during acute ischemic stroke // Neurosci Lett. — 2013. — N 7. — P. 1—4.
8. Saposnik G., Cote R., Mamdani M. et al. JURaSSiC: accuracy of clinician vs risk score prediction of ischemic stroke outcomes // Neurol. — 2013. — Vol. 81. — P. 448—455.

С. А. МЕДВЕДКОВА

Запорожский государственный медицинский университет

Функциональные исходы у больных в ранний восстановительный период мозгового ишемического полушарного инсульта в зависимости от содержания серотонина и мелатонина в крови

Цель — оптимизировать диагностические мероприятия у больных с мозговым ишемическим полушарным инсультом (МИПИ) путем разработки критериев прогнозирования функционального исхода в ранний восстановительный период заболевания на основании определения уровня серотонина в плазме крови и сывороточной концентрации мелатонина.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-параклиническое исследование 77 больных (средний возраст — $57,9 \pm 0,9$ года) в ранний восстановительный период МИПИ с использованием шкалы NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), индекса Бартел, модифицированной шкалы Рэнкина на 10, 30, 90 и 180-е сутки заболевания, с визуализацией церебральных структур методом компьютерной томографии, определением концентрации мелатонина в сыворотке крови и уровня серотонина в плазме крови на 10-е и 30-е сутки заболевания, а также с расчетом отношения уровня мелатонина к уровню серотонина (ОМС).

Результаты. По результатам сравнительного ROC-анализа установлено, что наиболее информативными параметрами для прогнозирования неполного восстановления функционального самообслуживания (индекс Бартел < 100 баллов) на 180-е сутки МИПИ являются следующие: уровень серотонина в плазме крови на 30-е сутки ($AUC = 0,78$, $p < 0,05$), динамика уровня серотонина на 10—30-е сутки ($AUC = 0,76$, $p < 0,05$), значение ОМС на 30-е сутки ($AUC = 0,73$, $p < 0,05$), динамика ОМС на 10—30-е сутки ($AUC = 0,67$, $p < 0,05$), динамика уровня мелатонина на 10—30-е сутки ($AUC = 0,66$, $p < 0,05$) и концентрация мелатонина в сыворотке крови на 30-е сутки заболевания ($AUC = 0,64$, $p < 0,05$).

Выводы. Уровень серотонина в плазме крови на 30-е сутки $\leq 0,2$ мкмоль/л — прогностический критерий неполного восстановления функционального самообслуживания на 180-е сутки МИПИ (чувствительность — 80,0%, специфичность — 75,0%). Предикторы неполного восстановления функционального самообслуживания 180-е сутки МИПИ — концентрация мелатонина в сыворотке крови на 30-е сутки $\leq 33,02$ пг/мл (чувствительность — 60,0%, специфичность — 76,3%) и значение ОМС на 30-е сутки $> 183,6$ (чувствительность — 90,0%, специфичность — 62,5%).

Ключевые слова: инфаркт мозга, ранний восстановительный период, серотонин, мелатонин, прогноз.

S. O. MEDVEDKOVA

Zaporizhzhia State Medical University

Functional outcomes in patients in early recovery period of ischemic hemispheric stroke depending on serotonin and melatonin blood levels

Objective — optimization of diagnostic management among the patients with cerebral ischemic hemispheric stroke (CIHS) by developing criteria for prediction of the functional outcome during the early recovery period of disease on the base of determination of plasma level of serotonin and serum concentration of melatonin.

Methods and subjects. complex clinical and paraclinical investigation was done among 77 patients (the mean age of patients was 57.9 ± 0.9 years) on early recovery period of CHIS with the usage of clinical scales (National Institute of Health Stroke Scale, Barthel Index, modified Rankin Scale) on the 10th, 30th, 90th and 180th day of disease, visualization of cerebral structures by CT scan, identification of serum concentration of melatonin and the level of serotonin on the 10th, 30th day of disease, and also by the coefficient calculation of melatonin-serotonin ratio (MSR) = serum concentration of melatonin/plasma level of serotonin.

Results. on the grounds of comparative ROC-analysis it was defined that the most informative parameters for prediction of incomplete activities of daily living recovery (according to Barthel Index < 100 points) on the 180th day are: the serotonin plasma level on the 30th day ($AUC = 0.78$, $p < 0.05$), dynamics of serotonin plasma level on the 30th day ($AUC = 0.76$, $p < 0.05$), MSR on the 30th day ($AUC = 0.73$, $p < 0.05$), dynamics of MSR on the 30th day ($AUC = 0.67$, $p < 0.05$), dynamics of melatonin serum level on the 30th day ($AUC = 0.66$, $p < 0.05$) and melatonin serum concentration on the 30th day ($AUC = 0.64$, $p < 0.05$).

Conclusions. The serotonin plasma level ≤ 0.2 mcmol/l on the 30th day is the predictive criterion of incomplete activities of daily living recovery as for value according to Barthel Index < 100 points on the 180th day ($AUC = 0.78$, $p < 0.05$; sensitivity = 80.0%, specificity = 75.0%); the predictors of daily living recovery as for value according to Barthel Index < 100 points on the 180th day are the melatonin serum concentration on the 30th day ≤ 33.02 pg/ml ($AUC = 0.64$, $p < 0.05$; sensitivity = 60.0%, specificity = 76.3%) and the level of MSR > 183.6 ($AUC = 0.73$, $p < 0.05$; sensitivity = 90.0%, specificity = 62.5%).

Key words: cerebral infarction, early recovery period, serotonin, melatonin, prognosis.



К. В. АНТОНЕНКО¹, Т. І. ІЛЛЯШ¹, Л. О. ВАКУЛЕНКО²,
Н. В. КОВАЛЕНКО², Н. В. СИРОТА², Т. В. ШОПТЕНКО²

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

²Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

Особливості міастенії, поєднаної з іншими аутоімунними захворюваннями

Мета — проаналізувати демографічні та клінічні особливості пацієнтів з міастенією, поєднаною з іншими аутоімунними захворюваннями.

Матеріали і методи. Обстежено 42 пацієнтів з міастенією. Проведено клінічне обстеження, проби з навантаженням, фармакологічна проба з прозеринном, електроміографія, спіральна комп'ютерна томографія органів середостіння, виявлення антитіл до ацетилхолінових рецепторів, ультразвукове дослідження та дослідження гормональної функції щитоподібної залози, огляд ревматолога для заперечення захворювань сполучної тканини. Поєднання міастенії з іншими аутоімунними захворюваннями виявили у 9 (21,4%) пацієнтів. У них переважала патологія щитоподібної залози — дифузний токсичний зоб ($n=4$), аутоімунний тиреоїдит ($n=2$). Ревматоїдний артрит діагностовано у 2 хворих. У однієї пацієнтки міастенія поєднувалася як з патологією щитоподібної залози, так і з ревматоїдним артритом. У 33 хворих на міастенію не виявлено іншої аутоімунної патології.

Результати. При порівнянні груп пацієнтів з міастенією та міастенією, поєднаною з іншими аутоімунними захворюваннями, виявили, що хворі з поєднанням аутоімунних захворювань були молодшими за віком на момент появи перших ознак міастенії (відповідно $34,7 \pm 3,4$) та $46,1 \pm 5,8$) року, $p < 0,05$). В обох групах переважали генералізована форма міастенії та слабкість м'язів середнього ступеня тяжкості. У результаті проведеного лікування (антихолінестеразні препарати, глюкокортикоїди, тимектомія, плазмаферез) збільшилася кількість пацієнтів з легкими виявами захворювання, хоча статистично значущих відмінностей між групами не виявлено.

Висновки. Пацієнти з міастенією, поєднаною з іншою аутоімунною патологією, були молодшими за віком на момент появи перших ознак міастенії. Хворі на міастенію залежно від наявності супутнього аутоімунного захворювання не відрізнялися за тяжкістю клінічних виявів та наслідками захворювання. В усіх пацієнтів з міастенією, поєднаною із аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози, у патологічний процес залучалися окорухові м'язи.

Ключові слова: міастенія, аутоімунні захворювання, щитоподібна залоза.

Аутоімунні захворювання становлять актуальну проблему, уражаючи 5—7% населення, насамперед осіб працездатного віку. В основі їх виникнення лежить спотворена реакція власної імунної системи, коли антитіла, які виробляються в нормі для захисту організму, раптом починають взаємодіяти з власними антигенами, руйнуючи клітини та тканини, які несуть відповідні антигени [3]. Одним із таких аутоімунних захворювань є міастенія, яка характеризується блокуванням нервово-м'язових синапсів унаслідок вироблення аутоантитіл до ре-

цепторів ацетилхоліну, м'язово-специфічної тирозин-кінази, титин-білка, ріанодинових рецепторів саркоплазматичного ретикулу, потенціалзалежних кальцієвих каналів [4, 17]. Основною ознакою захворювання є патологічна стомлюваність м'язів.

Нерідко лікарі різних спеціальностей спостерігають у хворих поєднання аутоімунних захворювань, що утруднює проведення диференційної діагностики через нашарування клінічної симптоматики, а також прогноз захворювання та вибір оптимальної терапевтичної тактики. Частота асоціації генералізованої міастенії з іншими аутоімунними захворюваннями в різних популяціях пацієнтів становить від 9,4 до 22,9% [8, 11, 15].

© К. В. Антоненко, Т. І. Ілляш, Л. О. Вакуленко, Н. В. Коваленко, Н. В. Сирота, Т. В. Шоптенко, 2017

Частіше реєструють патологію щитоподібної залози (10,4—11,9 % випадків) — дифузний токсичний зоб та аутоімунний тиреоїдит [11, 14, 15], ревматичні захворювання — ревматоїдний артрит (4,2 %), системний червоний вовчак (1,4 %), синдром Шегрена (0,7 %). Навіть у педіатричній практиці трапляється поєднання генералізованої міастенії з хворобою Хашімото та поліоміозитом [16].

М. Kanazawa та співавт. (2007) детально проаналізували та порівняли хворих на міастенію, поєднану з дифузним токсичним зобом, з пацієнтами з міастенією без інших аутоімунних захворювань. Учені виявили певні особливості у хворих з патологією щитоподібної залози. Останні були молодшими у період появи в них симптомів міастенії ($35,5 \pm 4,0$) порівняно з ($49,0 \pm 1,7$) року, $p < 0,05$), у них рідше виявляли аутоантитіла до ацетилхолінових рецепторів (відповідно у 44,4 та 89,8 % випадків, $p < 0,05$), частіше спостерігали гіперплазію вилочкової залози (72,7 та 17,9 %, $p < 0,05$). Регрес симптоматики під час медикаментозної терапії не відрізнявся у групах [11]. Водночас інші автори виявили статистично значуще зменшення кількості ремісій у пацієнтів з міастенією та супутньою іншою аутоімунною патологією [8]. Аналіз клінічної картини міастенії, поєднаної з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози, виявив легший клінічний перебіг міастенії з переважним залученням окоорухових м'язів у таких хворих, меншу частоту патології загруднинної залози (гіперплазії або тимомі) і нижчий рівень антитіл до щитоподібної залози та ацетилхолінових рецепторів [14].

Нерідко лікарям важко диференціювати вияви очної форми міастенії від клініки власне ендокринної офтальмопатії. Хворі з міастенією часто скаржаться на появу птозу, псевдоптозу та диплопії, а в разі ендокринної офтальмопатії без міастенії пацієнт скаржиться на відчуття «піску», розпирання в очних яблуках, світлобоязнь, сльозотечу [2, 7]. У пацієнтів з міастенією найчастіше виявляють офтальмопарез (93 %) та диплопію (83,3 %); тоді як серед хворих з ендокринною офтальмопатією без міастенії — офтальмопарез (90 %), періорбітальний набряк (83,3 %), ін'єкцію склер (80 %), ретракцію верхньої повіки (70 %), екзофтальм (56,7 %) [2].

Установити діагноз у хворих на міастенію допомагає електроміографія (ЕМГ), яка дає змогу встановити прогресивне зниження амплітуди М-відповіді (понад 10—15 %) під час ритмічної стимуляції нерва з частотою 2—3 Гц, а також виявлення специфічних антитіл. Антитіла до рецепторів ацетилхоліну виявляють у 80—85 % пацієнтів з генералізованою формою міастенії та в половині випадків очної форми захворювання [5, 12], антитіла до м'язово-специфічної тирозинкінази — у 5—8 % хворих з генералізованою формою [9].

Мета роботи — проаналізувати демографічні та клінічні особливості пацієнтів з міастенією, поєднану з іншими аутоімунними захворюваннями.

Матеріали і методи

За період 2008—2016 рр. на базі Олександрівської клінічної лікарні м. Києва обстежено 42 пацієнтів з міастенією (24 жінки та 18 чоловіків віком від 21 до 65 років (середній вік ($36,5 \pm 4,6$) року)). Діагностика захворювання передбачала клінічне обстеження, проби з навантаженням, фармакологічну пробу з прозеринном, ЕМГ, спіральну комп'ютерну томографію органів середостіння. Антитіла до ацетилхолінових рецепторів виявлено у 19 (90,4 %) з 21 пацієнта, якому проводили це дослідження. Окрім того, всім хворим проводили ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози. У разі виявлення патології досліджували її гормональну функцію. За наявності скарг на біль у суглобах пацієнтів оглядав ревматолог для заперечення захворювань сполучної тканини.

Результати та обговорення

Поєднання міастенії з іншими аутоімунними захворюваннями виявили у 9 (21,4 %) пацієнтів. У них переважала патологія щитоподібної залози — дифузний токсичний зоб ($n = 4$), аутоімунний тиреоїдит ($n = 2$). Ревматоїдний артрит виявлено у 2 хворих. В однієї пацієнтки міастенія поєднувалася як з патологією щитоподібної залози, так і з ревматоїдним артритом. У 33 хворих на міастенію не виявлено іншої аутоімунної патології.

При порівнянні двох груп пацієнтів (з міастенією та міастенією, поєднаною з іншими аутоімунними захворюваннями) виявили, що хворі з поєднанням аутоімунних захворювань були молодшими за віком на момент появи перших ознак міастенії ($34,7 \pm 3,4$) порівняно з ($46,1 \pm 5,8$) року, $p < 0,05$). Гендерних розбіжностей між групами не зафіксували. В обох групах переважала генералізована форма міастенії — у 7 (80 %) пацієнтів з міастенією, яка поєднувалася з іншими аутоімунними захворюваннями, та у 27 (81,8 %) хворих лише на міастенію.

Тяжкість клінічних виявів міастенії оцінювали за допомогою 5-бальної шкали Американської організації з дослідження міастенії (MGFA) [10] (табл. 1).

За клінічним перебігом в обох групах до лікування переважали хворі зі слабкістю м'язів середнього ступеня тяжкості (табл. 2).

У результаті проведеного лікування (антихолінестеразні препарати, глюкокортикоїди, тимектомія, плазмаферез) збільшилася кількість пацієнтів з легкими виявами захворювання, хоча статистично значущих відмінностей між групами не виявлено (табл. 3). За період спостереження за пацієнтами (максимальний — до 7 років) кількість загострень в обох групах статистично значущо не відрізнялася.

У всіх пацієнтів з міастенією, поєднаною з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози, виявлено слабкість очних м'язів. У літературі це пояснюють двома причинами. По-перше, імунологічною перехресною реакцією тиреоїдних антитіл щодо м'язів ока [1, 13, 14]. По-друге, генетичною схильніс-

Таблиця 1

Клінічна класифікація тяжкості клінічних ознак міастенії MGFA

| Тяжкість клінічних ознак | Клінічні вияви |
|--------------------------|---|
| I | Ізольована слабкість окорухових м'язів будь-якого ступеня |
| II | Легка слабкість інших (окрім окорухових або зокрема окорухових) м'язів |
| IIa | Переважає легка слабкість м'язів тулуба або проксимальних відділів кінцівок, або того й того; також можливе помірне залучення в процес краніобульбарних м'язів |
| IIb | Переважає слабкість краніобульбарних та/або дихальних м'язів; можливе помірне залучення м'язів тулуба або проксимальних відділів кінцівок, або того й того |
| III | Слабкість середнього ступеня інших (окрім окорухових) м'язів; також може виявлятися слабкість окорухових м'язів будь-якого ступеня тяжкості |
| IIIa | Переважає середнього ступеня слабкість м'язів тулуба або проксимальних відділів кінцівок, або того й того; також можливе помірне залучення в процес краніобульбарних м'язів |
| IIIb | Переважає слабкість краніобульбарних та/або дихальних м'язів середнього ступеня; можливе помірне залучення м'язів тулуба або проксимальних відділів кінцівок, або того й того |
| IV | Значна слабкість інших (окрім окорухових) м'язів; також може виявлятися слабкість окорухових м'язів будь-якого ступеня тяжкості |
| IVa | Переважає слабкість м'язів тулуба важкого ступеня або проксимальних відділів кінцівок, або того й того; також можливе помірне залучення в процес краніобульбарних м'язів |
| IVb | Переважає слабкість краніобульбарних та/або дихальних м'язів важкого ступеня; можливе помірне залучення м'язів тулуба або проксимальних відділів кінцівок, або того й того |
| V | Кризові стани (інтубація з механічною вентиляцією або без неї, застосування зондового харчування) |

Таблиця 2

Тяжкість клінічних виявів міастенії до лікування залежно від наявності інших аутоімунних захворювань

| Тяжкість клінічних ознак | Інші аутоімунні захворювання | Без інших аутоімунних захворювань |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| I | 1 (11,1%) | 3 (9,1%) |
| II | 2 (22,2%) | 8 (24,2%) |
| IIa | 2 | 6 |
| IIb | 0 | 2 |
| III | 4 (44,5%) | 14 (42,4%) |
| IIIa | 3 | 11 |
| IIIb | 1 | 3 |
| IV | 2 (22,2%) | 7 (21,3%) |
| IVa | 1 | 5 |
| IVb | 1 | 2 |
| V | 0 | 1 (3,0%) |

Таблиця 3

Тяжкість клінічних виявів міастенії після лікування залежно від наявності інших аутоімунних захворювань

| Тяжкість клінічних ознак | Інші аутоімунні захворювання | Без інших аутоімунних захворювань |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| I | 1 (10,0%) | 3 (9,1%) |
| II | 5 (60,0%) | 21 (63,6%) |
| IIa | 3 | 15 |
| IIb | 2 | 6 |
| III | 2 (20,0%) | 6 (18,2%) |
| IIIa | 1 | 4 |
| IIIb | 1 | 2 |
| IV | 1 (10,0%) | 2 (6,1%) |
| IVa | 1 | 2 |
| IVb | 0 | 0 |
| V | 0 | 1 (3,0%) |

тю. Із гаплотипів головного комплексу гістосумісності, асоційованих із аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози та міастенією, найчастіше трапляються людські лейкоцитарні антигени В8 та DR3 за наявності обох зазначених захворювань [14, 18].

Клінічний приклад

Хвора К., 40 років, госпіталізована в неврологічне відділення Олександрівської клінічної лікарні зі скаргами на двоїння під час погляду прямо та

в обидва боки, опущення правої верхньої повіки, відчуття розпирання лівого ока, легку втомлюваність м'язів кінцівок надвечір.

Скарги вперше виникли у квітні 2014 р. Після тривалого читання почала опускатися права верхня повіка, з'явилося двоїння, яке наростало у разі напруження зору в середині дня та минало після відпочинку. З травня відчула біль у правому литковому м'язі, почала спотикатися під час ходьби. У червні оглянута ендокринологом, діагностовано дифузний

токсичний зоб II ступеня, тиреотоксикоз. Призначено Тирозол у дозі 10—20 мг/добу. З анамнезу відомо, що мати пацієнтки також хворіла на дифузний токсичний зоб. Проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку (червень 2014 р.) патологічних вогнищ не виявило. За результатами СКТ органів середостіння виявлено об'ємне утворення за груднинної залози, у зв'язку з чим проведено тимектомію. Гістологічне дослідження пухлини виявило ліпомутимусу. Хворій було призначено Калімін у дозі 60 мг 4 рази на добу. За два тижні до госпіталізації в неврологічне відділення Олександрівської клінічної лікарні пацієнтка перестала вживати препарат, тому відчула погіршення стану.

Огляд пацієнтки виявив частковий птоз правої верхньої повіки, екзофтальм лівого очного яблука, розбіжну косоокість зліва. Зіниці рівномірні, фотореакції збережені. Обсяг рухів правого очного яблука повний, лівого — обмежений в усі боки. Ослаблена конвергенція правого очного яблука, ністагму немає. Обличчя симетричне. Ковтання та фонація не порушені. Позитивний симптом Марінеску—Радовича з обох боків та ротовий рефлекс Бехтерева. Парезів кінцівок немає. Сухожильні рефлекси з рук та ніг D = S, черевні рефлекси рівномірно знижені. Патологічних стопних знаків не

виявлено. Координаторні проби виконувала задовільно. В позі Ромберга була стійкою. Тяжкість захворювання за кількісною шкалою оцінки тяжкості міастенії QMG (Quantitative myasthenia Gravis Score) (табл. 4) [6] — 8 балів.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 110 г/л, еритроцити — $3,63 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцити — $417 \cdot 10^9$ /л, гематокрит — 31,7 %, лейкоцити — $6,4 \cdot 10^9$ /л, (паличкоядерні — 3 %, сегментоядерні — 60 %, еозинофіли — 2 %, лімфоцити — 33 %, моноцити — 2 %), ШОЕ — 16 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза — 4,94 ммоль/л, креатинін — 83,8 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 11,5 ОД/л, аспартатаміно-трансфераза — 8,1 ОД/л, загальний білірубін — 15,8 мкмоль/л, кальцій — 2,54 ммоль/л, калій — 5,05 ммоль/л, натрій — 143,6 ммоль/л, креатинфосфокіназа — 173 ОД/л, тиреотропний гормон — 0,021 мкМО/мл (референтний інтервал — 0,27—4,2), тироксин вільний — 14,9 пмоль/л (референтний інтервал — 11,5—23,0), антитіла IgG до ацетилхолінових рецепторів — 56,8 нмоль/л (> 0,4 — позитивний результат).

ЕКГ: ритм синусовий правильний, вертикальне положення осі серця, переважання потенціалів лівого шлуночка.

Таблиця 4

Кількісна шкала оцінки міастенії гравіс

| Слабкість | Немає | Легка | Помірна | Тяжка |
|--|----------------------------------|---|---|--------------------------------------|
| Оцінка, бали | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Диплопія при погляді праворуч або ліворуч, с | 61 | 11—60 | 1—10 | Спонтанна |
| Птоз (при погляді вгору), с | 61 | 11—60 | 1—10 | Спонтанний |
| Лицьова мускулатура | Нормальне змикання повік | Повне, слабке змикання повік, деякий опір | Повне змикання повік без опору | Неповне змикання повік |
| Ковтання 100 мл води (1/2 чашки) | Норма | Мінімальне поперхування | Виразене поперхування або назальна регургітація | Не може ковтати (пробу не проводили) |
| Мова після рахування вголос від 1 до 50 (виникнення дизартрії) | Відсутність дизартрії після «50» | Дизартрія на числах «30—49» | Дизартрія на числах «10—29» | Дизартрія на числі «9» |
| Підйом голови (на 45° лежачи на спині), с | 120 | 30—119 | 1—29 | 0 |
| Витягування правої руки (на 90°, сидячи), с | 240 | 90—239 | 10—89 | 0—9 |
| Витягування лівої руки (на 90°, сидячи), с | 240 | 90—239 | 10—89 | 0—9 |
| Витягування правої ноги (на 90°, лежачи), с | 100 | 31—99 | 1—30 | 0 |
| Витягування лівої ноги (90°, лежачи), с | 100 | 31—99 | 1—30 | 0 |
| Життєва ємність легень, % | ≥ 80 | 65—79 | 50—64 | < 50 |
| Стискання правого кулака, кг | | | | |
| Чоловіки | ≥ 45 | 15—44 | 5—14 | 0—4 |
| Жінки | ≥ 30 | 10—29 | 5—9 | 0—4 |
| Стискання лівого кулака, кг | | | | |
| Чоловіки | ≥ 35 | 15—34 | 5—14 | 0—4 |
| Жінки | ≥ 25 | 10—24 | 5—9 | 0—4 |

Огляд ендокринолога: дифузний токсичний зоб II ступеня. Тиреотоксикоз середньої тяжкості, стадія медикаментозної субкомпенсації. Тиреотоксична офтальмопатія.

ЕМГ: при проведенні стимуляційної ЕМГ і проби з ритмічною стимуляцією реєструються ознаки генералізованої міастенії із залученням у патологічний процес м'язів-розгиначів правої стопи та пальців ноги, а також м'язів проксимальних відділів (дельтоподібних м'язів) рук.

Огляд офтальмолога: гострота зору правого ока — 1,0, лівого ока — 1,0; внутрішньоочний тиск правого ока — 19 мм рт. ст., лівого — 21 мм рт. ст. Ендокринна офтальмоміопатія, розбіжна косокість зліва.

Хворій встановлено діагноз: міастенія, генералізована форма. Дифузний токсичний зоб II ступеня. Тиреотоксикоз середнього ступеня, стадія медикаментозної субкомпенсації. Тиреотоксична офтальмопатія.

Призначено терапію: Калімін 60 мг тричі на добу, Метипред 34 мг/добу, Дексон парабульбарно, Верошпірон, калію хлорид, Тирозол відповідно до схеми, цитофлавін.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея та дизайн дослідження, інтерпретація отриманих результатів — К. А., Т. І.; збір матеріалу — К. А., Л. В., Н. К., Н. С., Т. Ш.; написання статті — К. А.; редагування тексту — Т. І.

Через два тижні від початку лікування відзначено позитивну динаміку захворювання. Значно зменшилися двоїння при погляді в боки, опущення правої повіки та випинання лівого очного яблука, збільшився обсяг рухів лівого очного яблука, перестала турбувати стомлюваність м'язів кінцівок у другій половині дня. Оцінка тяжкості захворювання за шкалою QMG зменшилася до 4 балів. Пацієнтку виписано в задовільному стані з рекомендаціями.

Висновки

Обстежені пацієнти з міастенією, поєднаною з іншою автоімунною патологією, були молодшими за віком на момент появи перших ознак міастенії, порівняно з хворими на міастенію без супутніх хвороб щитоподібної залози. Хворі залежно від наявності супутнього автоімунного захворювання не відрізнялися за тяжкістю клінічних виявів та наслідками захворювання. Гендерних розбіжностей не виявлено. Серед пацієнтів обох груп переважала генералізована форма міастенії. В усіх пацієнтів з міастенією, поєднаною із автоімунними захворюваннями щитоподібної залози, у патологічний процес залучалися окоорухові м'язи.

Література

- Генделека Г. Ф. Аутоиммунный синдром перекреста (overlap-синдром) при заболеваниях щитовидной железы // *Міжнар. ендокрин. журн.* — 2010. — № 2(26) — С. 117—128.
- Закутняя В. Н. Дифференциальная диагностика глазодвигательных нарушений у больных с эндокринной офтальмопатией, миастенией и заболеваниями щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03. — М., 2006. — 100 с.
- Пономарёв В. В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. — Минск: Беларус. навука, 2010. — 259 с.
- Санадзе А. Г. Миастения и миастенические синдромы. — М.: Литтерра, 2012. — 255 с.
- Школьник В. М., Кальбус А. И., Бараненко А. Н., Погорелов А. В. Миастения: современные подходы к диагностике и лечению // *Укр. неврол. журн.* — 2014. — № 2. — С. 12—17.
- Barohn R. J., Mcintire D., Herbelin L. et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 841. — P. 769—772.
- Chhabra S., Pruthvi B. C. Ocular myasthenia gravis in a setting of thyrotoxicosis // *Indian J. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 17. — P. 341—343.
- Christensen P. B., Jensen T. S., Tsiropoulos I. et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis // *Acta Neurol. Scand.* — 1995. — Vol. 91. — P. 193—195.
- Evoli A., Tonali P. A., Padula L. et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis // *Brain.* — 2003. — Vol. 126. — P. 2304—2311.
- Jaretzki A. III, Barohn R. J., Ernstoff R. M. et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America // *Neurol.* — 2000. — Vol. 55(1). — P. 16—23.
- Kanazawa M., Shimohata T., Tanaka K., Nishizawa M. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune disease // *Eur. J. Neurol.* — 2007. — Vol. 14. — P. 1403—1404.
- Lang B., Willcox N. Autoantibodies in neuromuscular autoimmune disorders // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 2. — P. 293—307.
- Mappouras D. G., Philippou G., Haralambous S. et al. Antibodies to acetylcholinesterase cross-reacting with thyroglobulin in myasthenia gravis and Graves' disease // *Clin. Exp. Immunol.* — 1995. — Vol. 100. — P. 336—343.
- Marino M., Ricciardi R., Pinchera A. et al. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82(2). — P. 438—443.
- Thorlacius S., Aarli J. A., Riise T. et al. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy // *Acta Neurol. Scand.* — 1989. — Vol. 80. — P. 290—295.
- Tsao C. Y., Mendell J. R., Lo W. D. Myasthenia gravis and associated autoimmune diseases in children // *J. Child. Neurol.* — 2000. — Vol. 15(11). — P. 767—769.
- Vincent A., Bowen J., Newsom-Davis J. et al. Seronegative generalized myasthenia gravis: clinical features, antibodies and their targets // *Lancet.* — Neurol. — 2003. — Vol. 2. — P. 99—106.
- Weetman A. P., McGregor A. M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding // *Endocr. Rev.* — 1994. — Vol. 15. — P. 788—830.

Е. В. АНТОНЕНКО¹, Т. И. ИЛЬЯШ¹, Л. А. ВАКУЛЕНКО²,
Н. В. КОВАЛЕНКО², Н. В. СИРОТА², Т. В. ШОПТЕНКО²

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

²Александровская клиническая больница г. Киева

Особенности миастении, сочетанной с другими аутоиммунными заболеваниями

Цель — проанализировать демографические и клинические особенности пациентов с миастенией, сочетанной с другими аутоиммунными заболеваниями.

Материалы и методы. Обследованы 42 пациента с миастенией. Проведены клиническое обследование, пробы с нагрузкой, фармакологическая проба с прозеринном, электромиография, спиральная компьютерная томография органов средостения, определение антител к ацетилхолиновым рецепторам, ультразвуковое исследование и исследование гормональной функции щитовидной железы, осмотр ревматолога для исключения заболеваний соединительной ткани. Сочетание миастении с другими аутоиммунными заболеваниями выявили у 9 (21,4%) пациентов. У них преобладала патология щитовидной железы — диффузный токсический зоб (n=4), аутоиммунный тиреоидит (n=2). Ревматоидный артрит диагностирован у 2 больных. У одной пациентки миастения сочеталась как с патологией щитовидной железы, так и с ревматоидным артритом. У 33 больных миастенией не обнаружено другой аутоиммунной патологии.

Результаты. При сравнении групп пациентов с миастенией и миастенией, сочетанной с другими аутоиммунными заболеваниями, выявили, что больные с сочетанием аутоиммунных заболеваний были моложе по возрасту на момент появления первых признаков миастении (соответственно $34,7 \pm 3,4$) и $(46,1 \pm 5,8)$ года, $p < 0,05$). В обеих группах преобладали генерализованная форма миастении и слабость мышц средней степени тяжести. В результате проведенного лечения (антихолинэстеразные препараты, глюкокортикоиды, тимэктомия, плазмаферез) увеличилось количество пациентов с легкими проявлениями заболевания, хотя статистически значимых различий между группами не выявлено.

Выводы. Пациенты с миастенией, сочетанной с другой аутоиммунной патологией, были моложе по возрасту на момент появления первых признаков миастении. Больные миастенией в зависимости от наличия сопутствующего аутоиммунного заболевания не отличались по тяжести клинических проявлений и последствиям заболевания. У всех пациентов с миастенией, сочетанной с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, в патологический процесс вовлекались глазодвигательные мышцы.

Ключевые слова: миастения, аутоиммунные заболевания, щитовидная железа.

K. V. ANTONENKO¹, T. I. ILLYASH¹, L. O. VAKULENKO²,
N. V. KOVALENKO², N. V. SYROTA², T. V. SHOPTENKO²

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

Peculiarities of myasthenia gravis, associated with other autoimmune diseases

Objective — to analyze the demographic and clinical features of patients with myasthenia gravis, associated with other autoimmune diseases.

Methods and subjects. 42 patients with myasthenia gravis were examined. Clinical examination, tests with physical activity and pharmacological tests with neostigmine, electromyography, spiral computed tomography of the mediastinum, the detection of anti-acetylcholine receptors antibodies, ultrasound and hormone study of thyroid gland, consultation of rheumatologist to exclude connective tissue disorders were carried out. Association of myasthenia gravis with other autoimmune diseases was found in 9 (21.4%) patients. In these patients thyroid gland pathology prevailed — Grave's disease (n=4), autoimmune thyroiditis (n=2). Rheumatoid arthritis was revealed in 2 patients. In one patient myasthenia gravis associated both with thyroid gland pathology, and rheumatoid arthritis. In 33 patients with myasthenia gravis other autoimmune diseases were not diagnosed.

Results. Comparison of two groups of patients (with myasthenia gravis and myasthenia gravis, associated with other autoimmune diseases) revealed that patients with combination of autoimmune diseases were younger at onset of myasthenia gravis symptoms (34.7 ± 3.4 versus 46.1 ± 5.8 years, $p < 0.05$). In both groups, generalized myasthenia gravis and moderate muscle weakness prevailed. As a result of the treatment (anticholinergic drugs, steroids, thymectomy, plasmapheresis) the number of patients with mild manifestations of the disease increased, although there were revealed no statistically significant differences between groups.

Conclusions. Patients with myasthenia gravis, associated with other autoimmune disorders were younger at onset of myasthenia gravis symptoms. Patients with myasthenia gravis with/without concomitant autoimmune disease did not differ on the severity of clinical manifestations and consequences of the disease. In all patients with myasthenia gravis, associated with autoimmune thyroid disease, oculomotor muscles were involved in the pathological process.

Key words: myasthenia gravis, autoimmune diseases, thyroid gland.



В. І. ЦИМБАЛЮК¹, В. В. МЕДВЕДЄВ², Р. Г. ВАСИЛЬЄВ^{3,4},
О. А. РИБАЧУК^{3,4}, В. І. КОЗЯВКІН⁵, Н. Г. ДРАГУНЦОВА¹

¹ ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ

² Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

³ ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ

⁴ Медична компанія «Ілау», Київ

⁵ Міжнародна клініка відновного лікування, Трускавець

Вплив імплантації Neurogel у поєднанні з ксеногенними стовбуровими клітинами нервового гребня на відновлення рухової функції задніх кінцівок щура після травми спинного мозку

Мета — дослідити вплив імплантації Neurogel у комплексі зі стовбуровими клітинами нервового гребня (СКНГ) на відновлення рухової функції задніх кінцівок щура після травми спинного мозку.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на білих безпородних щурах (вік — 5 міс, маса тіла — 250 г), яких було розподілено на три групи: 1-ша — травма спинного мозку (самці; n = 16), 2-га — травма спинного мозку + гомотопічна імплантація фрагмента Neurogel (самці; n = 20), 3-тя — травма спинного мозку + гомотопічна імплантація фрагмента Neurogel, асоційованого зі СКНГ зрілої миші (n = 12, з них 6 самців та 6 самок — підгрупи 3А та 3Б відповідно). Модель травми — лівобічний перетин половини спинного мозку на рівні Т11. Термін спостереження — 28 тиж. Оцінку показника функції задньої іпсилатеральної кінцівки (ПФ ЗІК) здійснювали за шкалою Basso—Beattie—Bresnahan.

Результати. Ксенотрансплантація СКНГ у комплексі з Neurogel чинить відтермінований ефект на відновлення рухової функції ЗІК, що виявляється раннім дебютом та подовженням тривалості другої фази збільшення ПФ ЗІК, наявністю значущого ($p < 0,05$) регресу ПФ ЗІК протягом 6—7-го місяця спостереження. У 1-й групі значуще збільшення ПФ ЗІК спостерігали протягом 3—4-го тижня, у 2-й групі — протягом 1—2-го та 5—6-го тижня, у 3-й групі — протягом 1—2, 5, 8-го тижня та 3-го місяця. У 3-й групі відзначено значуще зменшення ПФ ЗІК протягом 6—7-го місяця. Значуще збільшення ПФ ЗІК у підгрупі 3А виявляли на 2-му, 4—5-му тижнях та впродовж 3-го місяця, у підгрупі 3Б — на 2-му, 7—8-му тижні. У підгрупі 3Б протягом 5-го місяця спостерігали значуще зменшення ПФ ЗІК. На 28-й тиждень ПФ ЗІК у 1-й групі оцінено ($1,6 \pm 0,5$) бала за шкалою Basso—Beattie—Bresnahan, у 2-й групі — ($8,4 \pm 0,9$) бала, у 3-й групі — ($9,7 \pm 1,6$) бала (у підгрупі 3А — ($11,0 \pm 2,2$) бала, у підгрупі 3Б — ($8,4 \pm 2,5$) бала. Значущу різницю за ПФ ЗІК між 1-ю та 2-ю групами відзначено протягом 2—28-го тижня ($p < 0,001$), між 1-ю та 3-ю групами — протягом 1—28-го тижня ($p \leq 0,02$). Максимальну різницю між 2-ю та 3-ю групами на користь 3-ї групи зафіксовано на 24-му тижні ($p = 0,055$). Значущу різницю між підгрупою 3А та 2-ю групою виявлено на 1—2-му та 5—16-му тижні, між підгрупами 3А та 3Б — на 1—6-му тижні. Значущої різниці між підгрупою 3Б та 2-ю групою впродовж експерименту не зафіксовано, максимальні її значення були характерні для 3—4-го тижня спостереження.

Висновки. Ксенотрансплантація СКНГ за умови імплантації Neurogel у цілому змінює динаміку відновлення рухової функції паретичної кінцівки, зумовлює тенденцію до потенціювання позитивного впливу Neurogel на перебіг спінальної травми. Її ефективність значною мірою залежить від статі донора та реципієнта.

Ключові слова: травма спинного мозку, відновна нейрохірургія, тканинна нейроінженерія, штучний тканинний матрикс, стовбурові клітини нервового гребня.

© В. І. Цимбалюк, В. В. Медведєв, Р. Г. Васильєв, О. А. Рибачук,
В. І. Козявкін, Н. Г. Драгунцова, 2017

Спінальна травма — нечасте, але у більшості випадків складне ураження нервової системи, яке суттєво погіршує якість життя постраждалого та зменшує його тривалість [7, 9, 12, 17, 24]. Тяжкість перебігу, висока ймовірність інвалідизації та розвитку ускладнень неврологічного або сомато-вісцерального характеру зумовлюють значну вартість лікування та утримання спінальних хворих [21], необхідність перелаштування міської та транспортної інфраструктури у прийнятний для комфортного життя спінальних хворих спосіб. Це робить актуальним пошук ефективних засобів відновного лікування спінальної травми. Протягом останніх десятиліть дослідження, присвячені вирішенню цієї проблеми, значно активізувалися, що пов'язано з успіхами у вивченні біології стовбурових клітин, їх потенціалу у лікуванні різноманітної патології нервової системи [1, 3]. Однією з вимог до перспективного у клінічному відношенні джерела стовбурових клітин є аутологічність та доступність, тобто можливість нескладного отримання у пацієнта. У цьому плані оптимальними є стовбурові клітини нервового гребня (СКНГ, neural crest stem cells).

Під час нейроонтогенезу внаслідок змикання нервових валиків утворюється структура, яка отримала назву «нервовий гребінь». Клітини нервового гребня мігрують у товщі сомітів, формуючи елементи периферичної нервової системи та значну кількість структур типового мезенхімального походження. Наявність серед клітин нервового гребня ссавців стовбурових установлено недавно [18]. СКНГ дають початок широкому спектру клітин [10] нейрального фенотипу — нейронам та глії чутливих вузлів, більшості черепно-мозкових нервів (за винятком зорового, нюхового, ймовірно, присінково-завиткового), елементам периферійної частини смакового (за винятком сенсорних клітин [5]) і нюхового [27] аналізаторів (однак не слухового [28]), гангліям вегетативної нервової системи, шваннівським клітинам периферійних нервів тощо. Спектр клітин мезенхімального («ектомезенхімального») фенотипу та структур, які утворюються із СКНГ, охоплює [10] фібробласти периферичних нервів, кістки черепа, гладенькі міоцити артерій голови та шиї, перицити судин мозку, мозкові оболонки, одонтобласти, клітини перидонтальної зв'язки та зубного сосочка, адипоцити і клітини дерми обличчя, сполучнотканинні елементи залоз, м'язів та сухожиль голови, сполучнотканинні елементи рогівки, м'язи вийчастого тіла. Окремим типом клітин, які утворюються із СКНГ, є пігментоцити різної локалізації — меланоцити шкіри, хромафінні клітини мозкової речовини наднирників, пігментні клітини внутрішнього вуха (проміжні клітини судинної стрічки бічної стінки завитки), хромафінні клітини каротидного тіла, кальцитонін-продукувальні клітини прищип-

топодібних залоз [10]. СКНГ дають початок також нестин-позитивним стовбуровим клітинам строми кісткового мозку [15]¹.

З огляду на нейрогенний гліальний (шванноцит-продукувальний) потенціал СКНГ, їх використання у відновному лікуванні ураження спинного мозку є перспективним [20], особливо з урахуванням факту регенерації аксонів у зоні травми за периферичним типом [4, 30]. На моделях спінальної травми вивчають ефективність трансплантації СКНГ різного походження, зокрема кістково-мозкового [19] та найдоступнішого епідермального фолікулярного [11, 13, 16, 25]. Стовбурові клітини фолікулярного походження розташовані у зоні 'bulge of hair follicles' — потовщенні піхви волосяного фолікула у точці прикріплення м'яза-підіймача волосини (*musculus arrector pili*). Ефективність цього типу стовбурових клітин, особливо в асоціації з просторовими матриксами, на лацераційних моделях спінальної травми практично не вивчено.

Мета роботи — дослідити вплив імплантації Neurogel у комплексі зі стовбуровими клітинами нервового гребня на відновлення рухової функції задніх кінцівок щура після травми спинного мозку.

Матеріали і методи

Дослідження виконано з дотриманням чинних норм біоетики на білих безпородних щурах (віварії Інституту нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України та Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України) віком 5 міс з масою тіла 250 г, яких утримували у стандартних умовах. Було сформовано три експериментальні групи: «контроль» — травма спинного мозку (самці, n = 16), «нейрогель» — травма спинного мозку + гомотопічна імплантатія фрагмента Neurogel (самці, n = 20), «СКНГ+нейрогель» — травма спинного мозку + гомотопічна імплантатія фрагмента Neurogel, асоційованого із СКНГ зрілої миші-самця (n = 12). Остання група об'єднувала дві рівновеликі підгрупи: А (самці, n = 6) та Б (самки, n = 6).

Макропористий гідрогель Neurogel (полі [N-(2-гідроксипропіл)-метакриламід] — комерційний препарат, синтезований у лабораторії E. Pinet (FISO Technologies Inc., Quebec, Канада) шляхом гетерогенної полімеризації та асоціації, має пори трьох розмірів, зокрема 2—50 та 51—300 нм [30].

СКНГ отримували з експлантів потовщення піхви фолікула вібрису зрілої миші-самця лінії FVB-Cg-Tg(GFPU)5Nagy/J (трансгенні за геном зеленого білка флуорисценції). Капсулу фолікула розрізали вздовж, фолікул пересікали вище та нижче за потовщення, яке виділяли з капсули та поміщали в чашку Петрі, вкриту колагеном. Після прикріплення протягом 1 год експлантати заливали середовищем росту: α MEM (Sigma, США) з додаванням 10 %

¹ Нестин-негативні МСК строми кісткового мозку мезодермального походження, володіють остеогенними та картилягенними властивостями [14].

фетальної телячої сироватки (Sigma, США), 5 нг/мл основного фактора фібробластів (Sigma, США), 10 нг/мл епідермального фактора росту (Sigma, США), 1% розчину вітамінів MEM (Sigma, США), 1% поживної добавки B27 (Gibco, США), 2 ммоль глутаміну, 100 ОД/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину, 2,5 мкг/мл амфотерицину В. Культивування здійснювали в CO₂-інкубаторі в умовах зволоженого повітря з 5% CO₂ за температури 37 °С. Перший пасаж проводили на 10-ту добу в культуральний флакон площею 25 см², культивували до конфлюентного стану. Пасажування проводили за допомогою 0,05% розчину трипсину в 0,53 ммоль розчину Na₂EDTA (Sigma, США).

Фенотипування клітин здійснювали шляхом визначення експресії маркерів Nestin, Sca-1, CD44, CD45, CD73, CD90, CD117 з використанням моноклональних антитіл, мічених флуорохромами, згідно з рекомендаціями виробника (Becton Dickinson, США). Визначення інтенсивності проводили на лазерному проточному цитофлуориметрі-сортері BDFACS Aria (Becton Dickinson, США) за допомогою комп'ютерної програми BDFACS Diva 6.1, аналізували з використанням U-тесту Манна — Уїтні.

Клітини експресували Nestin (98%), Sca-1 (97,7%), маркери клітин нервового гребня — Sox10 та p75 (CD271), маркери мультипотентних стромальних клітин кісткового мозку — CD44 (97,7%), CD90 (99,8%), CD73 (95%), маркер клітин нервового гребня та меланобластів c-Kit (CD117; 30—45%). У культурі не виявлено значущих рівнів експресії CD45 — маркера гемопоетичних клітин.

Клітини культури досліджували на здатність до диференціювання в адипогенному та остеогенному напрямі. Адипогенне диференціювання активували шляхом культивування у середовищі DMEM з високим вмістом глюкози (4,5 г/л; Sigma, США), 5% кінської сироватки та 10% ембріональної телячої сироватки (Sigma, США), 1 мкл дексаметазону (Sigma, США), 200 мкл індометацину (Sigma, США), 500 мкл ізобутилметилксантину (Sigma, США) та 5 мкг/мл інсуліну (Sigma, США). Середовище змінювали тричі на тиждень. Тривалість диференціювання — 14 діб. Середовище для остеогенного диференціювання містило DMEM з низьким рівнем глюкози (1 г/л; Sigma, США), 10% ембріональної телячої сироватки (Sigma, США), 100 нмоль дексаметазону (Sigma, США), 10 ммоль β-гліцерофосфату (Sigma, США) та 50 мкг/мл аскорбат-2-фосфату (Sigma, США). Середовище змінювали тричі на тиждень. Тривалість диференціювання — 30 діб.

За сукупністю ознак більшість культивованих клітин відповідали фенотипу СКНГ.

Через 5 діб культивування у середовище поміщали фрагменти Neurogel об'ємом 16 мм³, культивували протягом 10 діб до моменту трансплантації. Безпосередньо перед трансплантацією фрагменти розрізали на рівновеликі частини об'ємом 2 мм³, одну з яких фіксували для імуногістохімічної вери-

фікації асоційованих клітин у товщі матриксу, решту використовували для трансплантації. За даними імуногістохімічного дослідження, СКНГ добре проникають у товщу гелю, колонізують наявні у ньому пори, виявляють ознаки активної життєдіяльності та диференціювання.

Для відтворення спінальної травми використовували уніфіковану нами модель — лівобічний перетин поперечника спинного мозку зрілого щура на рівні T11 [2]. Оперативні втручання здійснювали в умовах загального знеболювання (внутрішньоочеревинне введення суміші розчинів ксилазину (Sedazin, Biowet, Польща; 15 мг/кг) і кетаміну (Calypsol, «Гедеон Піхтер А. О.», Угорщина; 70 мг/кг)). Після виконання хірургічного доступу та ламінектомії на рівні T10 за допомогою голки стерильного інсулінового шприца здійснювали наскрізний прокол тканини спинного мозку в дорсовентральному напрямку безпосередньо ліворуч від задньої серединної судини. У сформований травматичний канал вводили браншу офтальмологічних ножиць, другою браншою охоплювали лівий півокіл спинного мозку, перетинали його у декілька прийомів, повноту перетину забезпечували проведенням кінця складених бранш зігнутого по ребру мікропінцета по внутрішній поверхні лівої частини стінки каналу хребта. У тварин групи «нейрогель» у рану спинного мозку імплантували фрагмент Neurogel об'ємом 2 мм³, у тварин групи «СКНГ+нейрогель» — фрагмент Neurogel, асоційований із ксеногенними СКНГ. У тварин усіх експериментальних груп вікно доступу в хребтовий канал вкривали фрагментом підшкірної фасції, м'які тканини та шкіру з'єднували крученими поліамідними хірургічними нитками (ум. № 1, ПАТ «Київхімволокно») у два ряди вузлових швів. Ділянку рани обробляли 5% спиртовим розчином йоду. У задню шийну ділянку підшкірно вводили розчин біциліну-5 (ПАТ «Київмедпрепарат») у дозі 150—200 тис. ОД на 1 тварину, внутрішньоочеревинно — розчин дексаметазону (KRKA, Словенія) у дозі 6 мг/кг маси тіла. Тварин протягом 2—4 год утримували в приміщенні з підвищеною температурою повітря (30 °С), далі — у клітках по 3—6 особин при середній температурі 21—24 °С.

Показник функції (ПФ) задньої іпсилатеральної щодо зони травми кінцівки (ЗІК) оцінювали за шкалою D.M. Basso, M.S. Beattie та J.C. Bresnahan (BBB) [2, 6] (діапазон значень — 0—21 бал) протягом перших 2 міс — наприкінці кожного тижня, у подальшому — наприкінці кожного місяця.

Тривалість спостереження для всіх тварин — 28 тиж. Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом передозування зазначених вище наркотичних препаратів.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програмного пакета Statistica 10.0. Для встановлення значущості відмінності середніх значень ПФ ЗІК між групами використовували U-тест

Манна — Уїтні. Результати оцінки значущості представлено у вигляді значень показника p . Значущість змін середніх значень ПФ ЗІК у групах упродовж експерименту оцінювали за Уїллкоксоном та виражали у вигляді значень показника p .

Результати та обговорення

Імплантація Neurogel на 24-й тиждень експерименту зумовила формування трьох підгруп з квазі-нормальним розподілом значень ПФ ЗІК у найбільшій з них. Імплантація Neurogel у комплексі із СКНГ не нормалізує розподіл ПФ ЗІК, призводить до формування двох рівновеликих підгруп (0—5 та 10—16 балів за шкалою BVB; рис. 1), які збігаються з підгрупами А та Б.

Протягом експерименту спостерігали двохфазну динаміку значень ПФ ЗІК, усереднених по групі «контроль» (рис. 2): 1-ша фаза — збільшення до $(1,7 \pm 0,5)$ бала за шкалою BVB, значуще впродовж 3-го тижня ($p < 0,01$), рівновеликий незначущий регрес протягом 5—8-го тижня, 2-га фаза — по-

вторне збільшення протягом 12—16-го тижня ($p < 0,05$ при досягненні однакових значень на 8-му і 16-му тижні) та стабілізація. На 28-й тиждень експерименту ПФ ЗІК оцінено $(1,6 \pm 0,5)$ бала за шкалою BVB, що під час локомоції експериментальної тварини по горизонтальній поверхні відповідає наявності поширених рухів в одному суглобі ЗІК та слабких рухів у іншому [2, 6].

Двофазність динаміки ПФ ЗІК характерна також для групи «нейрогель» (див. рис. 2): 1-ша фаза — значуще ($p \leq 0,001$) збільшення протягом 1—3-го тижня, часткове нівелювання до кінця 5-го тижня ($p > 0,05$), 2-га фаза — повторне збільшення протягом 6—12-го тижня (значуще протягом 7—8-го тижня, $p < 0,05$), стабілізація, починаючи з 16-го тижня. На 28-й тиждень експерименту ПФ ЗІК оцінено $(8,4 \pm 0,9)$ бала за шкалою BVB, що в умовах локомоції тварини по горизонтальній поверхні відповідає наявності крокових синергій ЗІК підшовою вниз без підтримування маси тіла [2, 6].

У групі «нейрогель + СКНГ» зазначена двофазна динаміка була доповнена фазою прикінцевого регресу. Протягом 1—2-го тижня спостерігали швидке значуще ($p \leq 0,002$) збільшення ПФ ЗІК до $(6,6 \pm 1,0)$ бала за шкалою BVB, протягом 3—4-го тижня — відсутність змін ПФ ЗІК, протягом 5-го, 8-го тижня і 3-го місяця — значуще ($p < 0,05$) збільшення ПФ ЗІК з екстремумом на 12-му тижні ($(10,5 \pm 1,4)$ бала), впродовж 6—7-го місяця — значуще ($p = 0,043$) зменшення ПФ ЗІК до $(9,7 \pm 1,6)$ бала, що в умовах локомоції тварини по горизонтальній поверхні відповідає наявності поодиноких моментів підтримання маси тіла, постановки стопи підшовою вниз на тлі відсутності координації крокового ритму передніх і задніх кінцівок [2, 6].

Значущу відмінність за ПФ ЗІК між групами «нейрогель» та «контроль» відзначено протягом 2—28-го тижня ($p \leq 0,0001$), між групами «нейрогель + СКНГ» та «контроль» — протягом 1—28-го тижня ($p \leq 0,02$). Максимальну відмінність між групами «нейрогель +

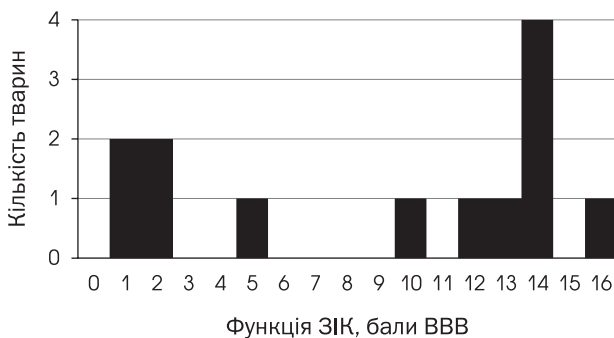


Рис. 1. Розподіл значень показника функції задньої іпсилатеральної кінцівки у групі «нейрогель + СКНГ» на 28-й тиждень спостереження (у випадку реєстрації дробового значення ПФ ЗІК кількість тварин, що припадає на два найближчі цілі значення, збільшували на одиницю)

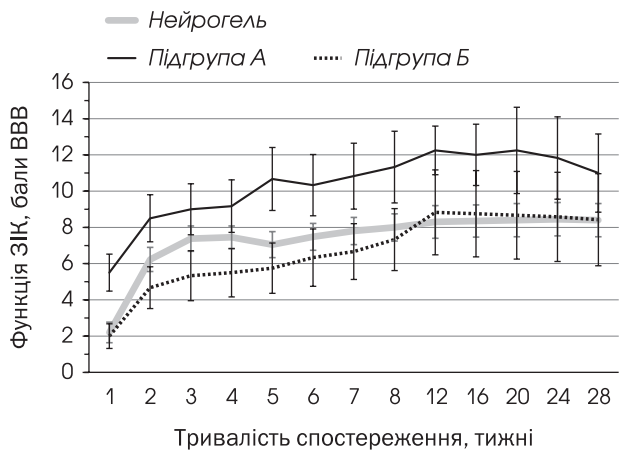
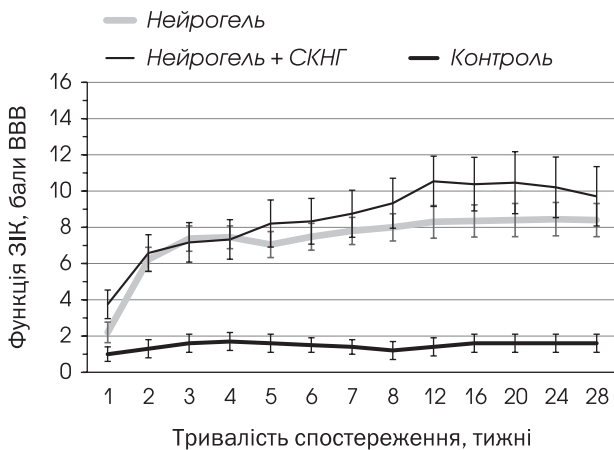


Рис. 2. Динаміка показника функції задньої іпсилатеральної кінцівки у групах «контроль», «нейрогель», «нейрогель + стовбурові клітини нервового гребня» та підгрупах А та Б протягом періоду спостереження. Пояснення у тексті

СКНГ» та «нейрогель» спостерігали на 12-му та 16-му тижні ($p = 0,097$ і $p = 0,095$ відповідно).

Значуще збільшення ПФ ЗІК у підгрупі А виявлено на 2-му, 4—5-му тижні та впродовж 3-го місяця, у підгрупі Б — на 2-му, 7—8-му тижні, зменшення — протягом 5-го місяця. Значущу ($p < 0,05$) відмінність між підгрупою А та групою «нейрогель» зафіксовано на 1—2-му та 5—16-му тижні, між підгрупами А та Б — на 1—6-му тижні. Значущої різниці між підгрупою Б та групою «нейрогель» упродовж експерименту не виявлено, максимальні її значення характерні для 3—4-го тижня спостереження ($p = 0,13$ і $p = 0,18$ відповідно).

Будь-який клітинний нейротрансплантат, зокрема клітини мезенхімального походження, потенціює тканинне запалення у перифокальній зоні, яке характеризується нейтрофільною інвазією, залученням макрофагів та мікрогліоцитів, активацією астроцитарної глії, неоангіогенезом [8, 14, 23]. У більшості публікацій, присвячених ефективності трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин чи СКНГ при травмі спинного мозку, згадано про їх протизапальні властивості, здатність активувати антиоксидантну систему клітин перифокальної зони, чинити антиапоптотичний вплив, потенціювати спраутинг та мієлінізацію аксонів [20]. Neurogel чинить багатогранний позитивний вплив на перебіг спінальної травми (обмеження травматичної геморагії, запальних реакцій у гострий та ранній період, активація експресії білків теплового шоку [29], потенціювання регенераційного росту нервових волокон за периферійним типом [4, 30]). Отже, синергія обох засобів тканинної нейроінженерії за їх спільного застосування має патофізіологічну основу.

Багатьма дослідженнями встановлено негативний вплив різностатевості донора та реципієнта (sex-mismatched transplantation) на результативність трансплантації [22], що зумовлено наявністю кодованих генами Y- та X-хромосоми протеїнових антигенів (антигенів Y-H та X-H) — представників так званих другорядних антигенів гістосумісності (minor histocompatibility antigens, mHAs; звідси аббревіатура Y-H та X-H) [26]. Ці антигени сформовані продуктами розщеплення білків (кодованих генами статевих хромосом), презентованими молекулами

головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility complex) [22, 26]. На нашу думку, описаний імунологічний механізм є причиною практично повного нівелювання позитивного ефекту СКНГ на тлі імплантації Neurogel у відтвореному нами випадку різностатевості донора (миша-самець) та реципієнта (щури-самки підгрупи Б).

Ці та інші аспекти отриманих емпіричних даних потребують детального вивчення із залученням сучасних методів дослідження.

Висновки

Ксенотрансплантація стовбурових клітин нервового гребня у комплексі з Neurogel чинить відтермінований ефект на перебіг регенераційного процесу, що виявляється ранішим дебютом та подовженням тривалості другої фази збільшення рухової активності задньої іпсилатеральної кінцівки, а також значущим регресом показника функції задньої іпсилатеральної кінцівки протягом 6—7-го місяця спостереження.

Максимальна відмінність за показником функції задньої іпсилатеральної кінцівки між групами «нейрогель + стовбурові клітини нервового гребня» та «нейрогель», виявлена на 12-му та 16-му тижні, була незначущою ($p = 0,097$) та дорівнювала 2,24 бала за шкалою Basso — Beattie — Bresnahan.

Динаміка показника функції задньої іпсилатеральної кінцівки в підгрупі А суттєво відрізнялася від такої у групі «нейрогель» та підгрупі Б. Значущу ($p < 0,05$) відмінність між показниками підгрупи А та групи «нейрогель» виявлено на 1—2-му та 5—16-му тижні спостереження, між показниками підгруп А та Б — на 1—6-му тижнях.

Протягом перших 2 міс ефективність відновного процесу у підгрупі Б поступалася такій у групі «нейрогель», у подальшому — збігалася.

Ксенотрансплантація стовбурових клітин нервового гребня у цілому змінює динаміку відновлення рухової функції паретичної кінцівки за умови імплантації Neurogel, зумовлює тенденцію до потенціювання позитивного впливу апробованого матриксу на перебіг спінальної травми. Її ефективність значною мірою залежить від статі донора та реципієнта.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — В. Ц., В. М., В. К.; моделювання травми, імплантація Neurogel, моніторинг рухової функції, первинна обробка цифрових даних, інтерпретація отриманих результатів, написання та редагування тексту — В. М.; отримання та культивування СКНГ разом з Neurogel — Р. В., О. Р.; статистичне опрацювання даних — Н. Д.

Література

1. Цымбалюк В. І., Медведєв В. В. Нейрогенні стовбурові клітини у неврології та нейрохірургії // Журн. НАМН України. — 2011. — Том 17, № 1. — С. 76—80.
2. Цымбалюк В. І., Медведєв В. В., Семенова В. М. та ін. Модель пересічення половини поперечника спинного мозку. І. Технічні, патоморфологічні та клініко-експериментальні особливості // Укр. нейрохір. журн. — 2016. — № 2. — С. 18—27.
3. Цымбалюк В. І., Медведєв В. В. Нейрогенные стволовые клетки. — К.: Коваль, 2005. — 596 с.
4. Цымбалюк В. І., Медведєв В. В. Спинной мозг. Элегия наджды: Монография. — Вінниця: Нова книга, 2010. — 944 с.

5. Barlow L.A. Progress and renewal in gustation: new insights into taste bud development // *Development*. — 2015. — Vol. 142, N 21. — P. 3620—3629.
6. Basso D.M., Beattie M.S., Bresnahan J.C. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats // *J. Neurotrauma*. — 1995. — Vol. 12, N 1. — P. 1—21.
7. Boakye M., Leigh B.C., Skelly A.C. Quality of life in persons with spinal cord injury: comparisons with other populations // *J. Neurosurg. Spine*. — 2012. — Vol. 17. — P. 29—37.
8. Coyne T., Marcus A., Woodbury D., Black I. Marrow stromal cells transplanted to the adult brain are rejected by an inflammatory response and transfer donor labels to host neurons and glia // *Stem Cells*. — 2006. — Vol. 24, N 11. — P. 2483—2492.
9. DeVivo M.J. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications // *Spinal Cord*. — 2012. — Vol. 50, N 5. — P. 365—372.
10. Dupin E., Sommer L. Neural crest progenitors and stem cells: from early development to adulthood // *Dev. Biol.* — 2012. — Vol. 366, N 1. — P. 83—95.
11. Gericota B., Anderson J.S., Mitchell G. et al. Canine epidermal neural crest stem cells: characterization and potential as therapy candidate for a large animal model of spinal cord injury // *Stem. Cells. Transl. Med.* — 2014. — Vol. 3, N 3. — P. 334—345.
12. Geyh S., Ballert C., Sinnott A. et al. Quality of life after spinal cord injury: a comparison across six countries // *Spinal Cord*. — 2013. — Vol. 51, N 4. — P. 322—326.
13. Hu Y.F., Gourab K., Wells C. et al. Epidermal neural crest stem cell (EPI-NCSC)-mediated recovery of sensory function in a mouse model of spinal cord injury // *Stem Cell Rev. Rep.* — 2010. — Vol. 6, N 2. — P. 186—198.
14. Le Blon D., Hoornaert C., Detrez J.R. et al. Immune remodelling of stromal cell grafts in the central nervous system: therapeutic inflammation or (harmless) side-effect? // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* — 2016. — Jun. 20, [Epub ahead of print].
15. Lindsay S.L., Barnett S.C. Are nestin-positive mesenchymal stromal cells a better source of cells for CNS repair? // *Neurochem. Int.* — 2016. — Aug 3, [Epub ahead of print].
16. McMahill B.G., Spriet M., Sisó S. et al. Feasibility study of canine epidermal neural crest stem cell transplantation in the spinal cords of dogs // *Stem Cells Transl. Med.* — 2015. — Vol. 4, N 10. — P. 117—186.
17. Middleton J.W., Dayton A., Walsh J. et al. Life expectancy after spinal cord injury: a 50-year study // *Spinal Cord*. — 2012. — Vol. 50, N. 11. — P. 803—811.
18. Morrison S.J., White P.M., Zock C., Anderson D.J. Prospective identification, isolation by flow cytometry, and in vivo self-renewal of multipotent mammalian neural crest stem cells // *Cell*. — 1999. — Vol. 96, N 5. — P. 737—749.
19. Neirinckx V., Agirman G., Coste C. et al. Adult bone marrow mesenchymal and neural crest stem cells are chemoattractive and accelerate motor recovery in a mouse model of spinal cord injury // *Stem Cell Res. Ther.* — 2015. — Vol. 6, Article 211. — P. 1—15.
20. Neirinckx V., Cantinieaux D., Coste C. et al. Concise review: spinal cord injuries — how could adult mesenchymal and neural crest stem cells take up the challenge? // *Stem Cells*. — 2014. — Vol. 32, N 4. — P. 829—843.
21. Oliveri R.S., Bello S., Biering-Sørensen F. Mesenchymal stem cells improve locomotor recovery in traumatic spinal cord injury: systematic review with meta-analyses of rat models // *Neurobiol. Dis.* — 2014. — Vol. 62. — P. 338—353.
22. Popli R., Sahaf B., Nakasone H. et al. Clinical impact of H-Y alloimmunity // *Immunol. Res.* — 2014. — Vol. 58, N 2—3. — P. 249—258.
23. Praet J., Santermans E., Daans J. et al. Early inflammatory responses following cell grafting in the CNS trigger activation of the subventricular zone: a proposed model of sequential cellular events // *Cell. Transplant.* — 2015. — Vol. 24, N 8. — P. 1481—1492.
24. Pretz C.R., Kozlowski A.J., Chen Y. et al. Trajectories of life satisfaction after spinal cord injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2016. — May 27, [Epub ahead of print].
25. Sieber-Blum M. Epidermal neural crest stem cells and their use in mouse models of spinal cord injury // *Brain Res. Bull.* — 2010. — Vol. 83, N 5. — P. 189—193.
26. Spierings E. Minor histocompatibility antigens: past, present, and future // *Tissue Antigens*. — 2014. — Vol. 84, N 4. — P. 347—360.
27. Suzuki J., Osumi N. Neural crest and placode contributions to olfactory development // *Curr. Top. Dev. Biol.* — 2015. — Vol. 111. — P. 351—374.
28. Whitfield T.T. Development of the inner ear // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 2015. — Vol. 32. — P. 112—118.
29. Woerly S., Awosika O., Zhao P. et al. Expression of heat shock protein (HSP)-25 and HSP-32 in the rat spinal cord reconstructed with Neurogel // *Neurochem. Res.* — 2005. — Vol. 30, N 6—7. — P. 721—735.
30. Woerly S., Doan V.D., Sosa N. et al. Reconstruction of the transected cat spinal cord following NeuroGel implantation: axonal tracing, immunohistochemical and ultrastructural studies // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2001. — Vol. 19, N 1. — P. 63—83.

В. И. ЦЫМБАЛЮК¹, В. В. МЕДВЕДЕВ², Р. Г. ВАСИЛЬЕВ^{3,4},
О. А. РЫБАЧУК^{3,4}, В. И. КОЗЯВКИН⁵, Н. Г. ДРАГУНЦОВА¹

¹ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», Киев

²Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

³ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев

⁴Медицинская компания «Лауа», Киев

⁵Международная клиника восстановительного лечения, Трускавец

Влияние имплантации Neurogel в сочетании с ксеногенными стволовыми клетками нервного гребня на восстановление двигательной функции задних конечностей крысы после травмы спинного мозга

Цель — изучить влияние имплантации Neurogel в комплексе со стволовыми клетками нервного гребня (СКНГ) на восстановление двигательной функции задних конечностей крысы после травмы спинного мозга.

Материалы и методы. Исследование выполнено на белых беспородных крысах (возраст — 5 мес, масса тела — 250 г), которых распределили на три группы: 1-я — травма спинного мозга (самцы; n = 16); 2-я — травма спинного мозга + гомотопическая имплантация фрагмента Neurogel (самцы; n = 20); 3-я — травма спинного мозга + гомотопическая имплантация фрагмента Neurogel, ассоциированного с СКНГ зрелой мыши (n = 12, из них 6 самцов и 6 самок — подгруппы 3А и 3Б соответственно). Модель травмы — левостороннее пересечение

половины спинного мозга на уровне T11. Длительность наблюдения — 28 нед. Оценку показателя функции задней ипсилатеральной конечности (ПФ ЗИК) проведено по шкале Basso—Beattie—Bresnahan.

Результаты. Ксенотрансплантация СКНГ в комплексе с Neurogel оказывает отсроченное влияние на восстановление двигательной функции ЗИК, что проявляется ранним дебютом и удлинением второй фазы увеличения ПФ ЗИК, наличием значимого ($p < 0,05$) регресса ПФ ЗИК в течение 6—7-го месяца наблюдения. В 1-й группе значимое увеличение ПФ ЗИК наблюдали в течение 3—4-й недели, во 2-й группе — в течение 1—2-й и 5—6-й недели, в 3-й группе — в течение 1—2, 5, 8-й недели и 3-го месяца. В 3-й группе в течение 6—7-го месяца отмечено значимое уменьшение ПФ ЗИК. Значимое увеличение ПФ ЗИК в подгруппе 3А выявляли на 2-й, 4—5-й неделе и в течение 3-го месяца, в подгруппе 3Б — на 2-й, 7—8-й неделе. В подгруппе 3Б в течение 5-го месяца наблюдали значимое уменьшение ПФ ЗИК. На 28-ю неделю ПФ ЗИК в 1-й группе оценено ($1,6 \pm 0,5$) балла по шкале Basso—Beattie—Bresnahan, во 2-й группе — ($8,4 \pm 0,9$) балла, в 3-й группе — ($9,7 \pm 1,6$) балла (в подгруппе 3А — ($11,0 \pm 2,2$) балла, в подгруппе 3Б — ($8,4 \pm 2,5$) балла. Значимое отличие по ПФ ЗИК между 1-й и 2-й группами отмечали в течение 2—28-й недели ($p < 0,001$), между 1-й и 3-й группами — в течение всего периода наблюдения ($p \leq 0,02$). Максимальные различия между 2-й и 3-й группами в пользу показателя 2-й группы зафиксировали на 24-й неделе ($p = 0,055$). Значимые ($p < 0,05$) различия между подгруппой 3А и 2-й группой выявили на 1—2-й и 5—16-й неделе, между подгруппами 3А и 3Б — на 1—6-й неделе. Значимых различий между подгруппой 3Б и 2-й группой в течение эксперимента не выявлено, максимальные ее значения были характерны для 3—4-й недели наблюдения.

Выводы. Ксенотрансплантация СКНГ вместе с имплантацией Neurogel в целом изменяет динамику восстановления двигательной функции паретичной конечности, обуславливает тенденцию к потенцированию положительного влияния Neurogel на течение спинальной травмы. Ее эффективность в значительной мере зависит от пола донора и реципиента.

Ключевые слова: травма спинного мозга, восстановительная нейрохирургия, тканевая нейроинженерия, искусственный тканевой матрикс, стволовые клетки нервного гребня.

V. I. TSYMBALIUK¹, V. V. MEDVEDIEV², R. G. VASILIEV^{3,4},
O. A. RYBACHUK^{3,4}, V. I. KOZYAVKIN⁵, N. G. DRAGUNTSOVA¹

¹SI «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine», Kyiv

²O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

³SI «Institute of Genetic and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine», Kyiv

⁴Medical Company Ilaya, Kyiv

⁵International Clinic of Rehabilitation, Truskavets

The effect of Neurogel with neural crest stem cells implantation on motor function recovery after experimental spinal cord injury

Objective — to examine examine Neurogel with xenogenic neural crest stem cells (NCSC) implantation on rat's hind limb motor function recovery after experimental spinal cord injury.

Methods and subjects. Animals: outbred albino rats (5.5 months, 250 g); experimental groups: 1 — spinal cord injury only (males; $n = 16$); 2 — spinal cord injury + immediate homotopical transplantation of Neurogel (males; $n = 20$); 3 — spinal cord injury + analogous transplantation of Neurogel in association with adult mouse NCSC ($n = 12$). Group 3 consisted of male ($n = 6$) and female ($n = 6$) animals, respectively, — subgroups 3m and 3f. Model of injury was left-side spinal cord hemisection at T11; duration of observation was 28 weeks; ipsilateral hindlimb function indicator (IHL FI) determination was obtained with the Basso—Beattie—Bresnahan scale (BBB).

Results. NCSC xenotransplantation in association with Neurogel has a delayed effect on the IHL motor function recovery, that manifests by second phase of IHL FI increase early onset and prolongation, presence of significant ($p < 0,05$) IHL FI regression within 6th–7th months. In group 1 a significant IHL FI increase was observed over the 3rd–4th weeks, in a group 2 — over the 1st–2nd and 5th–6th weeks, in a group 3 — over the 1st–2nd, 5th, 8th weeks and during the 3rd month. In a group 3 a significant IHL FI decrease was observed within 6th–7th months. Significant IHL FI increase in a subgroup 3m was identified over the 2nd, 4th–5th weeks and during the 3rd month, in the subgroup 3f — over the 2nd, 7th–8th weeks. During the 5th month a significant decrease of the IHL FI in a subgroup 3f was detected. Over the 28th week the group 1 IHL FI demonstrated $1,6 \pm 0,5$ BBB points, group 2 IHL FI — $8,4 \pm 0,9$ points, group 3 IHL FI — $9,7 \pm 1,6$ points, a subgroup 3m IHL FI — $11,0 \pm 2,2$, a subgroup 3f IHL FI — $8,4 \pm 2,5$ points BBB. Significant differences between the group 2 and group 1 IHL FI was noted during a period of 2th–28th weeks ($p < 0,001$), between IHL FI of the group 1 and group 3 — during the whole observation period ($p \leq 0,02$). The maximum prevalence of group 3 IHL FI over the group 2 IHL FI was pointed over the 24th week ($p = 0,055$). Significant ($p < 0,05$) difference between IHL FI of the subgroup 3m and group 2 was found over the 1st–2nd and 5th–16th weeks, between IHL FI of the subgroup 3m and group 3f — during period of the 1st–6th weeks. Significant difference between the subgroup 3f and group 2 IHL FI was not observed, the maximum value of its difference was found over the 3rd–4th weeks.

Conclusions. NCSC xenotransplantation in association with Neurogel generally changes the paretic limb motor function recovery dynamics, conditioned a trend towards potentiation of the Neurogel positive effect on the course of the spinal cord injury; efficiency of this influence significantly depends on the sex of recipient and donor organism.

Key words: spinal cord injury, restorative neurosurgery, tissue neuroengineering, artificial tissue scaffold, neural crest stem cells.



Л. В. ПАНТЕЛЕЄНКО¹, О. А. МЯЛОВИЦЬКА¹, О. В. ЛОБАНОВ²

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

² Київська міська клінічна лікарня № 3

Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія у хворих на синдром набутого імунodefіциту (огляд літератури та власне клінічне спостереження)

Наведено огляд літератури, присвячений прогресивній мультифокальній лейкоенцефалопатії (ПМЛ) у хворих на синдром набутого імунodefіциту. Висвітлено диференційно-діагностичні критерії ПМЛ. Наведено власне клінічне спостереження хворої з ПМЛ на тлі синдрому набутого імунodefіциту.

Ключові слова: прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія, СНІД.

Прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) — демієлінізуювальне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке характеризується поширеним ураженням унаслідок інфікування олігодендроцитів JC-вірусом. Є дані про те, що у близько 4—5 % хворих на синдром набутого імунodefіциту (СНІД) розвивається ПМЛ і СНІД є основною причиною 55—85 % випадків ПМЛ [6, 12, 18]. Захворювання вперше описано в 1958 р. у хворих на лейкоз і лімфому. Імуносупресія була майже універсальною особливістю у цих випадках. Лімфопроліферативні порушення переважали як основна причина. Також описано випадки ПМЛ у реципієнтів при трансплантації органів, пацієнтів, які перебувають на протипухлинній терапії, та хворих на автоімунні захворювання або хворобу Уїппла [14, 19]. У 1959 р. Savanagh припустив, що роль імуносупресії була вирішальною і що опортуністичні віруси, ймовірно, відповідальні за розвиток ПМЛ [12]. Згодом в інфікованій олігодендроглії хворих, котрі померли від ПМЛ, було виявлено віріони, які морфологічно належали до поліомавірусів (раніше — паповавірусів). Вірус було виділено з головного мозку Джона Каннінгама (John Cun-

ningham), пацієнта з ПМЛ, чий ініціал і дали назву збуднику — JC-вірус.

Вважають, що JC-вірус потрапляє в організм людини як повітряно-крапельним шляхом, так і через шлунково-кишковий тракт із зараженою водою. Первинне інфікування відбувається асимптомно, в подальшому вірус перебуває в організмі у латентному стані. До шести років 50 % дітей мають сероконверсію, а до середнього віку від 60 до 90 % населення є інфікованим [12, 13, 20]. У пацієнтів після трансплантації нирок та у вагітних жінок JC-вірус часто виявляється у сечі, це дало підставу для припущення, що нирка є місцем латентної інфекції. Проте геном вірусу, виділеного із сечі, не завжди збігається з геномом вірусу, який виявляють у головному мозку хворих на ПМЛ. S.A. Houff та співавт. виявили JC-вірус у В-лімфоцитах кісткового мозку та селезінки. Тому припускають, що активація лімфоцитів у хворих з імунodefіцитом призводить до наявності вірусу в лімфоцитах периферичної крові. Можливо, що ВІЛ-інфіковані макрофаги в ЦНС виробляють цитокіни, які є хемотаксичними, в результаті чого лімфоцити проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до інфекції головного мозку внаслідок продуктивного розмноження JC-вірусу в олігодендроцитах.

© Л. В. Пантелеєнко, О. А. Мяловицька, О. В. Лобанов, 2017

Інфіковані олігодендроцити гинуть з вивільненням віріонів, які інфікують сусідні олігодендроцити, тому захворювання швидко поширюється. Пошкодження олігодендроцитів може призвести до демієлінізації протягом 6—7 днів [3, 7, 11].

Для реактивації вірусу потрібне виражене порушення Т-клітинного імунітету. Спричинену JC-вірусом ПМЛ описано при злоякісних захворюваннях крові (13 % випадків), після трансплантації органів (5 %), при аутоімунних захворюваннях, для лікування яких застосовують імуномодульвальну та імуносупресорну терапію (3 %) [3, 8, 9].

Типова клінічна картина ПМЛ характеризується швидким розвитком вогнищового неврологічного дефіциту внаслідок демієлінізації білої речовини півкуль. Оскільки практично будь-яка ділянка головного мозку може бути уражена при ПМЛ, клінічні вияви є різноманітними. Психічні та когнітивні порушення спостерігаються в третини—половини хворих. Також типовими клінічними виявами є центральні парези і паралічі, дефекти полів зору, порушення ходи, координації та мовні розлади. Головний біль, блювота і порушення свідомості виникають рідко, оскільки немає мас-ефекту, навіть якщо ураження зачіпає значну частину півкулі. Ригідність потиличних м'язів, лихоманка і плеоцитоз спостерігаються нечасто через відсутність запальних реакцій в ураженій ділянці. Нехарактерно також виникнення епілепсії, оскільки переважно уражається біла речовина мозку [1, 2, 17].

Множинне багатовогнищеве ураження білої речовини мозку характерне для розгорнутої стадії захворювання, тоді як на початку хвороби як клінічно, так і радіологічно, може спостерігатися невелике монофокальне вогнище. Ураження зорового нерва не є типовим для ПМЛ, дефекти полів зору зазвичай виникають унаслідок демієлінізації в ділянці зорової променистості. Залучення в патологічний процес спинного мозку описане при патоморфологічному дослідженні, але клінічні ознаки його ураження рідкісні. Периферична нервова система при ПМЛ не уражається [5, 10].

За наявності зазначених клінічних ознак дані нейровізуалізації відіграють важливу роль у встановленні діагнозу ПМЛ. На комп'ютерних томограмах (КТ) мозку в цих випадках зазвичай виявляють ділянки низької щільності в білій речовині з незначним мас-ефектом. У невеликій кількості пацієнтів спостерігається незначне периферичне підсилення сигналу.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку є значно інформативнішим методом при ПМЛ. Ураження може виникнути у будь-якій ділянці головного мозку, найчастіше є мультифокальним, можливе також монофокальне ураження. У більшості хворих ураження охоплює білу речовину лобових часток та тім'яно-потиличні ділянки. Можливе залучення у патологічний процес базальних гангліїв, зовнішньої капсули. Структури задньої черепної

ямки (мозочок та стовбур головного мозку) уражаються в 10—20 % випадків. Аномальна ділянка має сигнал низької щільності на T1- та підвищеної щільності на T2-зважених зображеннях, гомогенна за структурою з нечітко окресленими межами. Зона ураження має зубчасту форму внаслідок того, що короткі асоціативні волокна на межі сірої/білої речовини (так звані U-волокна) лишаються відносно збереженими. На МРТ-зображеннях у ділянках ураження не виявляють мас-ефекту [4, 10].

Загальний аналіз спинномозкової рідини зазвичай нормальний. При ПМЛ на тлі ВІЛ-інфекції може спостерігатися незначний лімфоцитарний плеоцитоз (до 20 клітин/мм³), у близько половини хворих виявляється підвищення вмісту білка. Такі зміни можуть виникнути у ВІЛ-інфікованих пацієнтів без ПМЛ [12]. Найважливіше значення для підтвердження діагнозу має виявлення JC-вірус-специфічних послідовностей ДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Оскільки вірусемія JC-вірусу можлива у здорових пацієнтів, слід пам'ятати, що хибнопозитивний результат ПЛР можна отримати у разі контамінації ліквора кров'ю при люмбальній пункції. Негативна ПЛР не може остаточно заперечити ПМЛ, і в деяких випадках необхідно провести біопсію мозку з ПЛР з тканиною мозку [13, 15].

Діагноз ПМЛ ґрунтується на клінічній картині наявності вогнищового неврологічного дефіциту без ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску, даних нейровізуалізації, вірусологічних досліджень і біопсії мозку. Американською академією неврології запропоновано критерії для встановлення діагнозу ПМЛ [4] (табл. 1).

Диференціальну діагностику вогнищового неврологічного дефіциту у хворого на СНІД проводять з церебральним токсоплазмозом, який зазвичай

Т а б л и ц я 1
Встановлення діагнозу «прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія» за допомогою клінічних, радіологічних та серологічних критеріїв

| Вірогідність діагнозу | Характерні клінічні ознаки | Характерні радіологічні ознаки | ПЛР на наявність JC-вірусу в лікворі |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Вірогідний | + | + | + |
| Імовірний | + | – | + |
| | – | + | + |
| Можливий | + | + | –/НВ |
| | – | – | + |
| | – | – | – |
| Не ПМЛ | + | – | – |
| | – | + | – |

НВ — не досліджували або результат невизначений, «+» — результат позитивний, «–» — результат негативний.

має коротшу історію (менш ніж 2 тиж), тоді як у разі ПМЛ його тривалість становить декілька тижнів або місяців. Зазвичай за наявності токсоплазмозу вогнищеві симптоми наявні одночасно зі зміною психічного стану, пригніченням свідомості та дезорієнтацією. Більш поширені епілептичні напади. Головний біль часто наявний при токсоплазмозі та рідко трапляється при ПМЛ.

Крім того, слід диференціювати ПМЛ від лімфоми з аналогічним анамнезом тривалістю від 2 до 8 тиж. Зміни психічного стану, судоми, пригнічення свідомості та головний біль також більш імовірні при лімфомі, ніж при ПМЛ [4, 9] (табл. 2).

Церебральний інфаркт, який виявляють на автопсії приблизно у 25% хворих на СНІД, також супроводжується виникненням вогнищевих неврологічного дефіциту, але зазвичай він має раптовий початок, і на КТ або МРТ-зображеннях головного мозку вогнище має характерні ознаки судинного процесу.

При ПМЛ наявність змін за даними МРТ з високою щільністю сигналу на T2-зваженому зображенні, які не схожі на характерні для токсоплазмозу, абсцесу або лімфоми, можна прийняти за такі при енцефаліті, спричиненому цитомегаловірусом або ВІЛ. При ВІЛ-енцефаліті малоімовірно виникнення геміпарезу, тому важливим є зіставлення клінічної картини та даних нейровізуалізації.

Прогноз для виживання після встановлення діагнозу ПМЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів несприятливий — у середньому близько 4 міс. Відомі поодинокі випадки тривалішого виживання, а у пацієнтів без СНІД перебіг ПМЛ може мати ремісивний характер, якщо імунодефіцит зменшується. Тому в більшості країн у таких пацієнтів застосовують агресивніше антиретровірусне лікування, якщо можливо [11, 16].

Клінічне спостереження

Пацієнтка П., 1961 року народження, не працює, в минулому — маляр-штукатур, мешканка

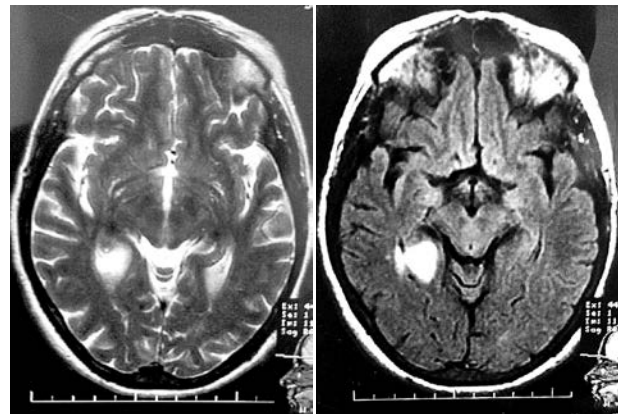


Рис. 1. МРТ головного мозку на початку захворювання

Хмельницької області. Госпіталізована в порядку швидкої допомоги у супроводі синів з діагнозом: Багатовогнищеве ураження головного мозку. Скарги при госпіталізації на сліпоту на обидва ока, помірну слабкість у верхніх кінцівках та виражену слабкість у нижніх, затримку сечі, пекучі відчуття в усьому тілі, болючість у колінних суглобах при навіть незначних рухах. Зі слів родичів, хворіє близько 8 міс, коли почав прогресивно погіршуватися зір, виникла слабкість у нижніх кінцівках, перестала контролювати сечовипускання, змінилася поведінка (стала забудькувата, частково дезорієнтована). Обстежена за місцем проживання. Проведено МРТ головного мозку (рис. 1), виявлено вогнище демієлінізації у правій скроневій частці. Встановлено діагноз: Розсіяний склероз, рецидивно-ремісивний тип перебігу, стадія загострення. Стаціонарне та амбулаторне лікування без ефекту, стан пацієнтки прогресивно погіршувався.

Неврологічний стан при госпіталізації: пацієнтка у свідомості, дезорієнтована у місті, часі та власній особистості, пам'ять на минулі та поточні події різко знижена, періодичне психомоторне збудження. Інструкції виконує після неодноразо-

Таблиця 2

Диференційні ознаки вогнищевих симптомів у хворих на прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію, нейротоксоплазмоз та первинну лімфому ЦНС на тлі СНІД

| Ознаки | ПМЛ | Токсоплазмоз | Лімфома |
|---|--------------|-----------------|-------------|
| Тривалість перебігу | Тижні/місяці | Менше ніж 2 тиж | 2—8 тиж |
| М'язова слабкість (моно-/геміплегія) | 85% | 50% | 40% |
| Розлади мови (афазія, дизартрія) | 30% | 10% | 40% |
| Зорові порушення (гомонімна геміанопсія, фотопсії, диплопія, кіркова сліпота) | 30% | 10% | Немає даних |
| Психічні та когнітивні порушення (зміни особистості, порушення пам'яті, зниження уваги) | 25% | 60% | 50% |
| Епілептичні напади | 5% | 30% | 20% |
| Головний біль | < 5% | 55% | 30% |
| Пригнічення свідомості | 1% | 5—30% | 20% |

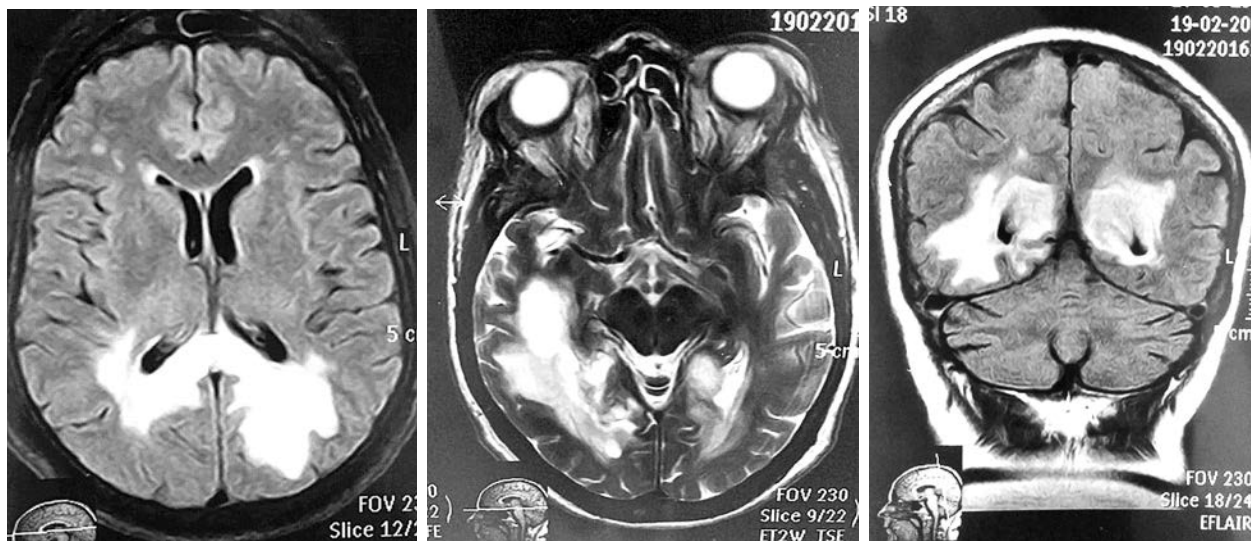


Рис. 2. Повторна МРТ головного мозку

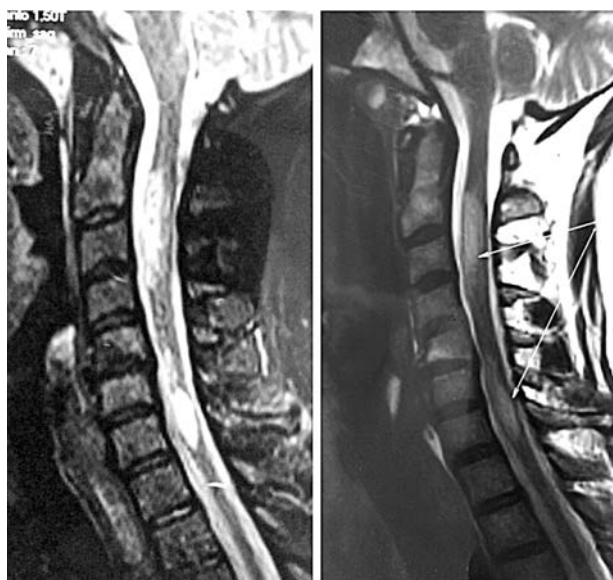


Рис. 3. МРТ шийного відділу спинного мозку

вого повторення. Зіниці D=S, фотореакції збережені. Погляд не фіксує. Обличчя симетричне, ковтання, фонація не порушені. Язик по середній лінії. Сила у верхніх кінцівках — 4 бали, у нижніх — 3 бали. Тонус у ногах підвищений за спастичним типом. Рефлекси з кінцівок підвищені, D=S. Симптом Бабінського з обох боків. Чутливу та координаторну функцію оцінити неможливо внаслідок когнітивних порушень пацієнтки. Менінгеальних знаків немає. Затримка сечі (встановлено постійний катетер).

Аналіз крові: гемоглобін — 122 г/л, еритроцити — $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $5,0 \cdot 10^9$ /л (еозинофіли — 1%, паличкоядерні нейтрофіли — 1%, сегментоядерні — 60%, лімфоцити — 27%, моноци-

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Л. П.; збір матеріалу, написання тексту — Л. П., О. Л.; опрацювання матеріалу, редагування тексту — Л. П., О. М.

ти — 11%), тромбоцити — $250 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 30 мм/год. Глюкоза крові — 5,8 ммоль/л.

Дослідження крові на ВІЛ — позитивне.

Загальне дослідження ліквору: прозорий, безбарвний, цитоз — 2—6 клітин/мкл (лімфоцити), білок — 0,99 г/л, глюкоза — 4,2 ммоль/л.

Дослідження ліквору за допомогою ПЛР на наявність вірусів герпесу 1, 2, 6-го типу, цитомегаловірусу і токсоплазми, а також на імуноглобуліни М та G до цих збудників — негативні.

На очному дні: факосклероз, гіпертонічна ангіопатія сітківки.

Психіатр: Органічне ураження головного мозку. Деменція тотального типу з епізодами психомоторного збудження.

Проведено повторну МРТ головного мозку (рис. 2), виявлено вогнища демієлінізації у валиках мозолистого тіла з поширенням в обидві потиличні та праву скроневу частки.

На МРТ-зображеннях шийного відділу спинного мозку (рис. 3) — два неоднорідних вогнища демієлінізації на рівні С2—С4 та С5—С6 шийних хребців.

Діагноз ПМЛ встановлено відповідно до критеріїв, а саме: прогресивний перебіг (протягом 8 міс), характерні клінічні ознаки (комбінація рухових порушень у вигляді центрального тетрапарезу, психічних та когнітивних змін, порушення пам'яті, зорових порушень у вигляді кіркової сліпоты), радіологічні критерії (наявність вогнищ демієлінізації у скроневих та потиличних частках, шийному відділу спинного мозку) у пацієнтки зі СНІД, але ПЛР до JC-вірусу в лікворі не визначалася з технічних причин, що робить цей діагноз імовірним.

Для подальшого лікування пацієнтку було переведено в Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України.

Література

1. Євтушенко С. К., Єфіменко О. М. Прояви ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих і стратегія подальшого спостереження // Міжнар. неврол. журн. — 2015 — № 4 (74). — С. 20—26.
2. Шмидт Т. Е. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC // Неврол. журн. — 2014. — № 4. — С. 4—10.
3. Bag A., Cure J., Chapman P. et al. JC virus infection of brain // Am. J. Neuroradiol. — 2010. — Vol. 31. — P. 1564—1576.
4. Berger J. R., Aksamit A. J. et al. PML diagnostic criteria. Consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section // Neurol. — 2013. — Vol. 80. — P. 1430—1438.
5. Bernal-Cano F., Joseph J. T., Koralnik I. J. Spinal cord lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy in an acquired immunodeficiency syndrome patient // J. Neurovirol. — 2007. — Vol. 13. — P. 474—476.
6. Bienaime A., Colson P., Moreau J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-2-infected patient // AIDS. — 2006. — Vol. 20(9). — P. 1342—1343.
7. Casado J. L., Corral I., García J. et al. Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV/AIDS patients in the current era // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2014. — Vol. 33(2). — P. 179—187.
8. Focosi D., Marco T. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: what's new? // Neuroscientist. — 2010. — Vol. 16(3). — P. 308—323.
9. Lewden C., May T., Rosenthal E. et al. Changes in causes of death among adults infected HIV between 2000 and 2005 // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2008. — Vol. 48. — P. 590—598.
10. Miller R. F., Lucas S. B., Hall-Craggs M. A. et al. Comparison of magnetic resonance imaging with neuropathological findings in the diagnosis of HIV and CMV associated CNS disease in AIDS // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1997. — Vol. 62. — P. 346—351.
11. Miralles P., Berenguer J., Lacruz C. et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after highly active antiretroviral therapy // AIDS. — 2001. — Vol. 15. — P. 1900—1902.
12. Perrons C. J., Chinn R. J. S. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy inpatients with AIDS: detection of JC virus DNA in CSF and brain // Genitourin. Med. — 1995. — Vol. 71. — P. 35—40.
13. Samorei I. W., Schmid M., Pawlita M. et al. High sensitivity detection of JC-virus DNA in postmortem brain tissue by in situ PCR // J. Neurovirol. — 2000. — Vol. 6. — P. 61—74.
14. Tan C. S., Koralnik I. J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis // Lancet Neurol. — 2010. — Vol. 9. — P. 425—437.
15. Taoufik Y., Gasnault J., Karaterki A. et al. Prognostic value of JC virus load in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy // J. Infect. Dis. — 1998. — Vol. 178(6). — P. 1816—1820.
16. Vendrely A., Bienvenu B., Gasnault J. et al. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy // Acta Neuropathol. — 2005. — Vol. 109(4). — P. 449—455.
17. Verma A. Neurological manifestations of human immunodeficiency virus infection in adults // Neurol. Clin. Practice. — 2004. — N 2. — P. 1581—1602.
18. Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy // J. Neuroimmunol. — 2011. — Vol. 231(1—2). — P. 737.
19. White M. K., Khalili K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy — revisited // J. Inf. Dis. — 2011. — Vol. 203(1). — P. 578—586.
20. Wuthrich C., Koralnik I. J. Frequent infection of cortical neurons by JC virus in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy // J. Neuropathol. Exp. Neurol. — 2012. — Vol. 71. — P. 54—65.

Л. В. ПАНТЕЛЕЕНКО¹, Е. А. МЯЛОВИЦКАЯ¹, О. В. ЛОБАНОВ²

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

²Киевская городская клиническая больница № 3

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у больных синдромом приобретенного иммунодефицита (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение)

Представлен обзор литературы, посвященный прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) у больных синдромом приобретенного иммунодефицита. Освещены дифференциально-диагностические критерии ПМЛ. Приведено собственное клиническое наблюдение больной с ПМЛ на фоне синдрома приобретенного иммунодефицита.

Ключевые слова: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, СПИД.

L. V. PANTELEIENKO¹, O. A. MIALOVYTSKA¹, O. V. LOBANOV²

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Kyiv City Clinical Hospital № 3, Kyiv

Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS patients (literature review and own clinical observation)

Article represents a review of the literature on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in AIDS patients. Differential diagnosis criteria for PML are presented. We report our own clinical observation of patients with PML and AIDS.

Key words: progressive multifocal leukoencephalopathy, AIDS.



І. М. ПОЯСНИК

Івано-Франківський національний медичний університет

Випадок центрального понтинного мієлінолізу в молодій жінки

На клінічному прикладі проаналізовано основні етіологічні причини (на тлі депресивного та імунодефіцитного стану і розладів харчування) як можливі патофізіологічні причини розвитку понтинного мієлінолізу, клінічну картину, діагностичні методи, лікування та наслідок захворювання.

Ключові слова: центральний понтинний мієліноліз, гіпонатріємія, мальнутриція.

Центральний понтинний мієліноліз (ЦПМ) — це рідкісна форма демієлінізуючого процесу в ділянці мосту мозку, яка виникає як ускладнення швидкої корекції вираженої та зазвичай хронічної гіпонатріємії будь-якої етіології. ЦПМ уперше описали у 1959 р. R. Adams та співавт. як особливу форму демієлінізуючого ураження, котра розвивається в ділянці мосту мозку при алкоголізмі та порушенні харчування (недоїданні) [5, 7].

Причинами ЦПМ часто є алкоголізм [5], хронічна печінкова недостатність, зокрема після трансплантації печінки [2], хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет [9]. Виникнення мієлінолізу описано також після видалення аденоми гіпофіза, при полідипсії, булімії, синдромі Шихана, вірусній інфекції, системному червоному вовчаку та інших формах соматичної патології, які супроводжуються порушенням водно-електролітного обміну [3]. У 2005 р. M. Shintani та співавт. повідомили про випадок ЦПМ на тлі нормальної концентрації натрію, але зі значним зниженням рівня калію [19].

Корекція гіпонатріємії, особливо швидка, може призвести до тяжких пошкоджень центральної нервової системи (ЦНС) унаслідок виникнення так званого осмотичного демієлінізуючого синдрому [4], пов'язаного з дегідратацією нейронів, яка відбувається за градієнтом осмолярності з формуванням

екстрацелюлярного набряку і демієлінізації (мієлінолізу) [1]. Найуразливішими при цьому є провідники центральної частини мосту (понтинний мієліноліз), проте вогнища демієлінізації можуть виявлятися також у ніжках мозку, зоровому горбі, мозолистому тілі та інших церебральних структурах (екстрапонтинний мієліноліз (ЕПМ)) [8]. Вентролатеральні відділи мосту залишаються інтактними. Клінічна картина мієлінолізу, яка розвивається, пов'язана з демієлінізуючим пошкодженням різних відділів ЦНС. Вона може характеризуватися пірамідними, екстрапірамідними та стовбуровими симптомами, порушеннями психіки і свідомості, гострими симптоматичними судомами [16, 20].

Клінічний перебіг ЦПМ зазвичай описують як двофазний [3, 15]. ЦПМ починається з розладів свідомості, судомних нападів, рідше — з гострих психозів та інтелектуальних порушень (пов'язаних із хронічною гіпонатріємією), потім спостерігається тимчасове поліпшення стану (пов'язане з початковим підвищенням рівня натрію), а через 2—3 дні розвивається вторинний неврологічний синдром, безпосередньо спричинений мієлінолізом. Ця пізня фаза найчастіше характеризується розвитком пара-, тетрапарезу або тетраплегії, дизартрії, атаксії, псевдобульбарного синдрому внаслідок ураження кортикоспінального та кортикобульбарного шляхів, синдромом «закритої людини», рідше — мутизмом, паркінсонізмом, дистонією та кататонією [6, 8].

© І. М. Поясник, 2017

Специфічне лікування ЦПМ не проводять, проте вказують на позитивний ефект від застосування глюкокортикоїдів у високих дозах [17].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) — найінформативніший метод діагностики ЦПМ. МРТ-дослідження виявляє гіпоінтенсивний сигнал у зонах ураження мозку (зазвичай у центральній частині мосту) в T1-режимі та гіперінтенсивний сигнал у зонах ураження мозку без ознак перифокального набряку або об'ємного впливу в T2-режимі. Типову зону ураження мосту описують як овальну зону на сагітальних зрізах, як трикутну — на аксіальних зрізах, у формі крил летючої миші — на коронарних зрізах. Покришка мосту та його венролатеральні відділи не уражаються [10, 19]. Час появи типових для ЦПМ змін при МРТ-обстеженні та клінічних симптомів може не збігатися, розрив у часі може становити до 10—14 днів [17], що обмежує використання T1- і T2-режимів МРТ для ранньої діагностики ЦПМ. Проте МРТ з дифузно-зваженим режимом є чутливішим методом щодо руху води, тому його можна застосовувати для ранньої діагностики ЦПМ та ЕПМ. Він дає змогу виявити проблеми протягом перших 24 год від початку розвитку захворювання [5, 17]. Розміри вогнища на МРТ-зображенні не корелюють із вираженістю неврологічної симптоматики [17]. Уражені ділянки візуалізуються як зони демієлінізації без запалення. Відсутність запалення відрізняє синдром осмотичної демієлінізації від інших демієлінізувальних захворювань, за яких переважає запальний компонент [11, 19]. Найчастішим місцем розташування є центральна частина мосту з поширенням до його основи. Рідко можна спостерігати поширення процесу до середнього і довгастого мозку [10, 14].

Клінічний випадок

Пацієнтка Ю., 34 роки, перебувала на стаціонарному лікуванні у відділенні диференційної діагностики та малих форм туберкульозу обласного фтизіопульмонологічного центру (ОФПЦ) з 10.11.2015 до 11.12.2015 р. Хворій установлено діагноз центрального понтинного мієлінолізу.

Госпіталізована 10.11.2015 р. у відділення диференційної діагностики ОФПЦ зі скаргами на малопродуктивний кашель слизистого характеру, біль справа по реберних дугах, підвищення температури тіла до 37,5—38,0 °С, втрату маси тіла на 15—20 кг, пітливість, головний біль, головокружіння, загальну слабкість.

Вважає себе хворою з червня 2015 р. — з часу появи пригніченого настрою, поганого апетиту, схуднення, покашлювання. Захворювання розвивалося поступово. По медичну допомогу не зверталася, не обстежувалася, лікувалася методами нетрадиційної медицини. Стан погіршився у вересні 2015 р. Перехворіла на гостру респіраторну вірусну інфекцію, стан різко погіршився, з'явилися галюцинації, затьмарення свідомості (27.10.2015 р. —

температура тіла до 39 °С), з 31.10.2015 р. — неадекватна, дезорієнтована. 02.11.2015 р. — машиною швидкої допомоги доставлена в обласну клінічну інфекційну лікарню м. Івано-Франківська, де перебувала з 02.11.2015 до 10.11.2015 р.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 77 г/л, еритроцити — $2,1 \cdot 10^{12}$ /л, кольоровий показник (КП) — 0,7, лейкоцити — $6 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 25 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли — 19 %, сегментоядерні нейтрофіли — 73 %, еозинофіли — 0 %, лімфоцити — 6 %, моноцити — 2 %.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 52,9 г/л, сечовина — 5,4 ммоль/л, аланінаміно-трансфераза — 0,37 ммоль/(г·л), аспартатаміно-трансфераза — 0,26 ммоль/(г·л), креатинін — 62 ммоль/л, гіпербілірубінемія — 98,8 ммоль/л, гіпокаліємія — 3,06 ммоль/л, гіпонатріємія — 126,3 ммоль/л, α -амілаза — 5,8, глюкоза в крові — 6,2 ммоль/л (↑).

Інфекційна панель: а НВ cor IgM (–), IgG (–), а HCV(–), Тоху IgM (–), HSV IgM (–).

Люмбальна пункція: ліквор у межах норми.

Полімеразна ланцюгова реакція: HSV, туберкульоз, цитомегаловірус, токсоплазмоз, вірус Епштейна—Барр — не виявлено.

05.11.2015 р. Реакція Вассермана — негативна.

Комп'ютерна томографія головного мозку: об'ємної патології не виявлено.

Отримувала лікування: цефтріаксон, флюконазол, Муколван, Кальдіум, йогурт, глюкозо-сольові розчини, плазма, альбумін, еритроцитарна маса.

11.11.2015 р. консультована пульмонологом ОФПЦ у зв'язку з двобічним ексудативним плевритом. Направлена в діагностичне відділення з діагнозом «Двобічний ексудативний плеврит неуточненої етіології. Легенева недостатність I—II стадії. Хронічний бронхіт. Кахексія. Хронічний холецистит. Хронічний панкреатит. Анемія середньої тяжкості».

Анамнез: спадковий та алергологічний анамнез не обтяжений. Курить 1 пачку на добу, алкоголем не зловживає. Оперована з приводу гострого апендициту 4—5 років тому. Маткова кровотеча. Часті застудні захворювання, пневмонії. Зір — 0,3/0,4 — OD/OS. Туберкульоз і венеричні захворювання заперечує. Пологи одні.

При огляді — хвора зниженого живлення. Шкірні покриви, слизові бліді, гематоми на нижніх кінцівках. Язик вологий, рожевий. Периферичні лімфовузли не пальпуються. Щитоподібна залоза не збільшена. Набряків на нижніх кінцівках немає. Перкуторно чіткий легеневиий звук, притуплений у нижніх відділах з обох боків. Дихання везикулярне, послаблене у нижніх відділах з обох боків. Голосове тремтіння послаблене справа, зліва — в нижніх відділах. Тони серця ритмічні звучні. Частота серцевих скорочень — 110 за 1 хв. Артеріальний тиск — 110/70 мм рт. ст. Живіт звичайної конфігурації, розширення підшкірних вен немає, бере участь в акті дихання. Печінка +1,5 см з-під краю

реберної дуги, чутлива. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний. Фізіологічні відправлення в нормі. Не ходить, не сидить, погано розмовляє, виражена м'язова слабкість.

Консультована неврологом ОФПЦ. Скарги на зниження зору на обидва ока, яке почалося у вересні 2015 р., «яскраві кольори звичайних кольорів», погіршення та поліпшення зору через певні періоди часу, погіршення ходи з кінця жовтня. Зі слів хворої, порушення сечовипускання немає (хвора в памперсі). У неврологічному статусі: очні щілини, зіниці D=S, рухи очних яблук у повному обсязі, ністагм відсутній. Лице симетричне, язик по середній лінії. В позі Ромберга падає, виражена дисметрія при виконанні пальце-носової проби D і S. П'ятково-колінну пробу виконує з інтенційним тремтінням D і S. Сухожилкові рефлекси D=S з верхніх кінцівок, збережені — з нижніх кінцівок. Активні рухи у верхніх кінцівках збережені, в нижніх — знижені, зниження сили в нижніх кінцівках до 1,5 бала. Симптом Бабінського (\pm) S, симптом Штрюмпеля (+) D і S. Легка дизартрія. Ходьба неможлива. Імперативні поклики до сечовипускання (при спробі наповнити сечовий міхур під час ультразвукового дослідження (УЗД) не може втримати сечу). Розладів чутливості на момент огляду немає. Червні рефлекси — відсутні. Знижена критика власного стану.

20.11.2015 р. проведено МРТ головного мозку з контрастуванням: у центральній частині моста мозку візуалізується неправильної яйцеподібної форми симетрична ділянка зміненого МР-сигналу, помірно гіпоінтенсивна у T1-режимі, гіперінтенсивна у T2- та FLAIR-режимі, із чіткими контурами, розмірами до $13 \times 9 \times 19$ мм, що відповідає ознакам демієлінізації (рис. 1, 2). Постконтрастного посилення сигналу від цієї ділянки не спостерігали. Висновок: Патологічне вогнище в мості мозку найбільш ймовірно відповідає центральному понтинному мієлінолізу.

ЕКГ, ЕхоКС, УЗД щитоподібної залози — в нормі.

УЗД плевральних синусів від 16.11.2015 р.: незначна кількість випоту в лівому плевральному синусі 2,2, справа випоту не виявлено.

УЗД органів черевної порожнини: ознаки хронічного гепатозу, хронічного холециститу, хронічного панкреатиту, сольового діатезу. Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. В правій плевральній порожнині рівень рідини 2 см, у лівій — 3 см. Ателектаз нижніх часток обох легень.

Рентгенографія органів грудної клітки: лівобічна нижньочасткова пневмонія, ускладнена ексудативним плевритом.

Загальний аналіз крові 11.11.2015 р.: гемоглобін — 75 г/л, еритроцити — $2,8 \cdot 10^{12}$ /л, КР — 0,7, лейкоцити — $3,8 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 29 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли — 8%, сегментоядерні — 68%, еозинофіли — 0%, лімфоцити — 15%, моноцити — 9%.

Коагулограма 13.11.2015 р.: протромбіновий індекс — 106,25 %, тромбіновий час — 16", фібрин у плазмі — 3,55 г/л, тромботест — IV, ретракція зсідка крові — 0,40, гематокрит — 0,28, міжнародне нормалізоване відношення — 0,93.

Результат на наявність антитіл до ВІЛ 12.11.2015 р. — негативний.

Біохімічний аналіз крові 11.11.2015 р.: загальний білок — 54,4 г/л, аланінамінотрансфераза — 0,37 мкмоль/(г·л), аспартатамінотрансфераза — 0,26 мкмоль/(г·л), сечовина — 3,7 ммоль/л, креатинін — 54,7 мкмоль/л.

16.11.2015 р.: білірубін загальний — 29,28 ммоль/л, прямий — 16,08 мкмоль/л, непрямий — 13,20 мкмоль/л.

Імунологічне дослідження крові 25.11.2015 р.: імуноглобулін А — 7 г/л, імуноглобулін М — 2 г/л, імуноглобулін G — 30 г/л, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) 3% — 23 од., ЦІК 4% — 27 од.

Біохімічний аналіз крові 16.11.2015 р.: залізо — 12,1 мкмоль/л, залізовв'язувальний фактор — 55,5 мкмоль/л, ціанкобаламін — 500 мг/пл.

Біохімічний аналіз крові 26.11.2015 р.: фолієва кислота — 4,7 н/мл, калій — 4,9 ммоль/л, натрій — 148,3 ммоль/л.

Бактеріоскопія мокротиння на кислотостійкі бактерії (КСБ) 12.11.2015 р., 13.11.2015 р.: КСБ (–).

Полімеразна ланцюгова реакція на мікобактерії туберкульозу плевральної рідини 25.11.2015 р.: не виявлено.

З огляду на зміни загального аналізу крові хвора консультована гематологом, імунологом, ревматологом.

Гематолог ОКЛ: Анемія залізодефіцитна, середнього ступеня.

Імунолог ОКЛ 25.11.2015 р.: Імунодефіцитний стан.

Імунолог ОКЛ від 08.12.2015 р.: з урахуванням результатів імунологічного обстеження (IgA, IgG \uparrow , ЦІК \uparrow), об'єктивних даних і субфебрильної температури рекомендовано для подальшої диференційної діагностики заперечити системні захворювання.

Окуліст ОКЛ: Часткова атрофія зорового нерва, вторинна дегенерація сітківки, набряк макули.

Ревматолог ОКЛ від 25.11.2015 р.: Реактивна поліартралгія.

З огляду на дані анамнезу, підгострий перебіг захворювання, результати неврологічного огляду, дані лабораторних досліджень і МРТ головного мозку хворій встановлено діагноз «Центральний понтинний мієліноліз, помірний нижній спастичний парепарез, виражений атактичний синдром зі значним порушенням функції статика і ходи, дизартрія, порушення функції тазових органів за типом імперативних покликів до сечовипускання.

Пневмонія негоспітальна, бактерійна у нижній частці лівої легені, III група. Двобічний ексудативний плеврит, парапневмонічний. Легенева недостатність I стадії.



Рис. 1. МРТ головного мозку, сагітальний зріз: у центральній частині моста мозку гіперінтенсивна ділянка у T2- та FLAIR-режимах, з чіткими контурами, розмірами до 13 × 9 × 19 мм. Постконтрастного посилення сигналу від цієї ділянки не спостерігається



Рис. 2. МРТ головного мозку, аксіальний зріз

Анемія залізодефіцитна, середнього ступеня. Імунодефіцитний стан. Часткова атрофія зорових нервів, вторинна дегенерація сітківки, набряк макули. Реактивна поліартралгія. Хронічний гепатит. Кахексія».

Пацієнтка отримувала лікування ноотропами (церебралізін), глюкокортикостероїдами (дексаметазон), вітамінотерапію (Нейрорубін), антихолінергічні препарати (Нейромідин), препарати заліза, антибіотикотерапію, ранню реабілітацію з інструктором з лікувальної фізкультури. На тлі проведеного лікування стан хворої протягом двох тижнів поступово поліпшився: відзначено позитивну невроло-

гічну динаміку — збільшилася сила в нижніх кінцівках до 4 балів, зменшилася дизартрія, зникли розлади функції тазових органів, поліпшилися рухові функції (з 5-го дня лікування — хода спастико-паретично-атактична, в подальшому значно зменшилася атаксія, пересувається без сторонньої допомоги), самостійно себе обслуговує.

Загальний аналіз крові при виписуванні: гемоглобін — 105 г/л, еритроцити — $2,95 \cdot 10^{12}$ /л, КП — 0,9, лейкоцити — $6,4 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 35 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли — 4 %, сегментоядерні — 57 %, еозинофіли — 3 %, лімфоцити — 26 %, моноцити — 10 %.

МРТ головного мозку повторно не проводили через фінансову неспроможність пацієнтки. Через 6 міс у пацієнтки не відзначали дизартрії, атаксії.

У результаті аналізу клінічного випадку встановлено ймовірну послідовність розвитку патологічного процесу в цієї пацієнтки. На тлі розвитку депресивного синдрому, втрати маси тіла, зниження імунного статусу, частих гострих респіраторних вірусних інфекцій, пізніше — пневмонії з двобічним ексудативним плевритом виникли порушення водно-електролітного балансу, не виявлені під час перебування пацієнтки в лікарні. Корекція гіпонатріємії, ймовірно, відбулася швидко, що призвело до розвитку мієлінолізу понтинної локалізації, що виявилось розвитком відповідної неврологічної симптоматики.

Лікування та профілактика

За ступенем вираження гіпонатріємія вважається легкою, якщо при проведенні біохімічного аналізу за допомогою іоноселективного електрода концентрація натрію в сироватці крові становить 130—135 ммоль/л, середньотяжкою — якщо вміст натрію 125—129 ммоль/л, тяжкою — якщо вміст натрію менше ніж 125 ммоль/л. Залежно від темпів розвитку гіпонатріємію поділяють на гостру, якщо її наявність було документально підтверджено за період менше ніж 48 год, та хронічну, якщо вона наявна як мінімум 48 годин. У тих випадках, коли встановити давність гіпонатріємії неможливо, пропонують розглядати її як хронічну, якщо це не суперечить даним анамнезу або клінічного обстеження [12].

Незалежно від характеру гіпонатріємії (гострої або хронічної) рекомендують обмежити підвищення концентрації натрію в сироватці крові до 10 ммоль/л протягом перших 24 год і додатково до 8 ммоль/л — кожні наступні 24 год до досягнення рівня 130 ммоль/л. Пропонують перевіряти вміст натрію в сироватці крові через 6 і 12 год і далі щодня, доки він не стабілізується на тлі постійної терапії. За наявності гіпокаліємії її корекція впливає на підвищення рівня натрію в крові [5, 13].

Висновки

При появі описаної симптоматики, яка виникає гостро у хворих на тлі інших тяжких захворювань

і може свідчити про розвиток ЦПМ, потрібно контролювати рівень натрію в плазмі крові. Корекцію натрію слід здійснювати повільно та обережно на підставі ретельного розрахунку дефіциту натрію, щоб звести до мінімуму метаболічний стрес і уникнути виникнення ЦПМ, який призводить до трагічного наслідку в більшості випадків. При підтвердженні діагнозу необхідно відмінити терапію, яка

Конфлікту інтересів немає.

спричинила виникнення захворювання. Лікування супутніх неспецифічних вторинних захворювань (аспіраційної пневмонії, висхідної інфекції сечових шляхів з подальшим розвитком сепсису, тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії) у хворих з тяжкими формами неврологічних порушень при діагностиці ГПМ дає змогу їм вижити і поліпшити неврологічний стан.

Література

1. Волкова Э. Ю., Бобылова М. Ю., Алиханов А. А. Центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз у подростка // Журн. неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2008. — № 2. — С. 23—26.
2. Дзядзько А. М. Центральный понтинный миелинолиз после ортотопической трансплантации печени (два случая из практики) // Вестн. трансплантол и искусственных органов. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 89—95.
3. Макаров А. Ю. Синдром центрального понтинного миелинолиза // Неврол. журн. — 2010. — № 5. — С. 89—95.
4. Стаховская Л. В., Ерохина Л. Г., Лескова Н. Н. Центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз // Журн. неврол. и психиатрии имени С. А. Корсакова. — 2000. — № 2. — С. 55—58.
5. Клинические практические рекомендации по диагностике и лечению гипонатриемии. 2014.
6. Adams R. D., Victor M., Mancall E. L. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients // Arch. Neurol. Psychiatry. — 1959. — Vol. 81. — P. 154—172.
7. Castilla-Guerra L. et al. Electrolytes disturbances and seizures // Epilepsia. — 2006. — N 47 (12). — P. 1990—1998.
8. Chua G. C. et al. MRI findings in osmotic myelinolysis // Clin. Radiol. — 2002. — N 57. — P. 800—806.
9. Hadfield M. G., Kubal W. S. Extrapontine myelinolysis of the basal ganglia without central pontine myelinolysis // Clin. Neuro-pathol. — 1996. — N 15 (2). — P. 96—100.
10. Ichikawa A. et al. Central pontine lesions observed with MRI in four diabetic patients // Intern. Med. — 2008. — Vol. 47, N 15. — P. 1425—1430.
11. Kumar S. et al. Central pontine myelinolysis, an update // Neurol. Res. — 2006. — N 28. — P. 360—366.
12. Laureno R., Karp B. I. Myelinolysis after correction of hyponatremia // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 57—62.
13. Martin R. J. Central pontine and extra-pontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2004. — N 75 (suppl. III). — P. 22—28.
14. Menakaya J. O. et al. Idiopathic central pontine myelinolysis in childhood // Dev. Med. Child Neurol. — 2001. — N 43. — P. 697—700.
15. Mochizuki H. et al. Benign type of central pontine myelinolysis in alcoholism—clinical, neuroradiological and electrophysiological findings // J. Neurol. — 2003. — N 250. — P. 1077—1083.
16. Osborn A. G. Osmotic demyelination syndrome // Diagnostic imaging brain. — Salt Lake City: Amirsys, 2004. — N 10. — P. 42—45.
17. Riggs J. E. Neurologic manifestations of fluid and electrolyte disturbances // Neurol. Clin. — 1989. — N 7 (3). — P. 509—523.
18. Ruzek K. A., Campeau N. G., Miller G. M. Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion-weighted imaging // Am. J. Neuroradiol. — 2004. — N 25. — P. 210—213.
19. Shintani M. et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis associated with type 2 diabetic patient with hypokalemia // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2005. — N 68. — P. 75—80.
20. Thompson P. D., Miller D., Gledhill R. F., Rossor M. N. Magnetic resonance imaging in central pontine myelinolysis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1989. — N 52. — P. 675—677.

И. М. ПОЯСНЫК

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Случай центрального понтинного миелинолиза у молодой женщины

На клиническом примере проанализированы основные этиологические причины (на фоне депрессивного и иммунодефицитного состояния и расстройств питания) как возможные патофизиологические причины развития понтинного миелинолиза, клиническая картина, диагностические методы, лечение и исход заболевания.

Ключевые слова: центральный понтинный миелинолиз, гипонатриемия, мальнутриция.

I. M. POYASNYK

Ivano-Frankivsk National Medical University

The case of central pontine myelinolysis in young woman

The disease pattern, diagnostic methods, treatment, outcome and basic etiological causes of a clinical case (against the background of depressive and immunodeficiency conditions and malnutrition) are analyzed. These causes are considered to be possible pathophysiological causes of pontine myelinolysis.

Key words: central pontine myelinolysis, hyponatremia, malnutrition.

Аналіз роботи неврологічної служби дорослої мережі м. Києва за 2016 рік

Характеристика профільної служби

Неврологічна служба м. Києва складається з підрозділів, які забезпечують стаціонарну та амбулаторну допомогу. Стаціонарна служба має 27 неврологічних стаціонарних відділень на 1515 ліжок. Порівняно з 2015 р. кількість ліжок зменшилася на 35: ліквідовано 5 неврологічних ліжок у лікарні радіаційного захисту і 30 — у Київському міському клінічному госпіталі ветеранів війни. Нині розгорнуто 1185 стаціонарних неврологічних ліжок: 180 реабілітаційних (у міських клінічних лікарнях № 1, 3, 8, 18, міському клінічному госпіталі ветеранів війни), 60 спеціалізованих (в Олександрівській клінічній лікарні (ОКЛ) м. Києва та міській клінічній лікарні (МКЛ) № 1) для надання допомоги хворим з гострою цереброваскулярною патологією, 40 (у МКЛ № 4) — для хворих з демієлінізуювальними захворюваннями, 90 — для ветеранів війни, 193 — у денних стаціонарах, 69 кабінетів у поліклініках і медсанчастинах, реабілітаційне відділення на 30 ліжок у санаторії «Жовтень»).

У місті працюють 553 лікарі-неврологи, з них у системі закладів міського підпорядкування — 434 особи (183 — в амбулаторних та 251 — у стаціонарних закладах). У системі закладів, які підпорядковуються МОЗ, та відомчих установах працюють 119 неврологів. У м. Києві працюють колективи кафедр неврології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця та Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, які роблять великий науковий і практичний внесок у розвиток охорони здоров'я. З міських неврологів 238 мають вищу категорію, 68 — першу, 50 — другу, 22 є лікарями-спеціалістами. Підлягають атестації 330 осіб. Неврологічна служба міста робить суттєвий внесок у надання спеціалізованої медичної допомоги населенню м. Києва та України і є однією з потужних ланок системи надання спеціалізованої допомоги.

Основні показники, які характеризують здоров'я населення за відповідними профілем

Близько 7% населення міста має неврологічні захворювання. У 2016 р. по неврологічну допомогу звернулися 207 363 хворих, що на 3389 більше, ніж у 2015 р. Уперше виявлено 51 275 хворих з різними неврологічними захворюваннями (у 2015 р. —

48 103). Поширеність неврологічних захворювань у 2016 р. становила 893,27 випадку на 10 тис. населення, захворюваність — 220,88 випадку. Відхилення поширеності неврологічних захворювань у бік збільшення порівняно з минулим роком дорівнює 1,95, захворюваності — 6,7.

У 2016 р. виявлено такі тенденції щодо захворюваності на різні нозологічні форми: збільшення кількості зареєстрованих хворих на розсіяний склероз (1752, тоді як у 2015 р. — 739, у 2014 р. — 1705, у 2013 р. — 1693), епілепсію (відповідно 1891, 1873, 1893 і 1886), захворювання периферичної нервової системи (65 219, 63 176, 65 527 і 65 177), запальні захворювання центральної нервової системи (3467, 3466 і 3539), прогресивне зменшення кількості хворих на вегетативно-судинну дистонію (99 058, 99 915, 102 177 і 101 366) та деяке зменшення чисельності пацієнтів із хворобою Паркінсона (2384, 2500, 2618 і 2604). Традиційно, найбільша частка серед нервових захворювань припадає на цереброваскулярні (71,3%). Таких хворих у 2016 р. було зафіксовано 147 849, кількість первинних випадків — 19 259. Порівняно з показниками попередніх років (у 2013 р. — 148 474, у 2014 р. — 152 319, у 2015 р. — 149 212) відбулося незначне зменшення кількості хворих із судинними ураженнями головного мозку: їх поширеність зменшилася на 0,69 щодо показника минулого року, а захворюваність збільшилася на 1,43 і становила 82,96 випадку на 10 тис. населення. Найчастішою причиною цереброваскулярних захворювань є гіпертонічна хвороба. Таких пацієнтів у 2016 р. було 86 526 (58,2%). Серед цереброваскулярних захворювань основне місце за медичною та соціальною значущістю посідають мозкові інсульти. Останніми роками спостерігали тенденцію до збільшення кількості інсультів: у 2012 р. — 4514, у 2013 р. — 4576, у 2014 р. — 4883, у 2015 р. — 5254 випадки. У 2016 р. у комунальних закладах міста вперше виявлено 5829 випадків гострих порушень мозкового кровообігу: 5079 інсультів і 750 транзиторних ішемічних атак (ТІА). Отже, за останній рік дещо зменшилася кількість інсультів (на 175 випадків), а ТІА — збільшилася на 90 випадків. Захворюваність на мозкові інсульти у 2016 р. становила 21,88 (відхилення цього показника порівняно з минулим роком — 3,35). Найчастішою

причиною інсультів у місті є гіпертонічна хвороба. Таких випадків за звітний період було зафіксовано 84,3% (4284). Цей показник не відрізнявся від минулорічного.

Аналіз роботи стаціонарних ліжок профільної служби

У 2016 р. було розгорнуто 1185 стаціонарних неврологічних ліжок. На цих ліжках у поточному році проліковано 41 790 хворих (на 146 більше, ніж у 2015 р.). Така сама тенденція до збільшення кількості стаціонарних хворих зафіксована і у попередні роки: у 2015 р. проліковано 41 644 хворих, у 2014 р. — 41 234, у 2013 р. — 32 775, у 2012 р. — 32 093. Стаціонарна летальність у 2016 р. становила 2,80 (дещо зменшилася порівняно з 2015 р. (2,86) та з 2014 р. (2,99)). Обіг ліжка у поточному році дорівнював 27,7 (у 2015 р. — 26,9). Середня тривалість лікування у 2016 р. — 12,6 дня (у 2015 р. — 12,7 дня). Ці дані свідчать про те, що у 2016 р. усі неврологічні ліжка працювали інтенсивніше і з задовільними кількісними та якісними показниками. Смертність унаслідок захворювань нервової системи становила 4,78 випадку на 10 тис. населення, смертність, спричинена цереброваскулярними захворюваннями, — 117,9 випадку (у 2015 р. — 118,0 випадку). Середній міський показник летальності по стаціонарній неврологічній допомозі — 2,80.

Найвищий показник летальності зафіксовано у неврологічних відділеннях МКЛ № 1 (табл. 1). Порівняно з минулим роком у МКЛ № 1, 5, 3, 4 та 6 показник летальності збільшився, а у МКЛ № 12 — значно знизився і наблизився до середнього показника по місту. У стаціонарах МКЛ № 18, 11, 8, 15 та 9, які забезпечують невідкладну допомогу та мають добові ургентні чергування по місту, летальність була меншою, ніж середній показник по місту. Найнижчим показником був у МКЛ № 18 (0,65).

Середній міський показник кількості днів роботи неврологічного ліжка на рік становив 350,1 і був вищим, ніж у 2015 р. (343,8), що свідчить про загальне збільшення інтенсивності їх навантаження за рахунок відділень, які працювали з великим перевантаженням, зокрема неврологічні стаціонари МКЛ № 1, 4 та 11. У МКЛ № 1 середнє навантаження на ліжко збільшилося майже на 50%, хоча цей показник був нижчим, ніж у 2015 р. Решта відділень працювали дещо з меншим навантаженням, хоча і виконували план.

У місті є 60 спеціалізованих ліжок для надання допомоги хворим з гострими мозковими інсультами: 30 ліжок у відділенні цереброваскулярної патології (ЦВП) ОКЛ м. Києва та 30 — у лівобережному нейроцентрі, розміщеному на базі МКЛ № 1. На цих ліжках у 2016 р. проліковано 2947 хворих (у 2015 р. — 2705, тобто на 242 хворих більше). Померло 249 хворих (у 2015 р. — 255). Летальність дорівнювала 8,07 (у 2015 р. — 8,85). У відділенні

ЦВП ОКЛ м. Києва у 2016 р. проліковано 761 хворого (у 2015 р. — 755). Померло 70 осіб (у 2015 р. — 82). Летальність становила 9,11 (у 2015 р. — 10,68). Середня тривалість лікування — 12,8 дня (у 2015 р. — 13,5 дня). Обіг ліжка становив 25,4 (у 2015 р. — 25,3). Отже, у відділенні ЦВП ОКЛ показники роботи у 2016 р. були дещо кращими порівняно з минулим роком: проліковано більше хворих (на 6 пацієнтів), померло на 12 осіб менше, ліжко-день зменшився на 0,7.

У відділенні ЦВП МКЛ № 1 у 2016 р. проліковано 2189 хворих (у 2015 р. — 1950, тобто на 239 хворих більше). Померло 179 осіб (у 2015 р. — 173). Летальність дорівнювала 7,72 (у 2015 р. — 8,19). Середня тривалість лікування — 8,9 (у 2015 р. — 8,8). У цьому відділенні ліжко працювало, як і завжди, зі значним перевантаженням: його обіг становив 75,0 (у 2015 р. — 67,7). Відділення мало кращі показники щодо минулого року: при збільшенні на 239 пролікованих пацієнтів померло на 6 більше; ліжко-день майже не змінився. Порівняно з аналогічним відділенням в ОКЛ м. Києва відділен-

Т а б л и ц я 1
Летальність у неврологічних стаціонарах

| Установа | 2016 р. | 2015 р. |
|----------|---------|---------|
| МКЛ № 1 | 4,89 | 4,25 |
| МКЛ № 5 | 4,46 | 4,07 |
| МКЛ № 3 | 3,60 | 2,91 |
| МКЛ № 4 | 3,57 | 3,53 |
| МКЛ № 6 | 3,31 | 2,81 |
| МКЛ № 12 | 2,87 | 4,31 |
| МКЛ № 9 | 2,53 | 2,80 |
| МКЛ № 15 | 2,15 | 2,61 |
| МКЛ № 8 | 1,41 | 1,65 |
| МКЛ № 11 | 0,87 | 1,70 |
| МКЛ № 18 | 0,65 | 1,14 |

Т а б л и ц я 2
Кількість днів роботи ліжка на рік

| Установа | 2016 р. | 2015 р. |
|---|---------|---------|
| МКЛ № 1 | 519,5 | 536,3 |
| МКЛ № 11 | 373,5 | 327,5 |
| МКЛ № 4 | 368,4 | 358,1 |
| МКЛ № 15 | 313,9 | 303,4 |
| МКЛ № 10 | 311,4 | 320,2 |
| Київський міський клінічний госпіталь ветеранів війни | 307,2 | 340,2 |
| МКЛ № 3 | 309,2 | 316,3 |

ня працювало значно інтенсивніше. Значне перевантаження спричинене великою кількістю населення на лівому березі міста, де є лише 3 лікарні, які забезпечують ургентну допомогу.

Аналіз роботи двох зазначених відділень свідчить про те, що наявність спеціалізованих відділень для допомоги хворим з інсультом сприяє поліпшенню якості лікування та наслідків інсульту. Це відповідає світовому досвіду з організації допомоги та лікування мозкових інсультів, який свідчить, що кращі результати лікування пацієнтів досягаються при швидкій (ранній) госпіталізації та лікуванні їх в інсультних центрах. На жаль, у Києві немає інсультних центрів. Затверджена міська програма «Здоров'я киян» на 2017—2019 рр. у розділі Б «Розвиток вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги», підрозділ 1 «Лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань» передбачає створення на базі двох лікарень міста судинних центрів.

Допомогу хворим на цереброваскулярні захворювання, зокрема мозкові інсульти, надають не лише неврологічні, а і два нейрохірургічні відділення в Київській міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги, Київський міський центр радіаційного захисту населення м. Києва від наслідків Чорнобильської катастрофи, Київський міський клінічний госпіталь ветеранів війни — загалом 17 лікарень міста. Наведені нижче статистичні дані не враховують нейрохірургічне відділення ОКЛ м. Києва, де впродовж року проліковано велику кількість пацієнтів з інсультами. У 2016 р. у зазначених відділеннях проліковано 24 956 хворих з цереброваскулярними захворюваннями (у 2015 р. — 24 864), що на 92 випадки більше, ніж у 2015 р. Летальність дорівнювала 6,94 % (у 2015 р. — 7,16 %). Незважаючи на щоквартальне збільшення кількості інсультів на кінець року загальна їх кількість у закладах, підпорядкованих департаменту охорони здоров'я, зменшилася на 309 випадків. У 2016 р. із загальної кількості інсультів (7424) ішемічних було 6597 (88,7 %), геморагічних — 799 (10,6 %), неуточненого генезу — 28, у 2015 р. — відповідно 7730, 6752, 47 і 931. Зменшилася кількість (на 132 випадки) геморагічних інсультів, але на 2,18 зросла летальність унаслідок них (39,74 проти 37,56 % у 2015 р.). Летальність унаслідок ішемічного інсульту прогресивно зменшувалася останніми роками (у 2016 р. — 15,70 %, у 2015 р. — 15,80 %, у 2014 р. — 15,95 %). Найвищі показники летальності зафіксовано в міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги (22,15 %), МКЛ № 15 (20,81 %), МКЛ № 12 (19,94 %), найнижчі — в МКЛ № 11 (8,47 %), МКЛ № 9 (9,63 %), МКЛ № 8 (11,34 %).

Таким чином, лікування пацієнтів у спеціалізованих відділеннях для надання допомоги хворим з гострими мозковими інсультами сприяє зменшенню термінів лікування та летальності, збільшенню обігу ліжка.

Успішно працювало у 2016 р. відділення демієлінізувальних захворювань (МКЛ № 4). Тут останніми роками проводиться велика робота за національною програмою «Розсіяний склероз». Щорічно фіксують дедалі більше таких хворих: лише минулого року зареєстровано 1752 хворих, з них 95 з уперше виявленими захворюваннями (у 2015 — 1739 і 89 хворих відповідно). Захворювання уражає осіб молодого і працездатного віку, має прогресивний перебіг, призводить до швидкої інвалідизації пацієнтів. Існує велика потреба у додатковому фінансуванні лікування хворих на розсіяний склероз, насамперед превентивної терапії, лікування загострень, котре потребує призначення пульс-терапії кортикостероїдних препаратів і симптоматичної терапії, яка може поліпшити ступінь їх функціональної активності, функціонування тазових органів, зменшити біль та спастичність.

В основному всі стаціонари міста працювали інтенсивно з добрими статистичними показниками, надаючи спеціалізовану неврологічну допомогу киянам та населенню України.

Аналіз роботи амбулаторної мережі профільної служби

Для проведення первинної та вторинної профілактики неврологічних захворювань, насамперед інсультів, профілактики й лікування артеріальної гіпертензії та її ускладнень важливе значення, особливо для виконання національної програми: «Запобігання та лікування серцево-судинних та мозкового-судинних захворювань», має консолідація дій неврологічної, нейрохірургічної та кардіологічної служб, зміцнення первинної ланки неврологічної служби. В усіх поліклініках здійснюється диспансерний нагляд за хворими з установленими нозологіями. Загалом диспансеризовано 31,13 % хворих (у 2015 р. — 30,11 %) з ураженнями нервової системи.

Частка хворих, котрі перебувають під диспансерним наглядом, збільшилася порівняно з минулим роком (табл. 3). На жаль, не проводиться диспансерний огляд хворих з ТІА, хоча хворі, котрі перенесли ТІА, мають не лише обов'язково бути госпіталізовані для обстеження, а й перебувати під постійним диспансерним наглядом. Їм необхідно проводити вторинну профілактику, щоб запобігти виникненню повторних ТІА та інсультів.

Велику роботу проводила амбулаторно-поліклінічна ланка неврологічної служби з діагностики, лікування та диспансерного нагляду за неврологічними хворими, первинної та вторинної профілактики цереброваскулярних захворювань, як результат — зменшення кількості інсультів у 2016 р., зокрема спричинених гіпертонічною хворобою.

У 2016 р. уперше визнано інвалідами 1246 неврологічних хворих, з них інвалідами внаслідок аварії на ЧАЕС — 20 осіб.

Т а б л и ц я 3

Показник диспансеризації за окремими нозологіями

| Нозологія | 2016 р. | 2015 р. |
|-----------------------------------|---------|---------|
| Цереброваскулярні хвороби | 38,76 | 38,57 |
| Інсульти | 88,68 | 87,11 |
| Інсульти з гіпертензією | 89,38 | 87,46 |
| Транзиторна ішемічна атака | 0 | 0 |
| Запальні хвороби нервової системи | 73,0 | 74,55 |
| Хвороба Паркінсона | 82,51 | 84,04 |
| Розсіяний склероз | 88,24 | 84,47 |
| Епілепсія | 79,90 | 80,89 |
| Вегетативно-судинна дистонія | 39,24 | 38,11 |

Важливою ланкою на поліклінічному етапі є денні стаціонари. У 2016 р. 8,8 % неврологічних хворих отримали лікування у денних стаціонарах. У таких стаціонарах функціонує 186 неврологічних ліжок. Їх кількість у 2016 р. зменшилася на 10 порівняно з 2015 р. Проліковано 18 201 хворого, тобто при зменшенні кількості ліжок чисельність пролікованих збільшилася на 3474. Середня кількість днів роботи ліжка становила 909,70 (у 2015 р. — 757,22), ліжко-день — 9,55 (у 2015 р. — 10,08). Денні стаціонари, працюючи часто у дві зміни, є конкурентами з надання допомоги з неврологічними стаціонарами: вони мають кращі показники, майже кожен третій неврологічний стаціонарний хворий лікується в денному стаціонарі. У цих стаціонарах лікуються хворі з легкими патологіями. За останні 3 роки в системі департаменту охорони здоров'я призупинився розвиток денних стаціонарів, кількість ліжок у них зменшується, хоча потреба в них дуже велика, оскільки вони можуть частково замінити стаціонари.

Реабілітація профільних хворих та профілактична робота

Важливою ланкою в роботі неврологічної служби є нейрореабілітація. У м. Києві останніми роками успішно функціонує трирівнева система нейрореабілітації хворих.

У 2016 р. працювало 180 реабілітаційних ліжок (у 2015 р. — 200) у МКЛ № 1, 3, 8, 18 та міський клінічний госпіталь ветеранів війни. На них проліковано 3666 хворих (у 2015 р. — 4100, у 2014 р. — 4102). Реабілітаційне ліжко працювало із середнім показником 335,7 — дещо краще, ніж у 2015 р. (335,0). Середня тривалість лікування становила 16,5 дня (у 2015 р. — 16,4 дня). Ці показники свідчать про те, що реабілітаційні ліжка використовуються раціонально, хоча можуть використовуватися ще інтенсивніше. Вони є необхідними в неврологічній службі, виконують свою роль (відновлення

втрачених функцій, зменшення ступеня інвалідизації) і є важливою ланкою в системі надання спеціалізованої медичної допомоги.

Впровадження наукових досягнень (організаційних, лікувальних) і технологій

Впродовж року щомісяця проводилося засідання товариства неврологів міста, на яких з доповідями виступали провідні вчені та неврологи-практики. Лікарі-неврологи міста брали активну участь у науково-практичних конференціях. Це дало змогу активно впроваджувати на базі підпорядкованих закладів нові технології, методи лікування та наукові розробки. Всі неврологічні відділення міста брали участь у проведенні прагматичного спостереження за хворими з інсультом. Його метою було поліпшення якості надання допомоги хворим на підставі аналізу демографічних і васкулярних чинників ризику захворювання, часу і обставин госпіталізації, виконання Уніфікованого клінічного протоколу: обсяг обстежень, лікувальні, профілактичні і реабілітаційні засоби та наслідки захворювання.

Управління якістю надання медичної допомоги

Впродовж року головним фахівцем департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації проводилися перевірки щодо надання профільної медичної допомоги хворим у стаціонарних та амбулаторних закладах міста, їх відповідність затвердженим протоколам (стандартам) надання медичної допомоги та локальним протоколам (клінічним маршрутам пацієнта). Регулярно здійснювалася експертна оцінка історій хвороби, амбулаторних карток, розбір скарг у лікувальних установах міста з метою поліпшення якості та ефективності лікувально-діагностичної роботи, додержання виконання стандартів ведення хворих.

Лікування хворих за кошти, виділені на забезпечення виконання державних та міських цільових програм

Для поліпшення надання медичної допомоги хворим на судинно-мозкові захворювання відповідно до міжнародних стандартів та уніфікованих клінічних протоколів МОЗ України у місті в 2016 р. було виділено кошти на закупівлю препарату для проведення тромболітичної терапії. В комунальних закладах (МКЛ № 4 і 15) тромболітичну терапію застосовано 5 хворим (з використанням 10 ампул Актилізе).

У світі тромболітичну терапію отримують від 3 до 15 % пацієнтів з ішемічним інсультом. Згідно з розрахунками у м. Києві такого лікування потребують 150 пацієнтів (3 % від усіх хворих), отже, щорічно необхідно використовувати 300 ампул препарату (в дозі 0,9/кг маси тіла). Неможливість активного застосування тромболітичного методу

лікування у клінічних лікарнях міста спричинена декількома чинниками, найважливішими з яких є пізня госпіталізація хворих, наявність у комунальних лікарнях приватних центрів, де проводять комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію, з відсутністю можливості цілодобової нейровізуалізації. Нині у місті є реальні передумови для проведення тромболітичної терапії хворим з гострими ішемічними інсультами: неврологічні відділення МКЛ № 3, 7 і 12 найближчим часом зможуть впровадити таку терапію. Створення у місті двох запланованих інсультних центрів дасть можливість в подальшому активно впроваджувати ТЛТ, як один з доказових методів лікування ішемічного інсульту.

Консультативно-лікувальна робота та робота зі зверненнями громадян

Протягом року головний позаштатний спеціаліст департаменту охорони здоров'я за графіком проводив консультативну роботу в поліклініці ОКЛ м. Києва. Згідно із Законом України № 393/96-ВР від 2 жовтня 1996 р. «Про звернення громадян» (зі змінами), Указом Президента України № 109/2008 від 7 лютого 2008 р. «Про першочергові заходи щодо забезпечення реалізації та гарантування конституційного права на звернення до органів державної влади та органів місцевого самоврядування» усі скарги, листи та звернення громадян щодо медичної допомоги з неврології розглянуто як особисто головним позаштатним спеціалістом, так і комісією. По можливості прохання було задоволено: надано письмові відповіді на звернення

громадян, вирішено питання з уточненням діагнозу, проведено експертну оцінку стану працездатності та організації лікування, реабілітації.

Участь у заходах щодо питань здорового способу життя та профілактики захворювань

Департаментом охорони здоров'я спільно з кафедрою неврології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, лікарями-неврологами ОКЛ м. Києва та за підтримки студентського активу 29 жовтня 2016 р. проведено просвітницько-лікувальний захід, приурочений до Всесвітнього дня боротьби з інсультом. Захід відвідало 150 пацієнтів. Усім їм було виміряно артеріальний тиск, за шкалами оцінки визначено чинники ризику інсульту, проведено консультації лікарями-неврологами ОКЛ м. Києва і співробітниками кафедри неврології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, роздано листівки. В межах заходу для пацієнтів було прочитано 5 просвітницьких лекцій. Інформацію про захід було висвітлено на сайті кафедри, а також у засобах масової інформації.

Висновки та пропозиції щодо вдосконалення роботи служби

Пріоритетний напрям у роботі неврологічної служби в м. Києві — вдосконалення спеціалізованої допомоги хворим з окремими неврологічними нозологіями (цереброваскулярними захворюваннями, розсіяним склерозом, хворобою Паркінсона, міастенією).

Підготувала М. М. Прокопів

доцент кафедри неврології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст з неврології ДЗОЗ КМДА

Умови публікації в «Українському неврологічному журналі»

Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.

Авторський оригінал подають у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії або надісланий електронною поштою). Електронна та друкована версії мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву або одани, 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;
- таблиці, малюнки, графіки, фотографії мають бути вставлені в текст;
- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 40, 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 або словосполучень) **трьома мовами**: українською, російською та англійською (переклад має бути точним);
- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше ніж два або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє), розміром не менше ніж 3 × 4 см;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті, поданий на наступній сторінці;
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. 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.

У кінці статті подають **дані щодо конфлікту інтересів** (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) та **участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистичне опрацювання даних; написання тексту; редагування тощо).

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.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі 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». Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики, за винятком вступу. Обсяг резюме — одна друкована сторінка.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word без табуляторів і службових символів усередині. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумерують за порядком їхнього згадування у статті.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ вставляють у текст разом з вихідними даними, які використовували для побудови.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ, виконані професійно вручну малюнки подають в оригіналі (на звороті мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або в 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; 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 розміщено статтю.

УВАГА! У зв'язку з необхідністю створення англійськомовного сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз, вносяться **зміни до оформлення списків літератури**. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначити мову написання статті в дужках (Ukr) або (Rus). Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний) в Інтернеті за посиланням <http://translit.kh.ua/?passport>, географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <http://www.translit.kh.ua/?geo>. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Зразок оформлення подано на наступній сторінці. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> або <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що встановлює рівень унікальності статті (Unplag: <https://ua.unplag.com/free-plagiarism-checker>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу:

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

E-mail: vitapol@i.com.ua, journals@vitapol.com.ua.

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському неврологічному журналі»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського неврологічного журналу» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в «Українському неврологічному журналі»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію та переклад статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 5) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 6) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар

(М.П. наукової установи, що засвідчує підпис Ліцензіара)

Зразки дублювання джерел англійською мовою

Стаття

Фуркало С. Н., Хасянова І. В., Власенко Е. А., Гиндич П. А., Кондратюк В. А. Особенности имплантации биорезорбирующихся коронарных стентов у пациентов с ишемической болезнью сердца. Возможности клинического применения оптической когерентной томографии для оптимизации результатов // Серце і судини. — 2016. — № 2. — С. 30—37.

Furkalo SM, Khasyanova IV, Vlasenko OA, Gindich PA, Kondratyuk VA. Bioresorbable coronary stent implantation in patients with coronary artery disease. Clinical applications of optical coherence tomography for optimization of results (Rus). Serce i sudyny [Heart and vessels] (Ukr). 2016;2:30-37.

Амосова К. М. Кардіоміопатії: сучасний погляд на питання класифікації, етіології, діагностики та диференційної діагностики. Частина I // Серце і судини. — 2016. — № 2. — С. 7—20.

Amosova KM. Cardiomyopathies: modern view on the issues of classification, etiology, diagnosis and differential diagnosis. Part I (Ukr). Serce i sudyny [Heart and vessels] (Ukr). 2016;2:7-20.

Книжка

Мішалов В. Г., Теслюк І. І., Копчак В. М. Діагностика та хірургічне лікування гнійних ускладнень калькульозного холециститу. — К.: Віт-А-Пол, 2003. — 92 с.

Mishalov VG, Teslyuk II, Kopchak VM. Diagnostika ta khirurgichne likuvannya gniinikh uskladnen' kal'kul'oznogo kholetsistitu [Diagnostics and surgical treatment of festering complications of calculous cholecystitis] (Ukr). Kyiv: Vit-A-Pol; 2003:92.